

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO

W POZNANIU

KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ I KOLOREKTALNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Piotr Krokowicz

Krystian Waraczewski

Wpływ proktokolektomii odtwórczej

na niedobory witaminy K

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz

**KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ,
CHIRURGII ONKOLOGII GASTROENTEROLOGICZNEJ**

I CHIRURGII PLASTYCZNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Michał Drews

POZNAŃ 2013

Spis treści

Spis skrótów:.....	4
1. Wstęp	5
1.1 Budowa chemiczna witaminy K	5
1.2 Historia odkrycia witaminy K.....	6
1.3 Źródła witaminy K.....	7
1.4 Niedobory witaminy K	7
1.5 Rola witaminy K w organizmie	12
1.6 Proktokolekoma odtwórcza	14
1.7 Powikłania zbiorników jelitowych	21
1.7.1 Zapalenie zbiornika jelitowego (pouchitis).....	21
1.7.2 Zapalenie mankietowe - cuffitis.....	23
1.7.3 Zespół nadwrażliwego zbiornika jelitowego (Irritable pouch syndrome)	23
1.7.4 Choroba Leśniowskiego-Crohna w zbiorniku	23
1.7.5 Zmiany nowotworowe w obrębie zbiornika	24
1.8 Zaburzenia czynnościowe po proktokolektomii odtwórczej i potencjalne przyczyny niedoboru witaminy K.	24
2. Cele pracy	26
3. Materiał i metoda	27
3.1 Technika zabiegu	27
3.2 Schemat badania pacjentów:.....	28
3.3 Badanie kliniczne.....	28
3.4 Badanie endoskopowe	30
3.5 Badanie histologiczne	32
3.6 Rozpoznanie zapalenia zbiornika	35
3.7 Badania biochemiczne	35
3.8 Oznaczania PIVKA-II (niekarboksylowana protrombina)	36
3.9 Analiza statystyczna	36
4. Wyniki:	37
4.1 Badana grupa – parametry kliniczne i biochemiczne	37
4.2 Średnie wartości PIVKA dla ocenianych parametrów klinicznych i biochemicznych.	39
4.3 Parametry kliniczne i biochemiczne w grupach o prawidłowym i podwyższonym poziomie PIVKA.....	48
4.4 Podsumowanie wyników	53

5. Dyskusja:	54
5.1 Ocena kliniczna chorych po proktokolektomii odtwórczej - powikłania	54
5.2 Zapalenie zbiornika jelitowego.....	54
5.3 Inne powikłania	56
5.4 Ocena kliniczna chorych po proktokolektomii odtwórczej – zaburzenia funkcji zbiornika.....	58
5.5 Ocena poziomu witaminy K po proktokolektomii odtwórczej.....	60
5.6 Wyniki badań biochemicznych w analizowanej grupie chorych.....	62
5.7 Korelacja zapalenia zbiornika jelitowego z podwyższonym poziomem PIVKA	63
5.8 Występowanie gruczolaków i objawów pozajelitowych a podwyższenie poziomu PIVKA.	64
5.9 Suplementacja witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej – czy wskazana?.....	65
5.10 Zalety i wady badania	67
6. Wnioski.....	68
7. Streszczenie	69
8. Abstract.....	72
9. Spis tabel i rycin.....	75
10. Piśmiennictwo.....	78

Spis skrótów:

AI – (Adequate intake) - wystarczające spożycie

ChLC – (Crohn Disease) – choroba Leśniowskiego-Crohna

CRP – (C-reactive protein) – białko ostrej fazy

FAP – (Familial Adenomatous Polyposis) – rodzinna polipowatość jelita grubego

Gla - kwas γ -karboksylglutaminowy

Glu – kwas glutaminowy

KH2 - postać zredukowana witaminy K

KO - postać utleniona witaminy K

MGP – (Matrix Gla Protein)

NADPH – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy

PIVKA – (Proteins Induced by Vitamin K Absence) – białka indukowane nieobecnością witaminy K

PSC – (primary sclerosing cholangitis) – pierwotne zwężające zapalenie dróg żółciowych

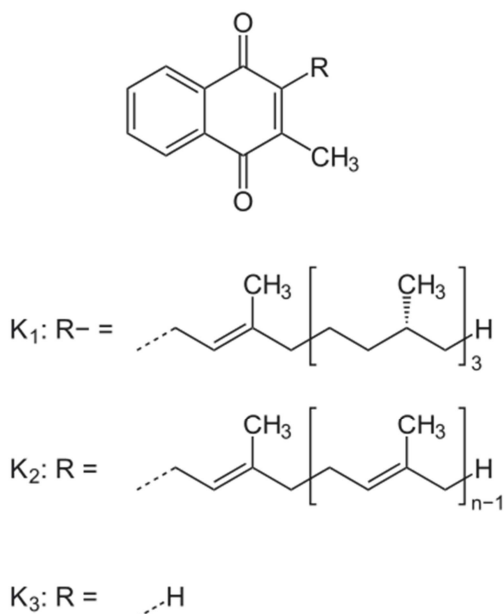
UC – (ulcerative colitis) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

1. Wstęp

1.1 Budowa chemiczna witaminy K

Witaminy K stanowią grupę związków różniących się nieznacznie pod kątem budowy molekularnej. Cechą wspólną wszystkich tych substancji jest pierścień 2-metylo-1,4-naftochinonowy z przyłączonymi w pozycji C-3 grupami izoprenoidowymi. Ilość przyłączonych grup stanowi podstawę do podziału na różne rodziny – K1, K2, K3.



Ryc. 1 Struktura chemiczna witamin K1, K2, K3

W postaci naturalnej witamina K występuje w dwóch podstawowych formach. Pierwszą z nich – witaminę K1 uzyskano z liści lucerny. Drugą – witaminę K2 – uzyskano z mięsa rybiego. Jednakże wiemy, że witaminy z grupy K2 są heterogenną grupą i różnią się między sobą pod względem molekularnym.

Witamina K1 syntetyzowana jest w roślinach i nazywana jest filochinonem lub fitomenadionem. Drugą grupę określa się mianem menachinonów. Właściwości witamin K2 zbadano dokładnie w latach 60-tych XX wieku (1). Menachinony są syntetyzowane głównie przez bakterie i występują w produktach pochodzenia zwierzęcego. Dodatkowo w Japonii możemy znaleźć je w produktach fermentacji soi.

Oprócz witamin K pochodzenia roślinnego spotykamy, zwłaszcza w praktyce klinicznej witaminę K3. Jest to syntetyczny analog witaminy K, który pełni rolę jej prowitaminy. Witamina K3 zwana menandionem charakteryzuje się bardzo dużą aktywnością biologiczną i zdolnością do przemiany w MK-4. (1) MK-4 charakteryzuje się obecnością 4 grup izopreneidowych w pozycji 3 i stanowią biologicznie najbardziej aktywną formą witaminy K (2).

1.2 Historia odkrycia witaminy K

Rola odkrywcy witaminy K przypadła duńskiemu biochemikowi Henrikowi Damowi. Henrik Dam pracował nad metabolizmem cholesterolu u zwierząt hodowlanych, głównie drobiu. Zaobserwował powstawanie zmian krwotocznych pod postacią wylewów krwawych do skóry i mięśni u części z hodowanych zwierząt. Zmiany powyższe występowały u kurcząt, które były karmione niskotłuszczową paszą pozbawioną steroli (2) (3) (4) (5). Podobne obserwacje poczynił McFarlane ze współpracownikami, którzy zaobserwowali, że zwierzęta laboratoryjne karmione mięsem rybim czy zwierzęcym, z którego wyekstrahowano tłuszcze, miały zaburzenia w krzepliwości krwi (6).

Powyższe obserwacje spowodowały intensyfikację badań, których celem było znalezienie w różnych paszach "substancji" odpowiedzialnej za powstawanie powikłań krwotocznych (7).

W 1934 roku Dam i Schönheyder dodając i ujmując z różnych pasz poszczególne składniki zaobserwowali ustępowanie zmian krwotocznych u zwierząt, którym podawano dietę bogatą w zielone liście, pomidory oraz wątrobę wieprzową. Obserwacje powyższe przyczyniły się do postawienia tezy, iż za zaburzenia krzepliwości krwi u zwierząt hodowlanych odpowiedzialna jest substancja rozpuszczalna w tłuszczach, której głównym rezerwuarem była wątroba wieprzowa (4) (7) (8).

Uznając właściwości przeciwkrwotoczne tej substancji Dam nazwał ją witaminą koagulacji (witaminą K). Lata 30-te XX-go wieku to okres, w których wielu badaczy starało się wyodrębnić witaminę K z różnych produktów żywnościowych. Jako pierwsi w postaci krystalicznej uzyskali witaminę K z mięsa ryb badacze z St. Louis pod kierownictwem Edwarda Doisy (8) (9).

W roku 1935 Almquist i Stokstad odkryli również możliwość syntezy witaminy K przez bakterie *Escherichia coli* występujące w jelicie grubym. Słuszność tej teorii została

potwierdzona przez Almquista w badaniach, które wykazały skuteczność ekstraktu z lucerny, mięsa ryb lub ekstraktu z owsa poddanego fermentacji bakteryjnej w zapobieganiu powstawania zaburzeń krwotocznych i profilaktyce tych zaburzeń (10).

Za odkrycie witaminy K oraz ustalenie jej struktury chemicznej Dam otrzymał w roku 1943 nagrodę Nobla (11).

1.3 Źródła witaminy K

Witamina K1 – filochinon - jest naturalnie występującą witaminą K. Spotyka się ją wyłącznie w zielonych częściach roślin, głównie liści (szpinak, sałata, kapusta właściwa), zielonych jarzynach, olejach roślinnych i margarynach (1). Zaobserwowano zależność, że dana roślina zawiera tym większą ilość witaminy K, im większa jest ilość chlorofilu w tej roślinie. Stąd niewielkie, wręcz śladowe ilości tej witaminy w owocach i produktach zbożowych. Bardzo ubogim źródłem witaminy K1 jest mleko i mięso.

Witamina K2 – menachinon – występuje głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego i jest efektem syntezy bakteryjnej. Szczególnie dużo można jej znaleźć w mięsie, mleku i jajach oraz w przetworach mlecznych, takich jak sery i jogurty (12).

Dzienne zapotrzebowanie na witaminę K, które wynosi u osób dorosłych 4 mg/dobę a u dzieci 1 mg/dobę, pokrywane jest z dwóch źródeł, tj. ze spożywanych pokarmów oraz z syntezy bakteryjnej w jelitach, zwłaszcza w jelicie grubym. W żywności witamina K znajduje się zarówno w produktach pochodzenia roślinnego jak i zwierzęcego. Bogatym jej źródłem są zielone warzywa liściaste, wątroba, mięso, jaja (12).

Około połowy zapotrzebowania na witaminę K zaspakajane jest drogą syntezy bakteryjnej w jelicie grubym. Ponadto w organizmie istnieje biochemiczny mechanizm odzyskiwania tej witaminy.

1.4 Niedobory witaminy K

Niedobory witaminy K mogą wystąpić w każdej grupie wiekowej. Najczęściej niedobory spotyka się u noworodków i niemowląt (13) (14), drugą grupą są osoby dorosłe.

Etiologia niedoborów jest różna w grupie noworodków i niemowląt w porównaniu do pacjentów z grupy osób dorosłych.

U noworodków przewód pokarmowy po porodzie nie jest skolonizowany przez szczepy bakteryjne, w tym te produkujące witaminę K. Jednocześnie mleko matki zawiera niewielką ilość tej witaminy (14). Brak zatem jest jej adekwatnego dostarczenia z pokarmem lub drogą syntezy jelitowej. Problem niedoboru witaminy K dotyczy noworodków i niemowląt do końca 3 miesiąca życia. Klasyczna postać choroby krwotocznej noworodków występuje w pierwszych dniach życia, najczęściej w 3-5 dobie. Objawia się ona krwawieniami do przewodu pokarmowego, pępka, błon śluzowych czy skóry. Druga postać tego niedoboru objawia się w 2-12 tygodniu życia i objawia się krwawieniami śródczaszkowymi. Śmiertelność w tej grupie chorych jest bardzo wysoka (15). Niepokój każdego neonatologa i pediatry powinny budzić tzw. objawy ostrzegawcze, do których należą:

- niewielkie krwawienia do przewodu pokarmowego, do pępka i z błon śluzowych
- przedłużająca się żółtaczka
- biegunka, wymioty
- brak lub słabe przyrosty masy ciała.

W okresie noworodkowym zapotrzebowanie na witaminę K wynosi 1 $\mu\text{g}/\text{kg m.c./dobę}$ (14).

Dla porównania mleko matki zawiera średnio ok. 0,25 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ i jest to ilość niewystarczająca do pokrycia dobowego zapotrzebowania.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty Zespół Ekspertów z dziedziny pediatrii, neonatologii i medycyny rodzinnej w roku 2007 wydał wytyczne dotyczące suplementacji witaminy K u noworodków i niemowląt (16), obejmujące następujące zasady:

„ZALECENIA

1. Wszystkie noworodki po urodzeniu powinny otrzymać witaminę K
 - a) Noworodki zdrowe, donoszone: 0,5 mg domięśniowo lub 2 mg doustnie
 - b) Noworodki z grupy ryzyka (poród zabiegowy, zamartwica urodzeniowa, hipotrofia wewnątrzmaciczna, zespół aspiracji smółki, leki przed porodem u matki:
 - karbamazepina,
 - fenytoina,

- barbiturany,
- cefalosporyny,
- rifampicyna,
- izoniazyd
- pochodne kumaryny: 0,5 mg domięśniowo.

- c) Noworodki urodzone przedwcześnie: < 1,5 kg: 0,3 mg domięśniowo lub dożylnie;
> 1,5 kg: 0,5 mg domięśniowo;

2. Noworodki i niemowlęta karmione piersią poza jednorazową dawką witaminy K podaną po urodzeniu wymagają dalszej profilaktycznej podaży witaminy K w okresie od 2 tygodnia życia do ukończenia 3 miesiąca życia

- a) Niemowlęta karmione piersią - powinny otrzymywać witaminę K w dawce 25µg/dobę
- b) Niemowlęta karmione piersią - z przewlekającą się biegunką, przedłużającą się żółtaczką, przejściową cholestazą powinny otrzymywać witaminę K w zwiększonej dawce - 50µg/dobę do czasu ustąpienia objawów chorobowych.
- c) W przypadku cholestazy i mukowiscydozy dawkowanie witaminy K powinno być wyższe, zgodne z rekomendacjami w danej jednostce chorobowej

3. Niemowlęta karmione mieszankami mlecznymi modyfikowanymi, mlekiem dla wcześniaków, a także mieszankami mlekozastępczymi po otrzymaniu jednorazowej dawki witaminy K po urodzeniu nie wymagają dalszej profilaktycznej podaży.”

U dzieci można stosować preparaty wielowitaminowe zawierające samą witaminę K lub w połączeniu z innymi witaminami. Jednym z preparatów chętnie stosowanym przez pediatrów jest **Juvit**. 1 ml roztworu (około 27 kropli) zawiera 5000 j.m. witaminy A, 1000 j.m. witaminy D₃, 4 mg witaminy E, 2 mg witaminy B₁, 0,8 mg witaminy B₂, 4 mg witaminy B₆, 30 mg nikotynamidu, 10 mg dekspantenolu, 100 mg witaminy C. Podajemy doustnie

niemowlętom do 12 m.ż. 3-5 kropli na dobę, dzieciom w wieku 1-6 lat 6-7 kropli na dobę, dzieciom starszym w wieku 7-14 lat 8-9 kropli na dobę.

Preparatem zawierającym samą witaminę K jest **VitaK** kaps twist-off (25 µg) lub aerosol do stos w jamie ustnej (25µg). 1 dawka (kapsułka lub aplikacja) zawiera 25 µg witaminy K i podaje się ją jednorazowo w ciągu doby. Doustnie: 1 kaps. lub 1 aplikacja aerozolu raz na dobę (kapsułki: należy przekręcić i oderwać).

U osób dorosłych niedobory witaminy K mogą być spowodowane :

- przyjmowaniem w pokarmach zbyt małych ilości tej witaminy
- rozległymi urazami
- rozległymi zabiegami operacyjnymi głównie resekcyjnymi, zwłaszcza w obrębie jelit
- długotrwałym żywieniem pozajelitowym z (lub bez) jednoczesnym stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, zwłaszcza przy braku uzupełniania mieszaniny odżywczej w odpowiednie ilości witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (np. Cernevit, Vitalipid) (17) (18).

Stany chorobowe przebiegające z niedrożnością dróg żółciowych (np. kamica przewodowa, obturacja nowotworowa dróg żółciowych, zwężające zapalenie dróg żółciowych), zaburzeniami funkcji wątroby (guzy nowotworowe, marskość) czy zaburzeniami wchłaniania jelitowego również mogą prowadzić do niedoboru witaminy K w organizmie człowieka. Zmniejszenie produkcji, transportu i cyrkulacji kwasów żółciowych wpływa w istotny sposób na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy K.

Kolejną grupą czynników powodujących zmniejszenie ilości witaminy K w ustroju są leki. Do leków mogących wpływać na występowanie powikłań krwotocznych związanych z niedoborem witaminy K należą:

- leki przeciwdrgawkowe
- leki przeciwkrzepliwie (antagoniści witaminy K)
- cyklosporyny

- pochodne kwasu salicylowego
- znacznie zwiększone dawki witaminy A i E (17).

W przypadku ostrych niedoborów witaminy K u osób dorosłych, u których występują groźne dla życia krwawienia, podajemy ją w formie tabletek lub w postaci iniekcji. Preparatem zawierającym samą witaminę K jest Vitacon. Zawiera on 10 mg Phytomenadionu w tabletkach lub ampułkach. W przypadku ciężkich krwawień podajemy 1-2 ampułki (10-20 mg) w infuzji lub powoli dożylnie. Po upływie 3 h od podania należy oznaczyć czas protrombinowy i jeśli jest przedłużony, dawkę należy powtórzyć. Dawka maksymalna to 40 mg/dobę.

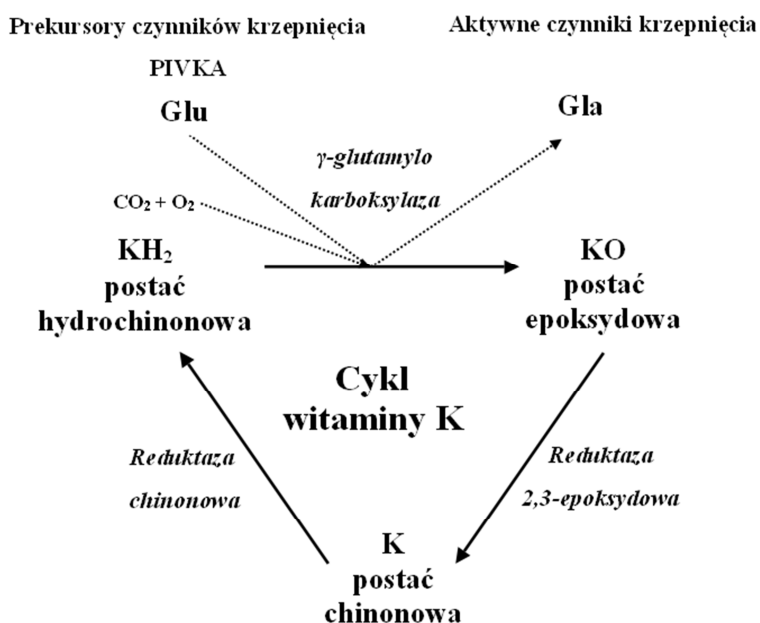
Dawki witaminy K stosowane w suplementacji są znacznie mniejsze i zbliżone do oszacowanego zalecanego dobowego spożycia na poziomie ok 100 µg/dobę. Istnieje cała gama preparatów o charakterze suplementów diety, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia czy produktów medycznych zawierających witaminę K; Ambiovit K, Ambiovit K+D, Arthrostop Lady, Bioaron K+D, Calibrium BabyPlan, CEM - M, Centrum Cardio, Centrum Junior, Doppelherz Aktiv Mocne kości, Falvit estro, Femcalvit, Hartuś na mocne kości i zęby, Marsjanki kosmożelki, Multi-Tabs Immuno Kid, Multi-Tabs Junior, Niverosin, Ozone Osteozone, Sensilab Wapń, Magnez + D3, Signa Vit LQ, Triomar Total, Vigor Complete 20 +, Vigor Gold, Vigor Junior, Vigor Plus, Vita K, Vita K+D, VitaStrong A-Z, VitaStrong Gold, Vitrum, Vitrum Senior, Wapń, Magnez + D3 Polfa Łódź, Witamina K, Zdrovit Complex + Żeń-Szeń, Zdrovit Complex z Luteiną, Zdrovit Complex z Żeń-Szeniem, Zdrovit Optimum.

Opinie na temat celowości ich stosowania u osób zdrowych są podzielone, zagadnienie to stanowi jeden z często dyskutowanych problemów medycznych przekraczających ramy niniejszej pracy.

1.5 Rola witaminy K w organizmie

Cykl witaminy K

Jest to szereg następujących po sobie przemian biochemicznych zachodzących w wątrobie, których celem jest regeneracja zredukowanej witaminy K w organizmie. Gamma-karboksylaza zależna od witaminy K przekształca zredukowaną postać witaminy K hydrochinonową w 2,3-epoksyd. Następnie w hepatocytach ulega, pod wpływem reduktazy 2,3-epoksydowej, przemianie do postaci chinonowej witaminy K. Ostatnim etapem przemian jest konwersja do hydrochinonu przez NADPH i reduktazę witaminy K, zamykając cykl regeneracji aktywnej postaci witaminy K (10).



Ryc. 2 Cykl witaminy K. Glu – kwas glutaminowy; Gla – kwas γ -karboksylglutaminowy; KH₂ – postać zredukowana, aktywna witaminy K; KO – postać utleniona witaminy K.

Formą aktywną witaminy K jest postać zredukowana (KH₂), która pełni rolę kofaktora dla γ -karboksylazy biorącej udział w procesie konwersji reszt Glu do reszt Gla (19). Reszty kwasu γ -karboksylglutaminowego wykazują zdolność wiązania wapnia, stając się formami aktywnymi. Tak zmodyfikowane białka nazywamy Gla (20). Cykl przemian witaminy K oraz

proces karboksylacji białek Glu do Gla przy udziale γ -glutamylu karboksylazy są nierozdzielnie ze sobą powiązane (21).

Stąd zaburzenia w cyklu witaminy K wpływają na zmniejszenie produkcji białek Gla w wątrobie. W latach 70-tych XX wieku odkryto białko zawierające Gla – była to protrombina.

W kolejnych latach zidentyfikowano aminokwas Gla w innych czynnikach krzepnięcia krwi (1).

Dzisiaj znanym jest fakt koniecznej obecności witaminy K w posttranslacyjnej modyfikacji białek, takich jak: protrombina, czynniki krzepnięcia krwi (II, VII, IX, X) oraz białka S, C i Z (5) (22) (23).

Obecnie poznanych jest 16 białek zawierających Gla w swojej strukturze, ale tylko 8 z nich jest białkami biorącymi udział w procesach krzepnięcia krwi. Pozostałe są zlokalizowane poza układem krwionośnym (24) .

Wg Suttiego karboksylaza spotykana jest również w takich narządach jak śledziona, płuca, tarczyca, trzustka, gruczoł, łożysko, jądra, macica, nerki, ścięgna, a także w fibroblastach i komórkach nowotworowych różnego pochodzenia (22)

Produkcja białek Gla w tak różnorodnych tkankach wiąże się ze z ich zróżnicowaniem funkcjonalnym.

Białka zależne od witaminy K biorą udział w metabolizmie kości (25), naczyń krwionośnych, zapobieganiu zwapnieniu naczyń (25) (26) (27) oraz kalcyfikacji innych tkanek (np. chrzęstnej).

Najlepiej poznаныmi białkami zależnymi od witaminy K, a nie będącymi białkami układu krzepnięcia są osteokalcyna i MGP (Matrix Gla Protein). Ich działanie polega na wpływie na uwapnianie różnych tkanek, osteokalcyna – kostnej, a MGP chrzęstnej i naczyń krwionośnych. Szulc w swoich badaniach wykazał związek pomiędzy wysokim poziomem niekarboksylowanej osteokalcyny a zbyt małą kalcyfikacją kości i współistniejącą osteoporozą (28). Natomiast Braam wykazał podobną zależność w stosunku do MGP, gdzie wysokie poziomy niekarboksylowanego białka korelowały z wysokim stopniem stwardnienia tętnic (29). Zrozumiałym zatem staje się fakt występowania wysokiego poziomu MGP u chorych ze zmianami miażdżycowymi (27) (30).

Najważniejszą rolą witaminy K jest jej udział w translacji białek biorących udział w kaskadzie krzepnięcia. We wątrobie produkowane są białka w formie nieaktywnej. Do czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K należą czynnik II, VII, IX, X oraz białko C i S. Aktywacja tych prekursorów wymaga obecności witaminy K. Karboksylacja tych białek powoduje zdolność do wiązania jonów wapnia, które są niezbędne w procesie adhezji tych czynników do płytek krwi, co z kolei aktywuje kaskadę krzepnięcia. Brak obecności witaminy K powoduje brak uczynnienia prekursorów czynników krzepnięcia. Prekursory te w postaci nieczynnej są magazynowane we wątrobie. W sytuacji niedoboru witaminy K lub podaży leków blokujących enzymy cyklu witaminy K (np. antywitaminy K), w krążeniu zwiększa się ilość wolnych prekursorów. Te nieaktywne prekursory, które kumulują się wówczas w krążeniu noszą nazwę – PIVKA (**P**roteins **I**nduced by **V**itamin **K** **A**bsence - białka indukowane brakiem witaminy K).

Do PIVKA zaliczamy:

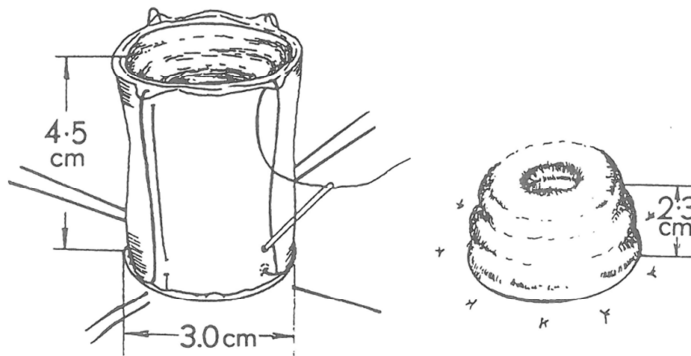
- nieaktywne osoczowe czynniki krzepnięcia II, VII, IX, X
- osteokalcyna, białko C i białko S.

Należy podkreślić, iż podwyższony poziom PIVKA jest czułym markerem niedoboru witaminy K.

1.6 Proktokolektomia odtwórcza

Proktokolektomia odtwórcza jest metodą leczenia chirurgicznego wspólnie stosowaną we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG), polipowatości rodzinnej (FAP) oraz wieloogniskowym raku jelita grubego (31). Wspólnie wykonywana procedura chirurgiczna ewoluowała przez dziesięciolecia, opierając się na doświadczeniach i obserwacjach wielu chirurgów. Po raz pierwszy spotykamy się z terminem proktokolektomii w latach czterdziestych ubiegłego wieku. Mimo, iż technika ta znana była już w wieku XIX, to została ona dopracowana i opisana przez Straussa w 1944 roku (31). W zabiegu tym dokonywano usunięcia jelita grubego oraz wytworzenia końcowej, stałej ileostomii. Technika ta wiązała się z dużą ilością powikłań ze strony skóry w okolicach stomii. Rozwiązanie tego problemu znalazł Brooke i zmodyfikował je Turnbull w 1952 roku (32) (33). Zaproponowali

oni wywinięcie ileostomii, które to zapobiegało powikłaniom ze strony skóry i okolicznych tkanek. Technika ta stosowana jest do dzisiaj (34) (35) (36).



Ryc. 3 Sposób formowania ileostomii opracowany przez Brooke'a i Turnbulla (32).

Rozwiązaniem problemu odczynów ze strony skóry w okolicy ileostomii było zaproponowanie przez Kocka w 1969 roku, wytwarzanie zbiornika wewnątrzbrzusznego, którego zadaniem było gromadzenie treści jelitowej (37). W roku 1972 Kock wprowadził modyfikację własnej metody polegającej na wytwarzaniu zastawki (36) (37). Niestety metoda powyższa związana była z dużą ilością powikłań, które wymagały reoperacji oraz naprawy układu zastawkowego (38) (39) (40). Kock również był prawdopodobnie pierwszym autorem zespolenia zbiornika wewnątrzbrzusznego z odbytem. Powyższa pionierska operacja została wykonana w roku 1968. Niestety wynik czynnościowy zabiegu nie był zadowalający – chory miał duże problemy z opróżnianiem zbiornika jelitowego przez długą pętlę odprowadzającą za pomocą cewnika (37).

Proktokolektomia z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego i wytworzeniem zbiornika jelitowego jest metodą, która pozwala na całkowite usunięcie zmienionej chorobowo śluzówki jelita grubego oraz na zachowanie mechanizmu zwieraczowego umożliwiającego kontrolę nad defekacją (41) (42) (43) (44). Ostateczna forma zbiornika jelitowego wytwarzanego z dystalnej części jelita krętego została opracowana przez Parksa i Nichollsa z Londynu (45).

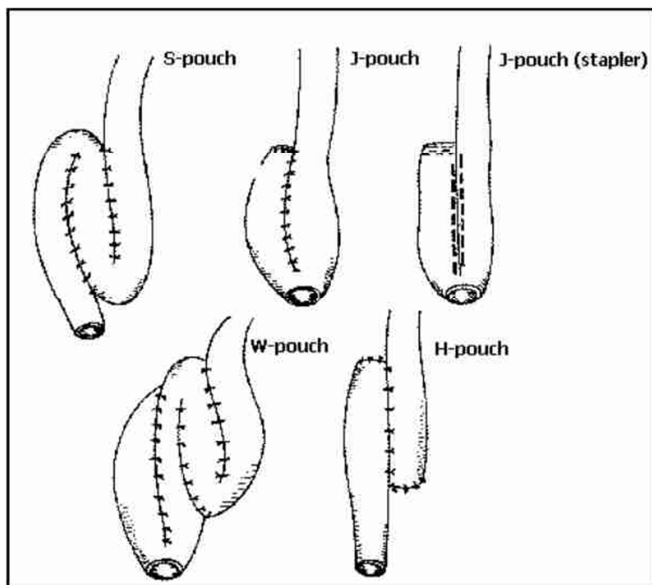


Ryc. 4 Alan Parks – autor zbiornika jelitowego wytwarzanego z końcowej części jelita cienkiego



Ryc. 5 John Nichols - autor zbiornika jelitowego wytwarzanego z końcowej części jelita cienkiego

Opisana przez nich w 1978 roku metoda leczenia operacyjnego polegała na usunięciu całego jelita grubego, usunięciu błony śluzowej odbytnicy od strony zwieraczy, wykonanie zbiornika jelitowego w kształcie litery „S” oraz jego zespolenie na wysokości linii grzebieniastej z odbytem (46). Od czasów wytworzenia pierwszego zbiornika typu „S”, wprowadzono wiele innych typów zbiorników oraz ich modyfikacji (47).



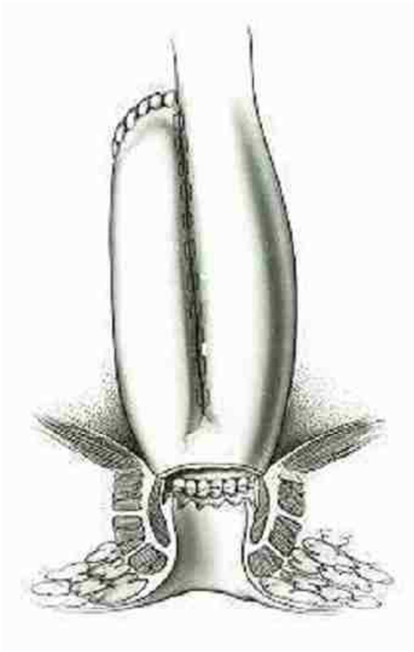
Ryc. 6 Typy zbiorników jelitowych (S – Parks, J – Utsunomiya, W – Nicholls, H – Fonkalsrud) wytwarzanych przez różnych autorów

Obecnie najczęściej wykonywanym zbiornikiem jelitowym jest zbiornik w kształcie litery „J”. Po raz pierwszy zaproponowany przez Utsunomię w roku 1980. (43) (48).



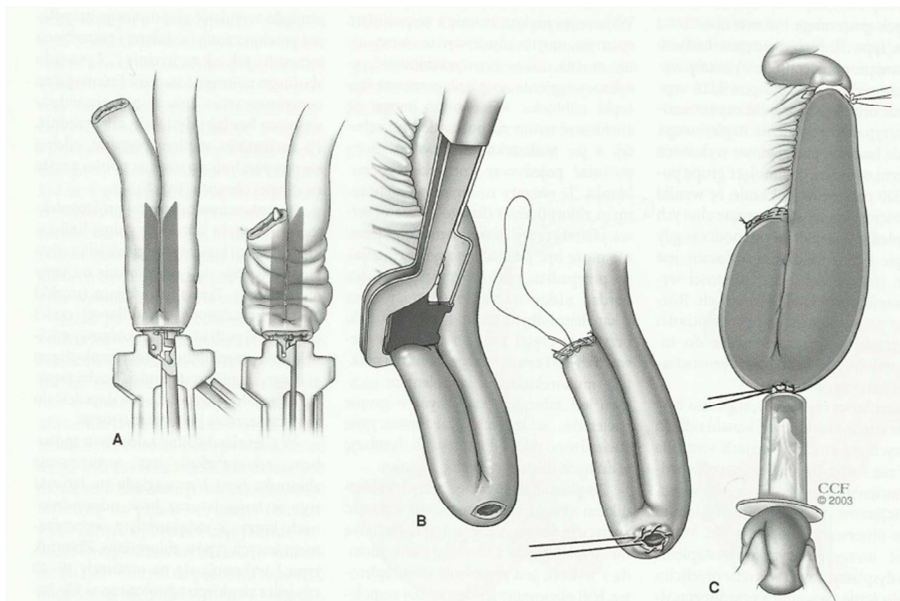
Ryc. 7 Joji Utsunomiya – autor zbiornika jelitowego w kształcie litery J

Pierwsze zbiorniki jelitowe „J” wykonywane były metodą ręcznego szycia (43) (45).

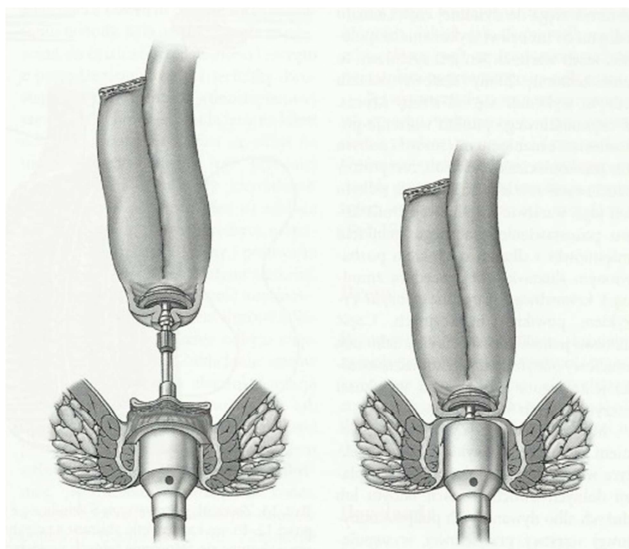


Ryc. 8 Zbiornik szyty ręcznie wg Utsunomiyi (43)

Obecnie popularnym jest wykonywanie zbiornika metodą staplerową.



Ryc. 9 Metoda staplerowego zespolenia zbiornika z kanałem odbytu (49)



Ryc. 10 Metoda staplowego zespolenia zbiornika z kanałem odbytu (49)

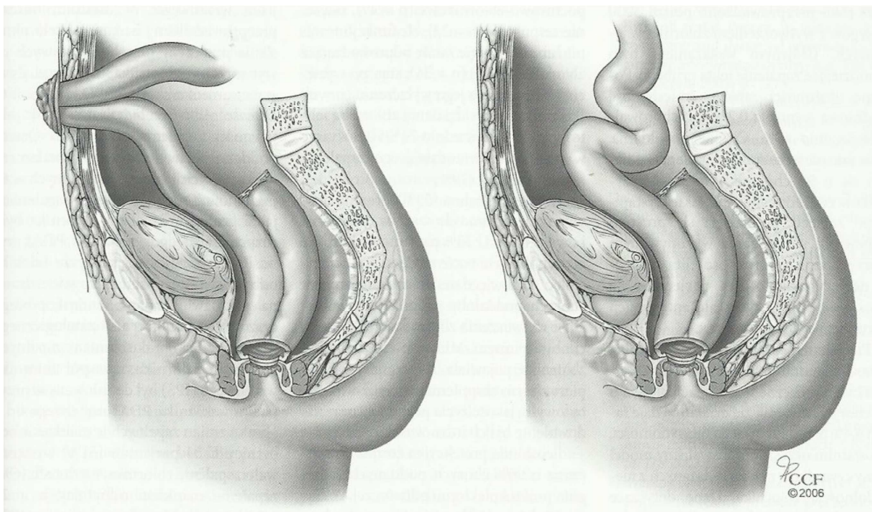
Zastosowanie metody staplerowej znacznie skróciło i ułatwiło wykonywanie zbiornika typu „J”. Jednocześnie nadal stałej ewolucji podlegają wymiary samego zbiornika, jak i sposób połączenia go z odbytem. Początkowo zbiornik miał około 20 cm długości. Obecnie stosuje się zbiorniki o długości 12-15 cm (41) (50) (51) (52) (53) (54).

Zabieg proktokolektomii jest zabiegiem, który zazwyczaj wykonywany jest dwuetapowo. W pierwszym etapie usuwa się chorobowo zmienione jelito grube i jednocześnie wytwarza się zbiornik jelitowy zespalając go z kanałem odbytu. Dodatkowo wytwarza się również ileostomię pętlową. Drugi etap polega na odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego poprzez zamknięcie ileostomii. Wykonuje się to z małego nacięcia wokół ileostomii. Istotą jest zeszywanie ściany jelita cienkiego bez jego resekcji.

W przypadkach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o ciężkim przebiegu (toxic megacolon, kacheksja, ileitis terminalis, długotrwała sterydoterapia) oraz polipowatości rodzinnej jelita grubego z niedrożnością spowodowaną guzem zamykającym światło jelita zaleca się procedurę trój etapową. Pierwszy etap polega na usunięciu jelita grubego sposobem Hartmanna z wyłonieniem ileostomii końcowej. Drugi etap polega na skróceniu kikutka odbytnicy oraz wytworzeniu zbiornika jelitowego, który zespała się z kanałem odbytu. Jednocześnie wyłania się ileostomię pętlową celem odbarczenia zbiornika jelitowego. Trzeci

etap, analogicznie do zabiegu dwuetapowego, polega na odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego (55).

W latach 90-tych XX wieku zaczęły pojawiać się doniesienia, w których zabieg proktokolektomii odtwórczej wykonywany był jednoetapowo, bez ileostomii pętlowej (56). Stosowano go w sytuacji polipowatości rodzinnej we wczesnym okresie rozwoju choroby, bez ognisk przemiany nowotworowej złośliwej oraz zachowanym prawidłowym pasażem jelitowym. Zabieg jednoetapowy można było wykonywać w sytuacji całkowitej pewności co do szczelności zespożeń w obrębie zbiornika i zespolenia zbiornika z kanałem odbytu. Warunkiem było wykonywanie zabiegu beznapięciowo, przy dobrym ukrwieniu zespalanych odcinków jelitowych z jednoczesną kontrolą szczelności błękitem metylenowym. Dodatkowo wykonanie zabiegu jednoetapowo warunkował stan ogólny chorego (brak zaburzeń ogólnoustrojowych) oraz akceptacja przez chorego dyskomfortu związanego z przejściowym oddawaniem dużych ilości płynnych stolców.



Ryc. 11 Zespolenie zbiornika jelitowego z kanałem odbytu z i bez wytworzonej ileostomii (49)

Obecnie uważa się, że proktokolektomia odtwórcza jest złotym standardem leczenia chirurgicznego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i w polipowatości rodzinnej (57) .

1.7 Powikłania zbiorników jelitowych

Według Fazio i wsp. do podstawowych schorzeń dotyczących zbiornika jelitowego i występujących po wykonaniu proktokolektomii odtwórczej należą (51) (58) (59)

- zapalenie zbiornika jelitowego (pouchitis)
- zapalenie strefy przejściowej w miejscu zespolenia zbiornika z odbytem powyżej linii zębatej (cuffitis)
- zespół zbiornika nadwrażliwego (irritable pouch syndrom)
- chorobę Leśniowskiego-Crohna w zbiorniku
- dysplazję lub nowotwór w zbiorniku albo w strefie przejściowej odbytu.

Część z tych powikłań, zwłaszcza zapalenie strefy przejściowej, może być związana z nieprawidłową techniką chirurgiczną i pozostawieniem zbyt długiego „kikuta” odbytnicy. Etiologia większości powikłań nie jest jeszcze w dokładnie poznana. W przypadku ich wystąpienie, zwłaszcza przy podejrzeniu dysplazji czy nowotworzenia bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie i odpowiednie leczenie. Dlatego też wszyscy chorzy po proktokolektomii odtwórczej muszą pozostawać pod opieką specjalistycznych Poradni. Zbyt późno rozpoznane i nieprawidłowo leczone powikłania proktokolektomii mogą prowadzić, w skrajnych przypadkach, do konieczności resekcji zbiornika jelitowego wraz ze zwieraczami i wytworzenia stałej ileostomii.

1.7.1 Zapalenie zbiornika jelitowego (pouchitis)

Po raz pierwszy tego terminu użył Kock w roku 1977 (59) (60) do określenia stanu zapalnego toczącego się w wewnątrzbrzusznym zbiorniku wytworzonym z końcowego odcinka jelita cienkiego.

Zapalenie zbiornika jelitowego (pouchitis) jest jednym z częściej występujących powikłań po jego wytworzeniu. Występuje ono u 20-59% chorych, przeważnie w ciągu pierwszych pięciu lat od operacji. Jednakże są doniesienia mówiące o znacznie szerszych zakresach (7-70%). Różnice powyższe związane są z różnymi metodami oceny stanu zapalnego w zbiorniku (61). Zdecydowanie częściej występuje u chorych, u których przyczyną kolektomii było WZJG, znacznie rzadziej u chorych z FAP. U około 60% choroba ma charakter

nawrotowy. U 5-19% chorych rozwija się przewlekły stan zapalny w obrębie zbiornika i wymaga ono stałego leczenia (61).

Kliniczne objawy zapalenia zbiornika to: biegunki, obecność krwi i ropy w stolcu, kurczowe bóle brzucha, umiarkowana gorączka, brak łaknienia, postępujące wyniszczenie (62).

Czasem obserwuje się objawy ogólnoustrojowe w postaci gorączki, złego samopoczucia, braku łaknienia, objawów grypopodobnych (59). Wśród objawów ogólnych towarzyszących zapaleniu zbiornika, zwłaszcza u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wymienia się także zapalenie stawów i zmiany skórne (63).

Etiologia pouchitis nie jest do końca poznana. Zastój treści jelitowej, nadmierne namnażanie się bakterii oraz czynniki genetyczne, a przede wszystkim upośledzona odpowiedź immunologiczna na składniki światła jelita, głównie zmienioną florę bakteryjną mogą mieć wpływ na wystąpienie stanu zapalnego w obrębie zbiornika (59) (60). Zwężenie zespolenia zbiornikowo-odbytoowego powoduje zaburzenia opróżniania zbiornika i zaleganie treści jelitowej, co sprzyja namnażaniu się bakterii i wzrostowi stężeń ich metabolitów. Enzymy bakteryjne, np. glikozydazy uszkadzają ochronną warstwę śluzu pokrywającą nabłonek i przyczyniają się do wzrostu przylegania i przenikania antygenów bakteryjnych przez barierę śluzówkową (64) (65). Patologiczne namnożenie bakterii i zwiększona przenikalność dla ich antygenów może stymulować układ odpornościowy gospodarza do wyzwolenia reakcji zapalnej bądź też uszkodzony system odpornościowy może nadmiernie reagować na prawidłową florę bakteryjną światła jelita (66) (67).

Zmiany obserwowane w zmienionych zapalnie zbiornikach przypominają zmiany immunologiczne spotykane we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (60) (68) (69)

O ostrym zapaleniu mówimy wówczas, gdy objawy kliniczne występują krócej aniżeli 4 tygodnie. Jeśli objawy trwają dłużej niż 4 tygodnie – mówimy o zapaleniu przewlekłym.

Częstość występowania zapalenia zbiornika wzrasta wraz z czasem jaki minął od zamknięcia ileostomii. Jednak pierwsze objawy mogą pojawić się w różnym okresie czasu od zamknięcia ileostomii. Ryzyko pojawienia się zapalenia w pierwszym roku funkcjonowania zbiornika ocenia się na 15-18%, po 5 latach na 36%, a po 10 latach na 46-48% (70) (71).

Wiele pozajelitowych objawów współistniejących we WZJG spotykane jest również przy zapaleniu zbiornika jelitowego. Do tych objawów pozajelitowych należą:

- zapalenie stawów
- zapalenie błony naczyniowej oka
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (primary sclerosing cholangitis – PSC)
- zmiany skórne o charakterze pyoderмии (59) (60)

1.7.2 Zapalenie mankietowe - cuffitis

Terminem cuffitis inaczej zapalenie mankietowe określa się zapalenie pozostawionego w okolicy zespolenia zbiornikowo-odbytowego mankietu śluzówki odbytnicy. Dotyczy to operacji wykonywanych techniką staplerową bez mukozektomii. Zmiany te są charakterystyczne dla WZJG. Powodują pojawienie się domieszki krwi i śluzu w stolcu, uczucie bolesnego parcia na stolec, rzadziej bóle brzucha (72).

1.7.3 Zespół nadwrażliwego zbiornika jelitowego (Irritable pouch syndrome)

Rozpoznanie to po raz pierwszy postawił w 2002 roku Shen i wsp. (73) w odniesieniu do zespołu objawów klinicznych przypominających zapalenie zbiornika (pouchitis), jednak bez potwierdzenia endoskopowego i histopatologicznego zmian zapalnych i po wykluczeniu cuffitis.

1.7.4 Choroba Leśniowskiego-Crohna w zbiorniku

Częstość występowania tego schorzenia szacowane jest na 2,7 – 13%.

Objawy kliniczne są identyczne jak w ciężkim, przewlekłym, nie poddającym się leczeniu zapaleniu zbiornika jelitowego (pouchitis) (74) (75) (76) (77). Charakterystyczny jest brak powodzenia w funkcjonowaniu zbiornika, jego niewydolność, tworzenie przetok do okolicznych narządów, skóry oraz tworzenie ropni okołoodbytniczych. Do zmiany rozpoznania z WZJG na CD dochodzi u ok. 1-6% chorych. Ze względu na objawy kliniczne niewydolności blisko połowa chorych traci zbiornik w wyniku rozległych przetok i powikłań septycznych (67).

1.7.5 Zmiany nowotworowe w obrębie zbiornika

Długotrwały stan zapalny w obrębie zbiornika może doprowadzić do dysplazji i nowotworzenia w obrębie zbiornika jelitowego. Szczególnie predysponuje do tych patologii powstawanie zmian zanikowych jak również zapalenia mankietowego (59). Możliwość wystąpienia zmian dysplastycznych czy nowotworowych powoduje konieczność okresowych badań kontrolnych łącznie z oceną endoskopową i pobraniem materiału do badania histopatologicznego u każdego chorego z objawami nawracającego zapalenia zbiornika.

Do postawienia rozpoznania zapalenia zbiornika nie wystarczą same objawy kliniczne. Koniecznym staje się stwierdzenie zmian w obrazie endoskopowym i histopatologicznym. Materiał do badania histopatologicznego powinien być pobrany nawet wtedy, kiedy nie stwierdza się zmian makroskopowych, gdyż dopiero podczas tego badania można znaleźć cechy aktywnego stanu zapalnego (78) (79).

Obraz endoskopowy pouchitis charakteryzuje się występowaniem obrzękniętej, przekrwionej, kruchej, krwawiącej kontaktowo błony śluzowej, z wygładzeniem kosmków, utratą rysunku naczyniowego, obecnością ziarniny, wysięku śluzowego, owrzodzeń i nadżerek.

1.8 Zaburzenia czynnościowe po proktokolektomii odtwórczej i potencjalne przyczyny niedoboru witaminy K.

Powyższe powikłania proktokolektomii mają charakter zmian przede wszystkim morfologicznych. Odrębną grupę, rzadziej wymienianą i trudniejszą do rozpoznania w codziennej praktyce, są zaburzenia czynnościowe. Konsekwencją usunięcia jelita grubego jest zwykle, przynajmniej w początkowym okresie, nadmierna utrata wody prowadząca czasami do ciężkich klinicznie postaci odwodnienia. Jednocześnie dochodzi do utraty elektrolitów (potasu, sodu, magnezu), witaminy B12 i kwasów żółciowych, przyspieszenia pasażu jelitowego oraz zaburzonego stanu odżywienia z powodu licznych wypróżnień i ograniczeń dietetycznych. Nadmierna utrata kwasów żółciowych prowadzi do upośledzenia wchłaniania substancji rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym również witaminy K.

U zdecydowanej większości chorych etap ten po kilku lub kilkunastu miesiącach kończy się zmniejszeniem liczby wypróżnień, poprawą konsystencji stolca i zmniejszeniem utraty wody i elektrolitów. Związane jest to zmianami adaptacyjnymi błony śluzowej zbiornika

i jego przebudowie w kierunku błony śluzowej jelita grubego. U części chorych, z trudnych do określenia przyczyn, adaptacja ta jednak nie następuje lub następuje tylko w niewielkim zakresie. U części chorych mimo prawidłowo postępujących procesów adaptacyjnych możliwe jest wystąpienie zapalenia błony śluzowej zbiornika lub zespołu zbiornika drażliwego, których objawem mogą być biegunki.

Powyższe czynniki wydają się uzasadniać postawienie hipotezy badawczej, iż u części chorych po proktokolektomii odtwórczej dojść może do niedoboru witaminy K. Celem pracy była weryfikacja tej tezy oraz ocena potencjalnych czynników klinicznych mogących mieć wpływ na ten niedobór.

2. Cele pracy

Cele pierwszorzędowe

- Ocena poziomu PIVKA jako wykładnika niedoboru witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej.

Cele drugorzędowe

- Ocena niedoboru witaminy K zależnie od obecności lub braku zapalenia zbiornika oraz rozpoznania pierwotnego (WZJG vs FAP)

- Ocena konieczności suplementacji witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej

3. Materiał i metoda

Analizowano grupę 49 chorych po proktokolektomii odtwórczej wykonanej w latach 1985-2011. Chorzy operowani byli z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub polipowatości rodzinnej jelita grubego. Chorzy poddani byli leczeniu operacyjnemu w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego im K Marcinkowskiego w Poznaniu oraz Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Do oceny wykorzystano dane kliniczne pochodzące z badań kontrolnych wykonywanych w latach 2012-2013. Badania miały charakter prospektywny, wykonywano były każdorazowo w trakcie wizyty kontrolnej chorego poddanego wcześniej proktokolektomii. Pacjenci listownie zapraszani byli do zgłoszenia się na badanie kontrolne. Pacjenci informowani byli o rodzaju i zakresie badania, zapoznawali się z jego opisem i informacją dla chorych i podpisywali zgodę na udział w badaniu oraz pobranie krwi. Pacjenci każdorazowo mieli możliwość zadawania pytań lekarzowi prowadzącemu badanie, byli również poinformowani o możliwości odmowy udziału w badaniu bez wpływu na dalszą opiekę nad chorym w Poradniach. Wszyscy chorzy, którym proponowano udział w badaniu wyrazili zgodę. Badania prowadzono na podstawie zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im K Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 1.03.2012.

3.1 Technika zabiegu

Zdecydowana większość pacjentów poddana była proktokolektomii odtwórczej techniką podwójnych staplerów z wytworzeniem zespolenia zbiornika z kanałem odbytu przy pomocy staplera okrężnego 28-34 mm, dobieranego indywidualnie. Dwóch pacjentów z najdłuższym czasem obserwacji operowanych było w roku 1985 i 1986 techniką szwu ręcznego bez użycia staplera, który nie był wtedy dostępny w praktyce klinicznej w Polsce. Ten rodzaj zabiegu wiązał się z wykonaniem mucosectomii. 37 pacjentów było operowanych ze wskazań planowych, w grupie tej wykonano 35 zabiegów dwuetapowych (proktokolektomia odtwórcza w pierwszym etapie, likwidacja stomii w drugim etapie) oraz 2 zabiegi trzyetapowe (kolektomia sposobem Hartmanna w pierwszym etapie, wytworzenie zbiornika z zespoleniem zbiornika z kanałem odbytu oraz czasowej ileostomii w drugim etapie oraz likwidacja stomii w trzecim etapie). 12 pacjentów operowanych było ze wskazań nagłych lub pilnych, w grupie tej wykonano 9 zabiegów trzyetapowych i 3 zabiegi dwuetapowe.

3.2 Schemat badania pacjentów:

Przyjętym standardem tych badań było coroczne badanie kontrolne obejmujące:

- badanie kliniczne
- badanie endoskopowe zbiornika jelitowego poszerzone o wykonanie biopsji
- badanie histologiczne pobranego wycinka
- badanie biochemiczne obejmujące następujące oznaczenia: morfologia (Hgb, Leu, Plt), OB, poziom albumin, żelaza, CRP, INR
- oznaczania poziomu PIVKA
- oraz ewentualnie inne badania zależnie od rozpoznania i objawów zgłaszanych przez chorego (radiologiczne, inne badania biochemiczne, badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, badania manometryczne dolnego odcinka przewodu pokarmowego, badania autoimmunologiczne dotyczące obecności przeciwciał, badania genetyczne, konsultacje specjalistyczne).

3.3 Badanie kliniczne

Każdorazowo oceniano dolegliwości i objawy kliniczne zgłaszane przez chorych, zgodnie ze schematem przyjętym dla oceny stopnia zapalenia w skali PDAI (Tabela 1). Pacjentów pytano o zwiększoną ilość stolców w ciągu dnia i w nocy (dwukrotnie więcej niż normalnie), domieszkę krwi i/lub śluzu, dolegliwości bólowe jamy brzusznej oraz podwyższoną ciepłotę ciała $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$. Oceniano również obecność zwężenia zespolenia, dysplazji, nowotworzenia, objawów pozajelitowych, ryzyko ponownego wyłonienia stomii, ryzyko usunięcia zbiornika. Zwracano również uwagę na objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz układu kostno-stawowego ze względu na podwyższone ryzyko schorzeń o obrębie tych układów u badanych chorych. Lekarz badający chorego i zbierający wywiad każdorazowo wypełniał część ankiety dotyczącej skali PDAI.

Tabela 1 Skala oceny aktywności zapalnej w zbiorniku jelitowym – PDAI (Pouchitis Disease Activity Index) (103).

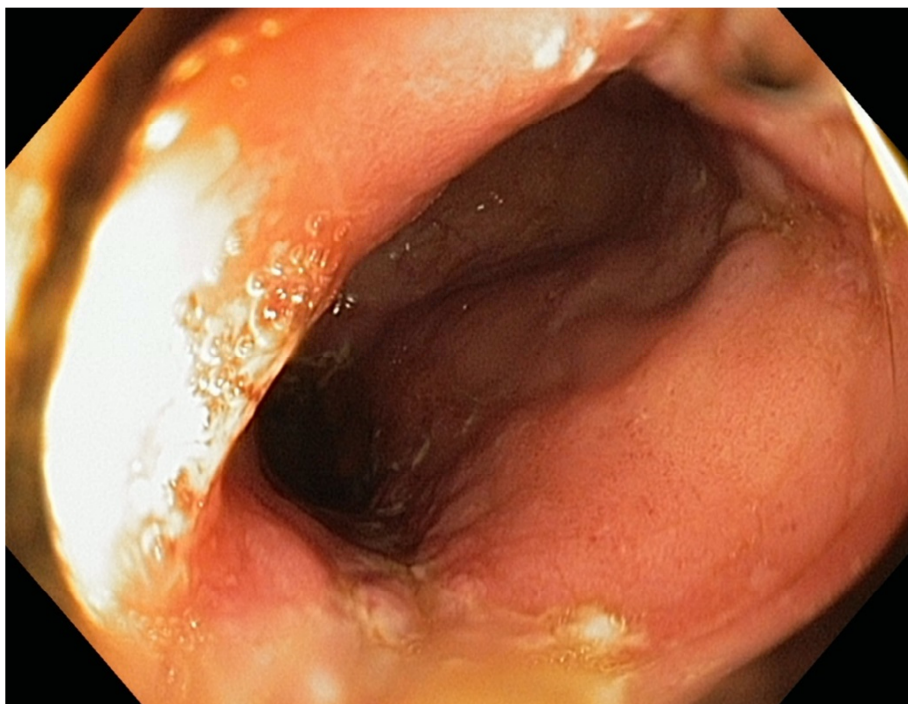
Kryteria	Liczba punktów
Kryteria kliniczne	0-6
Częstość oddawania stolca na dobę	
- jak zwykle	0
-1-2 stolców na dobę więcej niż przed zabiegiem	1
-3 lub więcej stolców na dobę	2
Krwawienie ze zbiornika	
- brak lub rzadko	0
- obecne codziennie	1
Nagłe parcie na stolec i/lub bóle brzucha	
- brak	0
- czasami	1
- często	2
Gorączka (temp > 37.8°C)	
- brak	0
- obecna	1
Kryteria endoskopowe	0-6
- obrzęk błony śluzowej zbiornika	1
- ziarnina	1
- krwawienie kontaktowe	1
- brak siatki naczyniowej	1
- wysięk / wydzielina	1
- owrzodzenia	1
Kryteria histologiczne (skala Moskowitz)	0-6

3.4 Badanie endoskopowe:

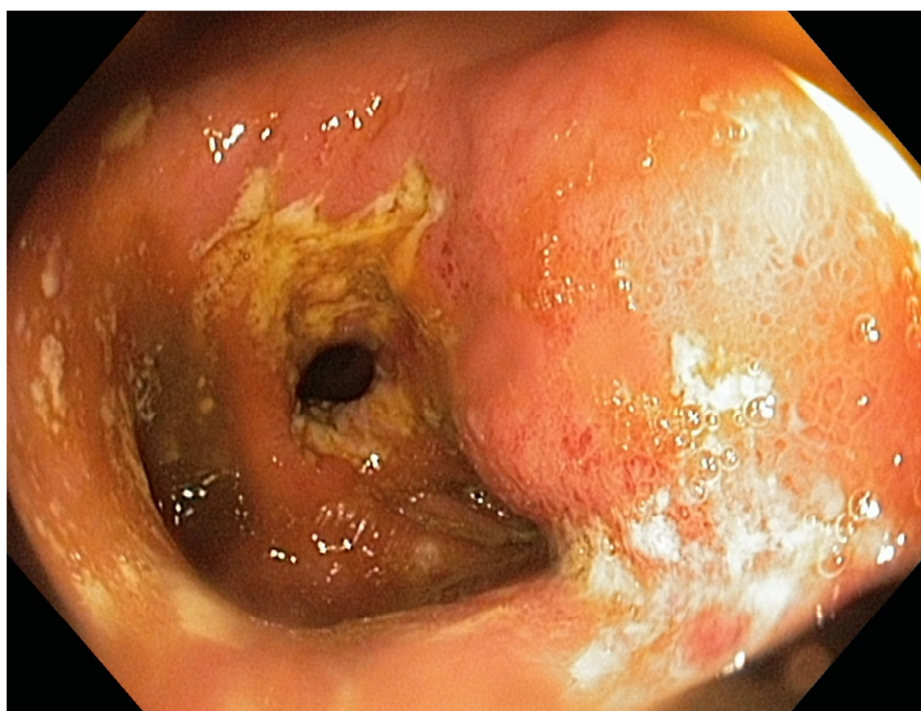
Przyjętym standardem od początku wykonywania zabiegów proktokolektomii odtwórczej było coroczne badanie kliniczne wraz z badaniem endoskopowym zbiornika poszerzonym o wykonanie biopsji oraz ewentualnie innych badań zależnie od objawów zgłaszanych przez chorego. Badania wykonywane były częściej, jeśli u chorego wystąpiły niepokojące objawy kliniczne (nasilone biegunki, krew, śluz w stolcu, zaburzenia defekacji). Badania endoskopowe wykonywane były w zdecydowanej większości ambulatoryjnie przy pomocy sztywnego rektosigmoidoskopu średnicy 8mm lub 15 mm, zależnie od szerokości zespolenia ocenianego w badaniu per rectum. W części przypadków do badania używanego giętkiego kolonoskopu. W uzasadnionych przypadkach (znaczne zmiany zapalne okolicy odbytu i kanału odbytu, znacznego stopnia zwężenie zespolenia, konieczność oceny przetok okołoodbytniczych) badanie było wykonywane w krótkim znieczuleniu ogólnym. Badania endoskopowe wykonywane były przez stały zespół 3 chirurgów z wieloletnim doświadczeniem w ocenie endoskopowej zbiorników jelitowych.

Lekarz wykonujący endoskopię wypełniał część ankiety dotyczącej skali PDAI endoskopowej oceny zapalenia zbiornika jelitowego, dokonywał również niezależnej, subiektywnej makroskopowej oceny zbiornika stwierdzając zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego lub jego brak (ocena 1 lub 0).

Celem pełnej oceny stopnia przebudowy błony oraz weryfikacji zmian zapalnych oznaczanych przy pomocy skali PDAI u chorych standardowo pobierano wycinki błony śluzowej. U każdego pacjenta pobierano 2 wycinki – ze środkowej części zbiornika oraz z okolicy błony śluzowej zbiornika jelitowego powyżej zespolenia. Wycinki były również każdorazowo pobierane z widocznych zmian makroskopowych błony śluzowej zbiornika, zespolenia i kanału odbytu jak polipy, owrzodzenia, pogrubienia fałdów, odczyny zapalne itd. W trakcie badań endoskopowych nie stwierdzono istotnych powikłań, w 2 przypadkach po pobraniu wycinka stwierdzono niewielkie krwawienie, które ustało samoistnie. Żaden chory nie wymagał hospitalizacji.



Ryc. 12 Błona śluzowa zbiornika jelitowego, brak wykładników stanu zapalnego (za zgodą R Burdyński, T Banasiewicz)



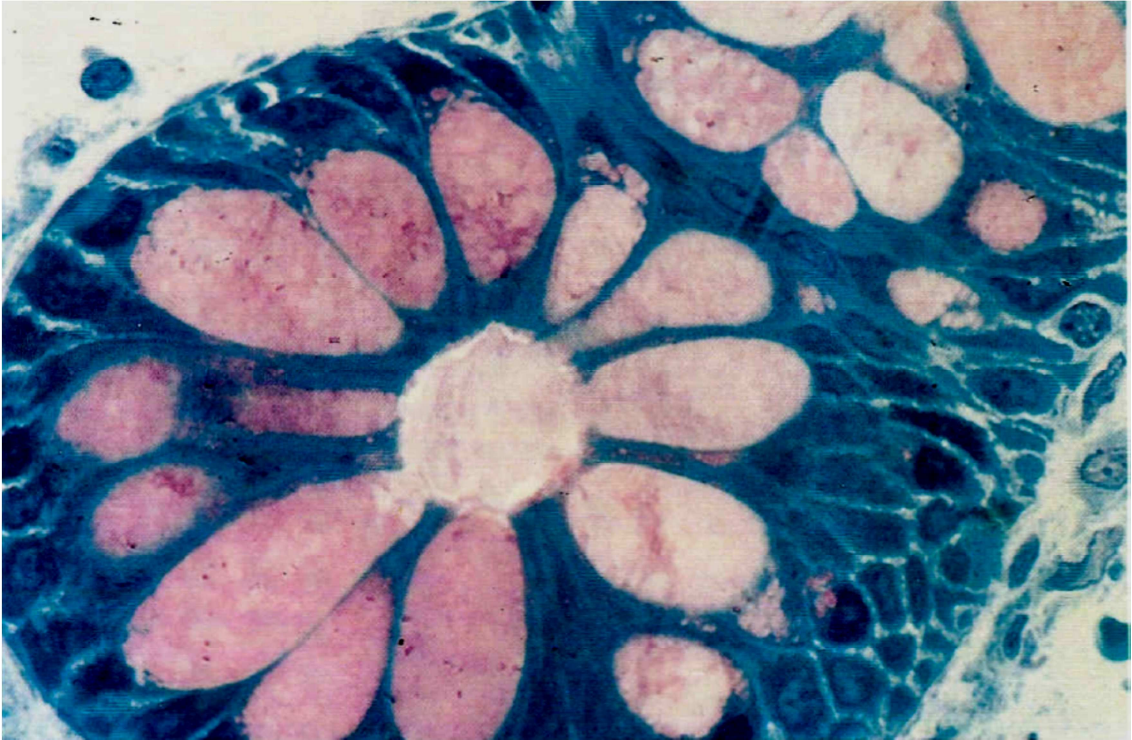
Ryc. 13 Błona śluzowa zbiornika jelitowego, widoczne wykładniki zapalenia: owrzodzenia, włóknik, wybroczyny, obrzęk (za zgodą R Burdyński, T Banasiewicz)

3.5 Badanie histologiczne:

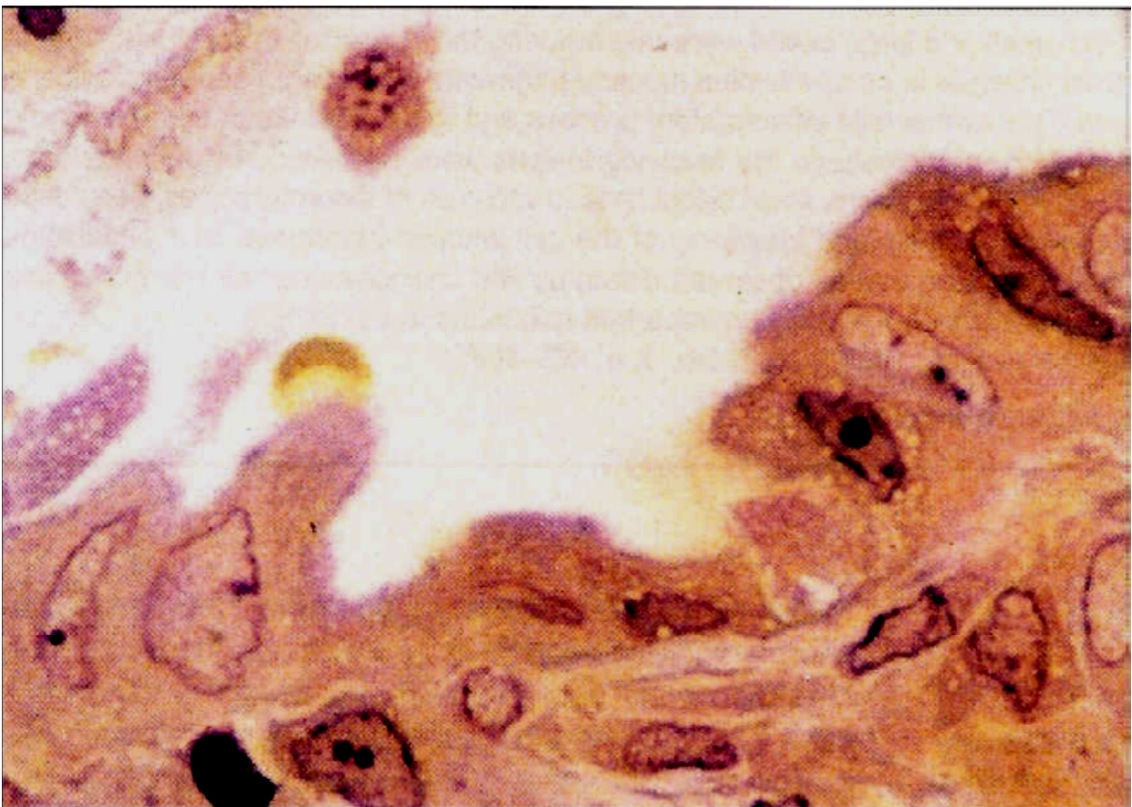
Badanie histopatologiczne było wykonywane każdorazowo przez dwóch specjalistów histopatologów – w ramach przyjętej standardowo procedury jeden z nich dokonywał oceny, drugi zatwierdzał wynik po ponownej ocenie wycinka. Każdorazowo wynik badania wycinka zawierał stopień zapalenia w skali Moskowitza (Tabela 2). Ponieważ do badania przesyłano 2 wycinki z uzyskanych wyników do dalszej analizy wybierano ten z wyższą punktacją w skali Moskowitza czyli o większym mikroskopowym nasileniu zmian zapalnych. Przyjęto zasadę, iż największy stwierdzony odczyn zapalny w obrębie zbiornika jelitowego jest najbardziej miarodajny dla całkowitej oceny klinicznej oraz analizy w skali PDAI. Badane wycinki błony śluzowej zbiornika oceniano również pod kątem wystąpienia zmian dysplastycznych lub nowotworów złośliwych. Badania wykonano we współpracy z Katedrą Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (kierownik prof. dr hab. med. Przemysław Majewski)

Tabela 2 Zmiany błony śluzowej zbiornika według Moskowitza. Ostre zapalenie zbiornika mikroskopowo stwierdza się, gdy współczynnik ostrego zapalenia ≥ 4 ; przewlekłe zapalenie zbiornika mikroskopowo stwierdza się, gdy współczynnik przewlekłego zapalenia ≥ 4 .

Współczynnik ostrego zapalenia		Współczynnik przewlekłego zapalenia	
Ostry naciek zapalny		Przewlekły naciek zapalny	
Mały	1	Mały	1
Średni + ropnie	2	Średni	2
Ciężki + ropnie	3	Ciężki	3
Owrzodzenia		Zanik kosmków	
<25% pola	1	Częściowy	1
25-50% pola	2	Prawie całkowity	2
> 50% pola	3	Całkowity	3



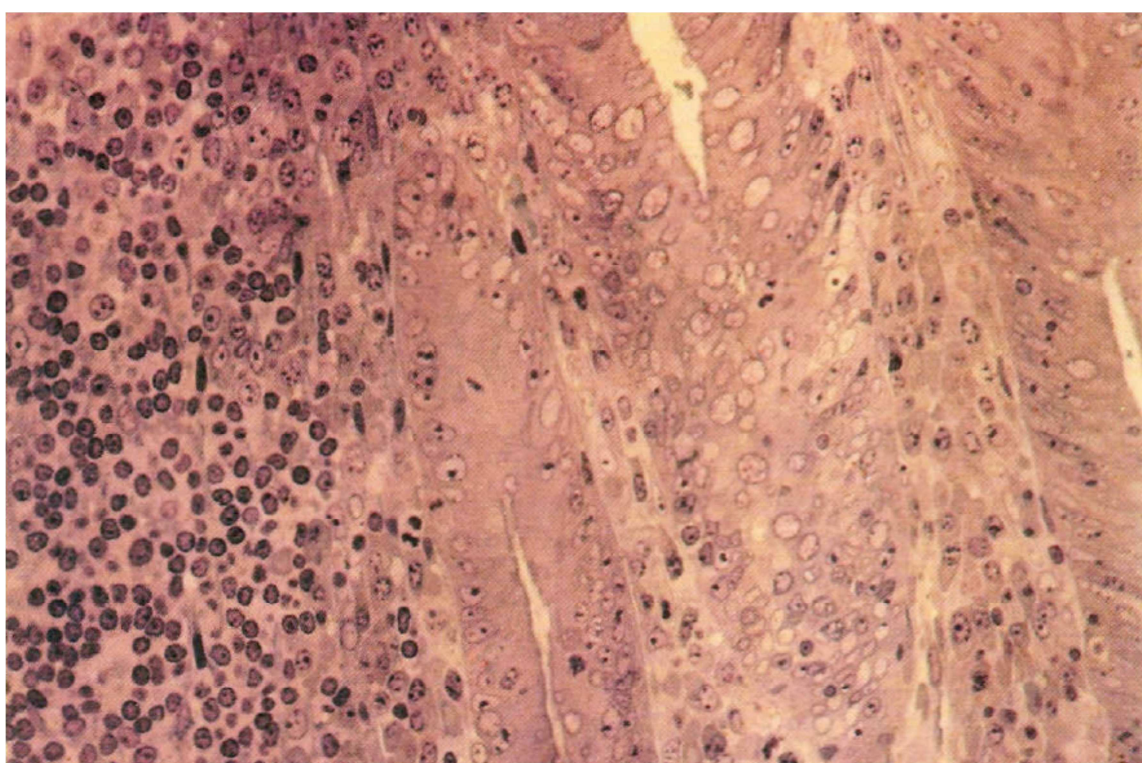
Ryc. 14 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, brak zapalenia (Moskowitz 2)



Ryc. 15 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, ostre zapalenie o dużym nasileniu (Moskowitz 6)



Ryc. 16 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, przewlekle zapalnie niewielkim nasileniu (Moskowitz 4)



Ryc. 17 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, ostre zapalenie o średnim nasileniu (Moskowitz 4)

3.6 Rozpoznanie zapalenia zbiornika

Stosowana do rozpoznania zapalenia skala PDAI opiera się na łącznej ocenie cech klinicznych, endoskopowych i histologicznych (tzw. indeksu histologicznego Moskowitza).

Cechy kliniczne to: bóle brzucha, ilość stolcy ≥ 2 stolce/dzień, temperatura ciała $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, krwawienie. Każdej z tych cech przyporządkowany jest jeden punkt.

Oceniane cechy endoskopowe to krwawienie kontaktowe, wydzielina, obrzęk błony śluzowej, nadżerki, brak siatki naczyniowej, ziarnina. Każdej z tych cech przyporządkowany jest również jeden punkt.

W badaniu histologicznym w przypadku zapaleń ostrych ocenia się obecność nacieku zapalnego (mały - 1 pkt, średni + ropnie w kryptach - 2 pkt, ciężki + ropnie w kryptach - 3 pkt), obecność owrzodzeń (<25% pola widzenia - 1 pkt, 25-50% - 2 pkt, >50% - 3 pkt), w przypadku zapaleń przewlekłych oceniany jest naciek zapalny (mały - 1, średni - 2, ciężki - 3) oraz zanik kosmków (częściowy - 1, prawie całkowity - 2, całkowity - 3).

Ostateczna ocena opiera się na zsumowaniu wszystkich punktów, zapalenie rozpoznawane jest, gdy suma punktów była jest równa lub większa od 7.

Przewlekłe zapalenie zbiornika jelitowego rozpoznawano u pacjentów, u których w ciągu 12 kolejnych miesięcy stwierdzano co najmniej 3 epizody zapalenia, przy czym w trakcie co najmniej jednego było ono potwierdzone w badaniu endoskopowym wraz z biopsją. Kolejne epizody zapalenia zbiornika rozpoznawane były na podstawie endoskopii z biopsją, endoskopii bez biopsji, aktywności enzymów granulocytarnych w stolcu lub objawów klinicznych.

3.7 Badania biochemiczne

Krew żylną pobierano standardowo w Centralnym Laboratorium Analityczno-Biochemicznym Szpitala Klinicznego im Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu. Oznaczano u każdego chorego morfologię (N: Hgb 11,5 - 15 g/dl, ; Leu $3,9 - 11,0 \times 10^3/\text{mcl}$; Plt $130 - 400 \times 10^3 \text{ mcl}$), CRP (N: <5), OB (N: <11); Fe (N: 59 - 130 mg/dl), albuminy (N: 3,5 - 5,0 g/dl), INR (N: 0,8 - 1,2).

3.8 Oznaczania PIVKA-II (niekarboksylowana protrombina)

Krew żylną pobierano na 0,109 M cytrynian trójsodowy. Próbkę krwi natychmiast wirowano, a oddzielone osocza mrożono w temperaturze -70°C . Oceny stężenia PIVKA-II dokonano przy użyciu immunoenzymatycznego testu Asserachrom PIVKA-II (DeCarboxy Prothrombin, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francja) (80). Studzienki reakcyjne opłaszczono fragmentem F(ab')_2 monoklonalnych mysich przeciwciał specyficznych dla PIVKA-II (P1-2B9) w pierwszym etapie inkubowano z próbkami osocza pacjentów. Obecna w osoczu chorych niekarboksylowana protrombina łączy się z przeciwciałami zawartymi w studzienkach. Równolegle z próbami pacjentów inkubowano dołączone przez producenta kalibratory o znanych stężeniach PIVKA-II, które pozwoliły na wykreślenie krzywej standardowej. W drugim etapie kompleks przeciwciało-antygen (PIVKA-II) inkubowano z przeciwciałami (króliczymi) znakowanymi peroksydazą chrzanową skierowanymi przeciwko PIVKA-II. Aktywność przeciwciała znakowanego enzymem wykazano poprzez barwną reakcję z substratem (orto-fenylodiamina) w obecności nadtlenku mocznika. W etapie końcowym przerywano reakcję 3M kwas siarkowym. Fotometrycznej oceny intensywności barwy dokonano po 10 minutach od zakończenia reakcji przy długości fali 492 nm i referencyjnej długości fali 405 nm. Stężenia PIVKA-II u badanych pacjentów odczytano z krzywej punkt do punktu zależności absorbancji od stężenia. U zdrowych osób stężenie PIVKA-II wynosi <2 ng/ml [Manual asserachrom PIVKA-II, protocol assay diagnostica stago. France; June 2004]. Badania były wykonywane w Laboratorium Pracowni Analityki Klinicznej i Badań Czynnościowych Przewodu Pokarmowego przy Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (kierownik prof. dr hab. med. Jarosław Walkowiak)

3.9 Analiza statystyczna

We wszystkich analizowanych przypadkach dla zmiennych zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneya (Statistica 10.0). Analizę jednoczynnikową częstości występowania poszczególnych objawów klinicznych po zabiegu porównywano testem dokładnym Fisher'a. Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu StatXact (Cytel Inc) oraz MedCalc (MedCalc Software).

4. Wyniki:

4.1 Badana grupa – parametry kliniczne i biochemiczne

W badanej grupie, w skład której wchodziło 25 kobiet i 24 mężczyzn, średni wiek pacjentów wynosił 43,1 lat (mediana 41). 17 pacjentów operowanych było z powodu FAP, 32 z powodu WZJG. Średni czas od zabiegu likwidacji ileostomii po uprzednio wykonanej proktokolektomii odtwórczej wynosił średnio ponad 9 lat (112,1 miesięcy), odpowiednio 147,9 miesięcy dla chorych operowanych z powodu FAP i 93,1 miesięcy dla chorych operowanych z powodu WZJG. U żadnego z chorych nie stwierdzono w trakcie badania kontrolnego objawów klinicznych skazy krwotocznej ani krwawienia ze zbiornika lub innej części przewodu pokarmowego.

Zapalenie zbiornika jelitowego na podstawie skali PDAI stwierdzono u 23 chorych (46,9%), z czego w grupie operowanej z powodu FAP u 7 pacjentów (41,2%), w grupie operowanych z powodu WZJG u 16 osób (50%).

Obecność zapalenia przewlekłego rozpoznano u 18 chorych (36,7%): 6 (35,3%) operowanych z powodu FAP i 12 (37,5%) poddanych zabiegowi z powodu WZJG.

Obecność gruczolaków w obrębie zbiornika stwierdzono u 12 chorych. Wszyscy z nich leczeni byli chirurgicznie z powodu FAP. Objawy pozajelitowe obecne były jedynie u chorych leczonych z powodu WZJG i rozpoznano je u 6 chorych.

Niedobór witaminy K, którego wykładnikiem był podwyższony poziom PIVKA (>2) stwierdzono u 22 (44,9%) chorych, 7 z nich było operowanych z powodu FAP, 15 zaś z powodu WZJG. Szczegółowe dane kliniczne pacjentów biorących udział w badaniu przedstawiono w tabeli 3.

W kolejnej tabeli (tabela 4) przedstawiono wyniki badań biochemicznych, prezentując je dla pacjentów łącznie oraz osobno dla grup z prawidłowym poziomem PIVKA i podwyższonym poziomem PIVKA. W całej badanej grupie nie stwierdzono istotnych niedoborów w zakresie żelaza i albumin. Nie stwierdzono również znaczącego spadku hemoglobiny czy płytek krwi. Tylko w przypadku jednej chorej stwierdzono obniżenie poziomu hemoglobiny do poziomu 10,2 g/dl. Średnia wartość INR wynosiła 1,15, co było związane z jego podwyższeniem powyżej normy u 12 pacjentów. W całej badanej grupie stwierdzono prawidłowe średnie wartości OB i CRP, ich wartości średnie były jednak

podwyższone powyżej normy u chorych z podwyższonym poziomem PIVKA. Nie stwierdzono zmian średniego poziomu leukocytów, zarówno w całej badanej grupie jak i podgrupach zależnych od stężenia PIVKA.

Tabela 3 Parametry kliniczne u pacjentów łącznie oraz w grupach operowanych z powodu WZJG oraz FAP

Oceniany parametr	Pacjenci z rozpoznaniem FAP	Pacjenci w rozpoznaniem WZJG	Pacjenci łącznie
Ilość pacjentów w grupie	17	32	49
Wiek w latach	średnio 38,9 maksymalnie 65 minimalnie 28 mediana 41	średnio 35,4 maksymalnie 67 minimalnie 25 mediana 45	średnio 43,1 maksymalnie 67 minimalnie 25 mediana 41
Płeć	Kobiet 8 Mężczyzn 9	Kobiet 17 Mężczyzn 15	Kobiet 25 Mężczyzn 24
Czas od zabiegu likwidacji ileostomii po uprzednio wykonanej proktokolektomii odtwórczej	średnio 147,9 maksymalnie 348 minimalnie 36 mediana 108	średnio 93,1 maksymalnie 220 minimalnie 9 mediana 92	średnio 112,1 maksymalnie 348 minimalnie 9 mediana 108
Objawowa skaza krwotoczna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Krwawienia ze zbiornika jelitowego	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ilość pacjentów z rozpoznanym zapaleniem zbiornika (odsetek)	7 (41,2%)	16 (50%)	23 (46,9%)
PDAI	średnio 6,5 mediana 6,0	średnio 7 mediana 6,5	średnio 6,8 mediana 6,0
Skala Moskowitza	średnio 3,52 mediana 4,0	średnio 3,75 mediana 4,0	średnio 3,7 mediana 4,0
Zapalenie przewłokłe (odsetek)	6 (35,3%)	12 (37,5%)	18 (36,7%)
Obecność objawów pozajelitowych (odsetek)	0 (0%)	6 (18,7%)	6 (12,2%)
Obecność gruczolaków (odsetek)	12 (70,6%)	0 (0%)	12 (24,5%)
Poziom PIVKA powyżej 2 ng/ml	7 (41,2%)	15 (46,9%)	22 (44,9%)

Tabela 4 Parametry biochemiczne u pacjentów łącznie, u pacjentów z prawidłowym poziomem PIVKA i u pacjentów z podwyższonym poziomem PIVKA

Oceniany parametr	Pacjenci z prawidłowym poziomem PIVKA (≤ 2 ng/dl)	Pacjenci z podwyższonym poziomem PIVKA (> 2 ng/dl)	Pacjenci łącznie
Liczba pacjentów	27	22	49
OB	6,1 (mediana 5)	12,3 (mediana 8,5)	8,85 (mediana 6)
Hgb (mg/dl)	14 (mediana 14,2)	13,9 (mediana 14,1)	14,1 (mediana 14,2)
Leu ($\times 10^3$ /mcl)	7,1 (mediana 6,7)	7,9 (mediana 7,7)	7,5 (mediana 7,2)
Plt ($\times 10^3$ /mcl)	261,6 (mediana 265)	281,8 (mediana 272)	270,7 (mediana 266)
Fe (mg/dl)	102,8 (mediana 98)	88 (mediana 92)	96,2 (mediana 95)
Albumina (g/dl)	4,4 (mediana 4,3)	4,2 (mediana 4)	4,3 (mediana 4,23)
INR	1,1 (mediana 1,1)	1,2 (mediana 1,2)	1,15 (mediana 1,2)
CRP	2,3 (mediana 2)	5,2 (mediana 3,65)	3,6 (mediana 2,3)

4.2 Średnie wartości PIVKA dla ocenianych parametrów klinicznych i biochemicznych.

W dalszej części wyników przedstawiono średnie stężenie PIVKA analizowane dla poszczególnych parametrów klinicznych i biochemicznych.

Nie stwierdzono znamiennej różnicy średniego stężenia PIVKA pomiędzy chorymi operowanymi z powodu FAP i WZJG

Tabela 5 FAP:

Statystyki opisowe Warunek uwzględniania: v6='fap'					
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
PIVKA	17	2,482353	1,800000	5,000000	0,911890

Tabela 6 WZJG:

Statystyki opisowe Warunek uwzględniania: v6='cu'					
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
PIVKA	32	2,800000	1,700000	6,000000	1,369954

PIVKA: $Z(1;49) = -0,0210$; $p = 0,9832$

Nie stwierdzono znamiennej różnicy średniego stężenia PIVKA pomiędzy grupami chorych operowanymi do 5 lat i powyżej 5 lat przed badaniem kontrolnym.

Tabela 7 Czas po zabiegu ≤ 60 miesięcy:

Statystyki opisowe Warunek uwzględniania: v7='≤ 60'					
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
PIVKA	17	2,888235	1,700000	6,000000	1,389191

Tabela 8 Czas po zabiegu >60 m-cy:

Statystyki opisowe Warunek uwzględniania: v7='>60'					
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
PIVKA	32	2,584375	1,700000	6,000000	1,145851

PIVKA: $Z(1;49) = -0,7352$; $p = 0,4623$

Nie stwierdzono znamiennej różnicy średniego stężenia PIVKA pomiędzy mężczyznami i kobietami poddanymi proktokolektomii

Tabela 9 kobiety:

Statystyki opisowe Warunek uwzględniania: v5='kobieta'					
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
PIVKA	25	2,564000	1,700000	6,000000	1,232166

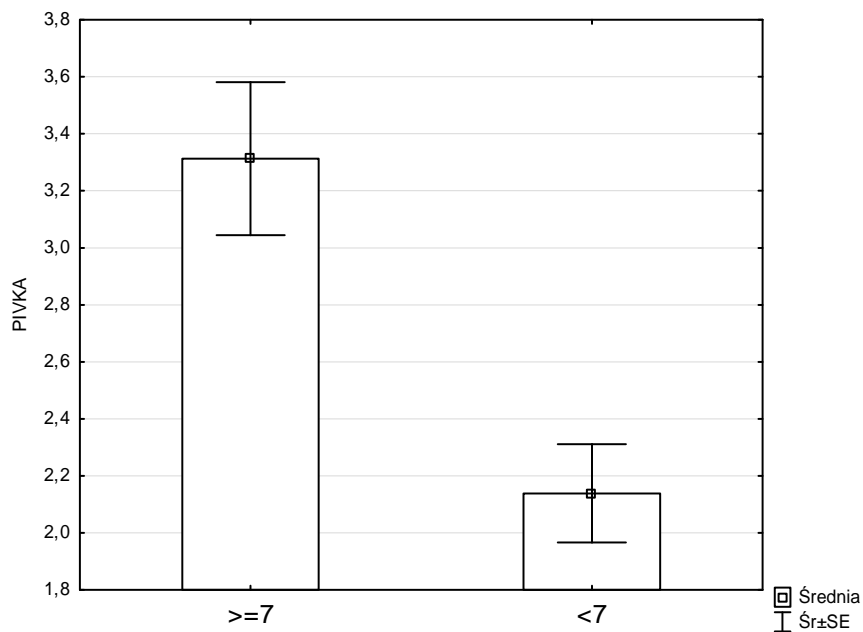
Tabela 10 mężczyźni:

Statystyki opisowe Warunek uwzględniania: v5='mężczyzna'					
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
PIVKA	24	2,820833	1,700000	6,000000	1,239909

PIVKA: $Z(1;49) = 0,6500$; $p = 0,5156$

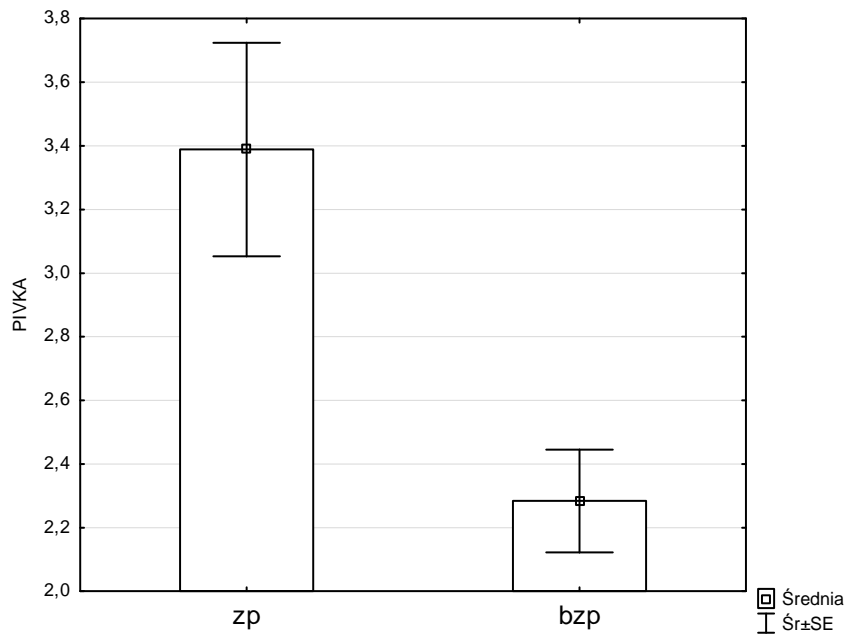
W badanej grupie stwierdzono znamienne wyższy poziom PIVKA wśród chorych z PDAI ≥ 7 w porównaniu do chorych z PDAI < 7 (wykres 1). Podobną korelację stwierdzono w pomiędzy grupami z obecnością i bez obecności przewlekłego zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (wykres 2)

Wykres 1 Średnia wartość PIVKA dla grup z PDAI ≥ 7 (≥ 7) i PDAI < 7 (< 7)



PIVKA: $Z(1;49) = 4,2571$; $p = 0,0000$

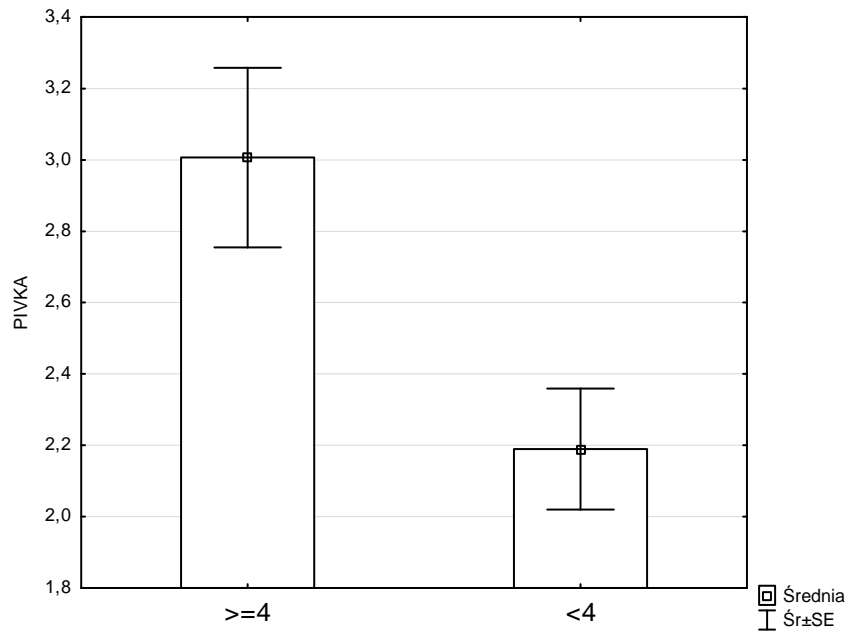
Wykres 2 Średnia wartość PIVKA dla grup z obecnością zapalenia przewlekłego (zp) i bez zapalenia przewlekłego (bzp)



PIVKA: $Z(1;49) = 3,3494$; $p = 0,0008$

Zaobserwowano, iż większe średnie wartości PIVKA stwierdza się wśród chorych z mikroskopowo ocenianym nasileniem zapalenia błony śluzowej zbiornika w skali Moskowitza równym lub większym 4 niż w grupie z wynikiem poniżej 4 w skali Moskowitza (wykres 3)

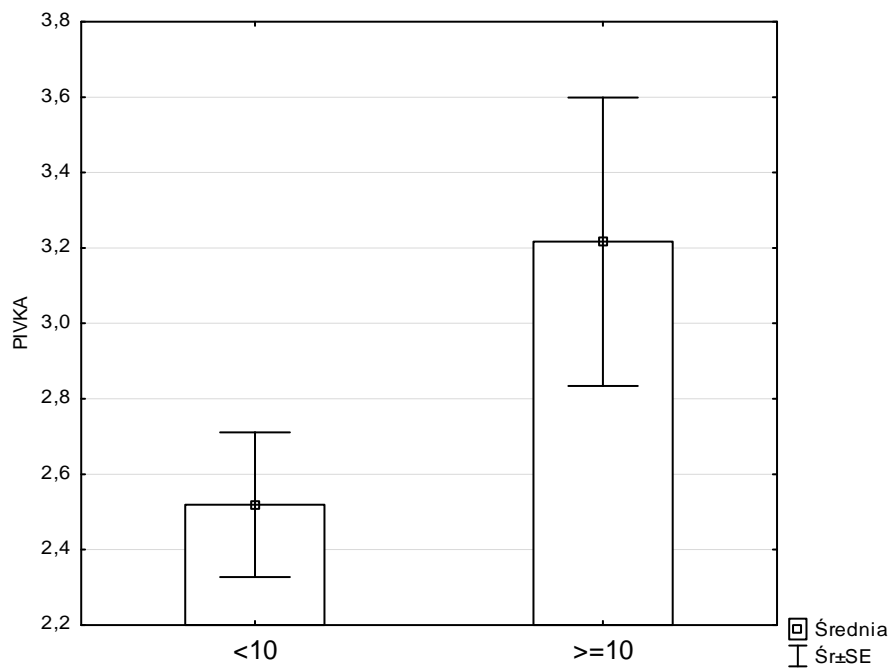
Wykres 3 Średnia wartość PIVKA dla grup z punktacją w skali Moskowitza ≥ 4 i < 4



PIVKA: $Z(1;49) = 2,7188$; $p = 0,0066$

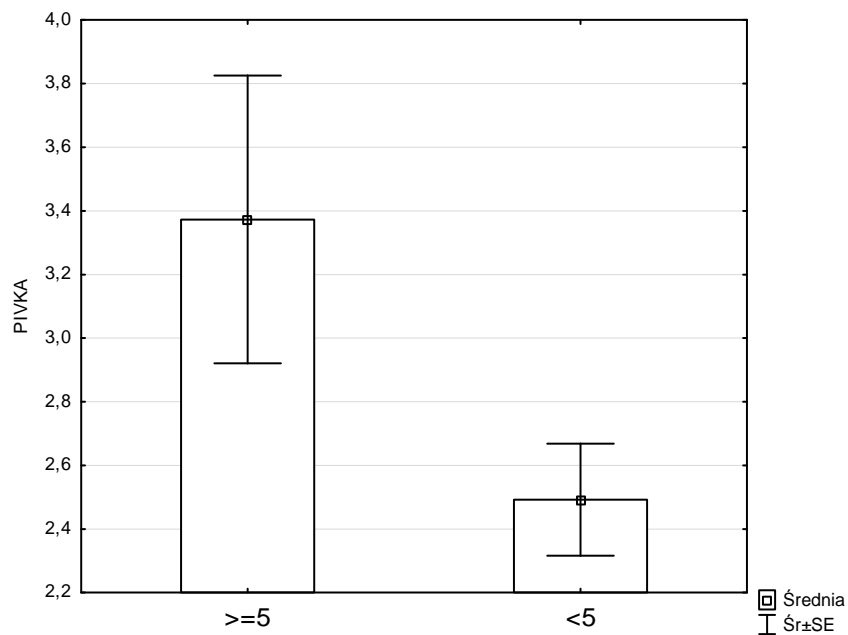
W ocenie parametrów biochemicznych stwierdzono znamiennej różnicę poziomu PIVKA pomiędzy grupami z $OB \geq 10$ i $OB < 10$ (wykres 4) oraz CRP < 5 i ≥ 5 (wykres 5).

Wykres 4 Średnia wartość PIVKA dla grup z $OB \geq 10$ i $OB < 10$



PIVKA: $Z(1;49) = -2,0111$; $p = 0,0443$

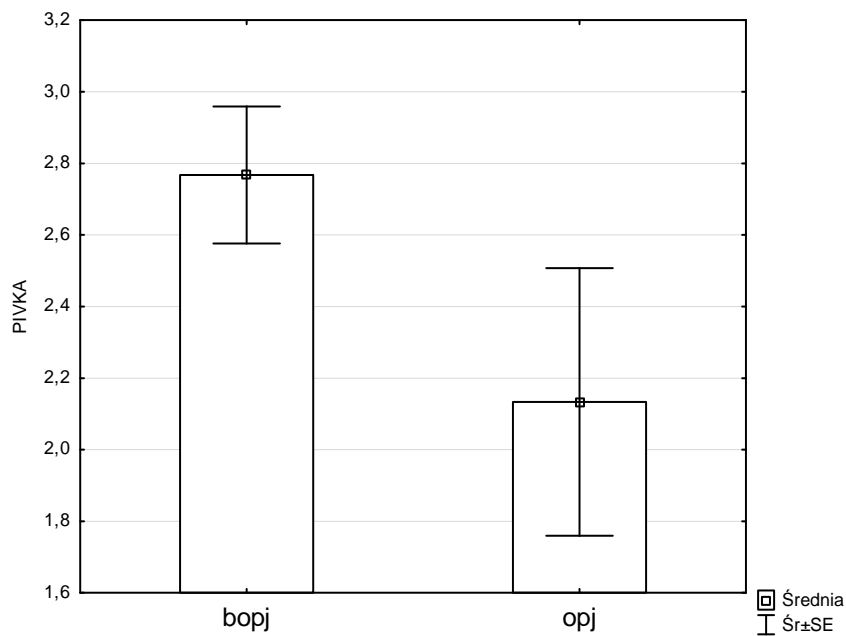
Wykres 5 Średnia wartość PIVKA dla grup z CRP ≥ 5 (≥ 5) i < 5 (< 5)



PIVKA: $Z(1;49) = 2,1206$; $p = 0,0339$

W ocenianej grupie stwierdzono, iż istnieje różnica pomiędzy średnim poziomem PIVKA w grupie z obecnością objawów pozajelitowych oraz bez objawów pozajelitowych. Średni poziom PIVKA był znacząco podwyższony u chorych bez objawów pozajelitowych (wykres 6). Nie stwierdzono natomiast znaczącej różnicy średniego stężenia PIVKA pomiędzy chorymi z obecnością gruczolaka w zbiorniku jelitowym i bez obecności gruczolaka w zbiorniku jelitowym.

Wykres 6 Średnia wartość PIVKA dla grup bez objawów pozajelitowych (bopj) i z obecnością objawów pozajelitowych (opj)

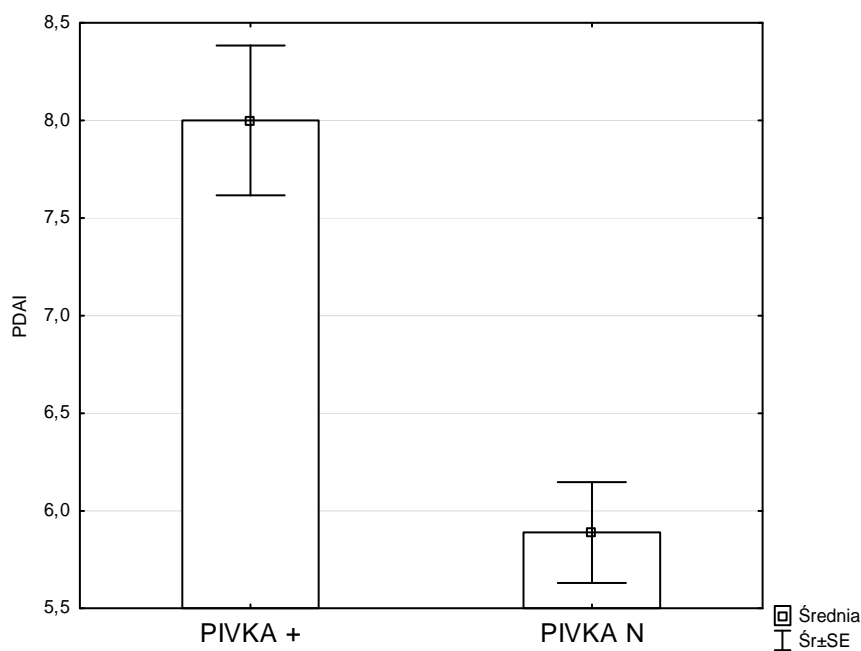


PIVKA: $Z(1;49) = 2,3332$; $p = 0,0196$

4.3 Parametry kliniczne i biochemiczne w grupach o prawidłowym i podwyższonym poziomie PIVKA

W badaniu stwierdzono, iż w grupie osób z prawidłowym poziomem PIVKA średnie PDAI wynosiło 5,8 a u osób z podwyższonym PIVKA wynosiło 8. Różnica między grupami była znamienne statystyczna. Wnika z tego, iż w grupie z podwyższonym poziomem PIVKA częściej stwierdzano zapalenie zbiornika jelitowego. Zależności te przedstawiono na wykresie (wykres 7)

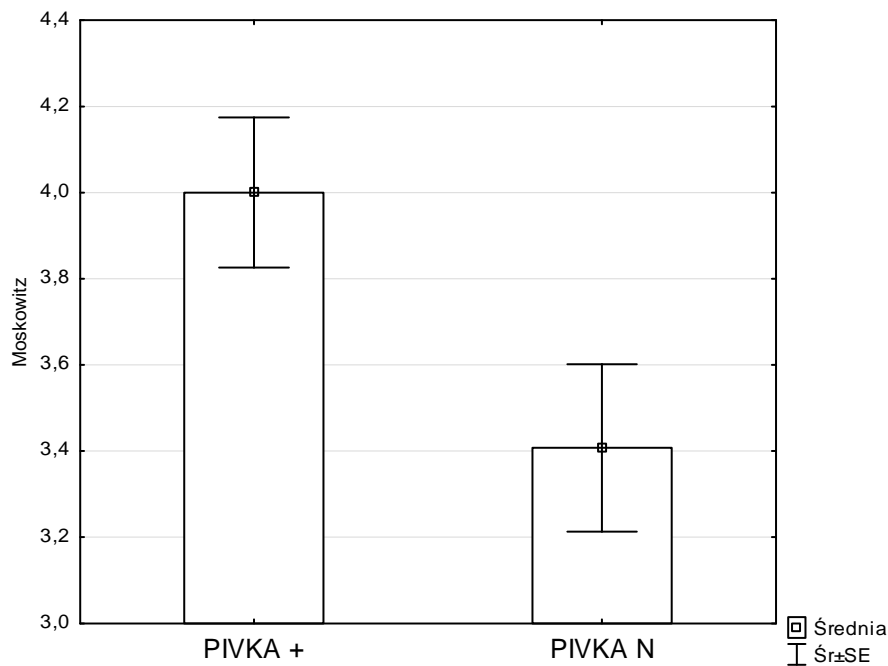
Wykres 7 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a PDAI. PIVKA N – prawidłowy poziom; PIVKA + - podwyższony poziom



PDAI: $Z(1;49) = 3,8594$; $p = 0,0001$

Wykazano, iż w grupie osób z prawidłowym poziomem PIVKA średnia wartość zapalenia błony śluzowej wg Moskowitza wynosiła 3,4 a u osób z podwyższonym PIVKA wynosiło 4.0. Różnica między grupami była znamienne statystyczna. Wnika z tego, iż w grupie z podwyższonym poziomem PIVKA częściej stwierdzano histopatologiczne wykładniki zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego. Zależności te przedstawiono na wykresie (wykres 8)

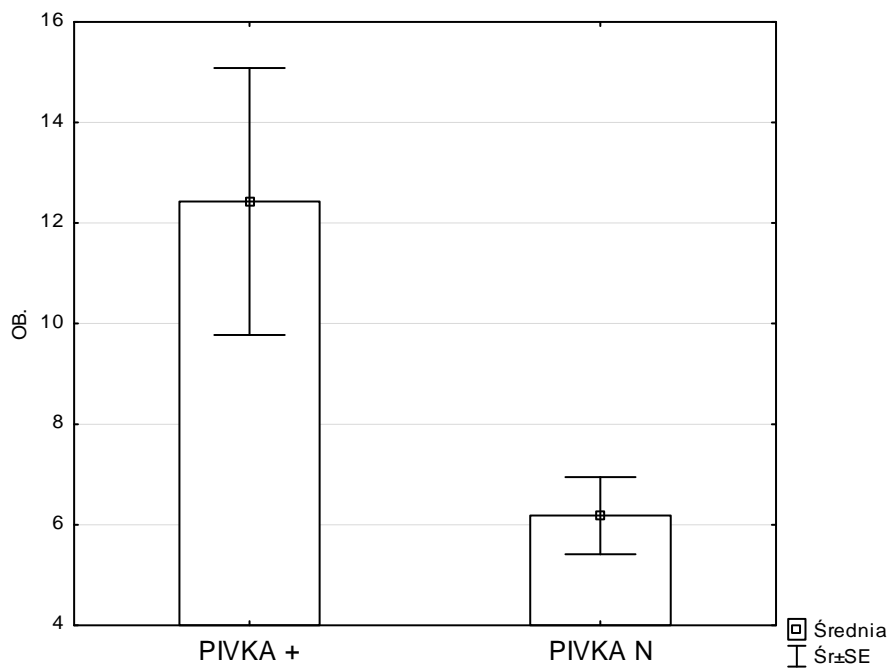
Wykres 8 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a zapaleniem błony śluzowej w skali Moskowitza. PIVKA N – prawidłowy poziom ; PIVKA + - podwyższony poziom



Moskowitz: $Z(1;49) = 2,2010$; $p = 0,0277$

W badaniu stwierdzono, że w grupie osób z prawidłowym poziomem PIVKA średnia wartość OB wynosiła 6,0 a u osób z podwyższonym poziomem PIVKA wynosiła 12,5. Różnica między obydwoma grupami była znamienne statystyczna. Wnika z tego, iż w grupie z podwyższonym poziomem PIVKA częściej stwierdzano podwyższenie wartości parametru OB. Zależności te przedstawiono na wykresie (wykres 9)

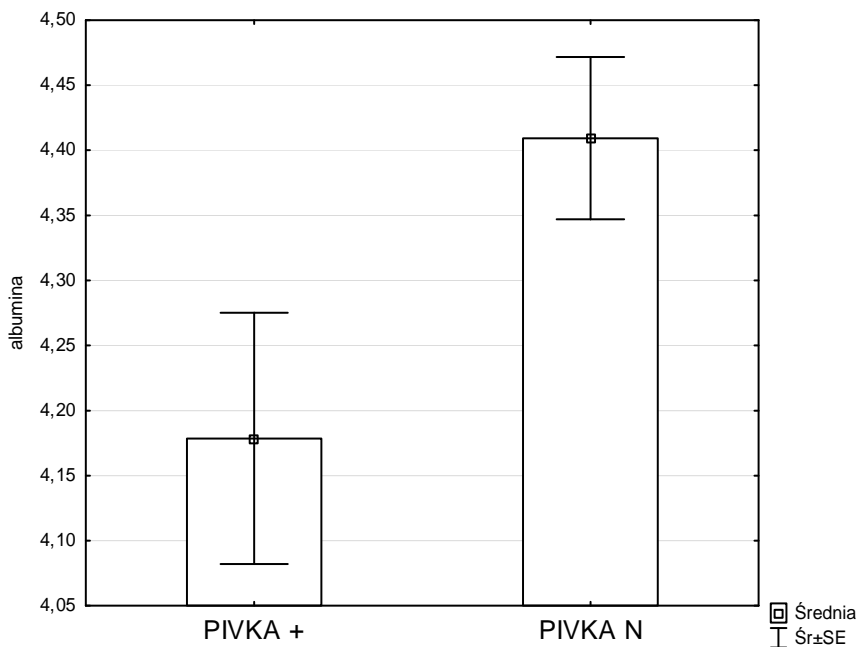
Wykres 9 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a OB. PIVKA N – prawidłowy poziom ; PIVKA + - podwyższony poziom



OB: $Z(1;49) = 2,5025$; $p = 0,0123$

W badaniu wykazano, że w grupie osób z prawidłowym poziomem PIVKA średni poziom albumin wynosił 4,40 w grupie z podwyższonym poziomem PIVKA wynosił 4,18. Różnica między obydwoma grupami była znamienne statystyczna, w grupie z podwyższonym poziomem PIVKA częściej stwierdzano obniżenie poziomu albumin. Zależności te przedstawiono na wykresie 10.

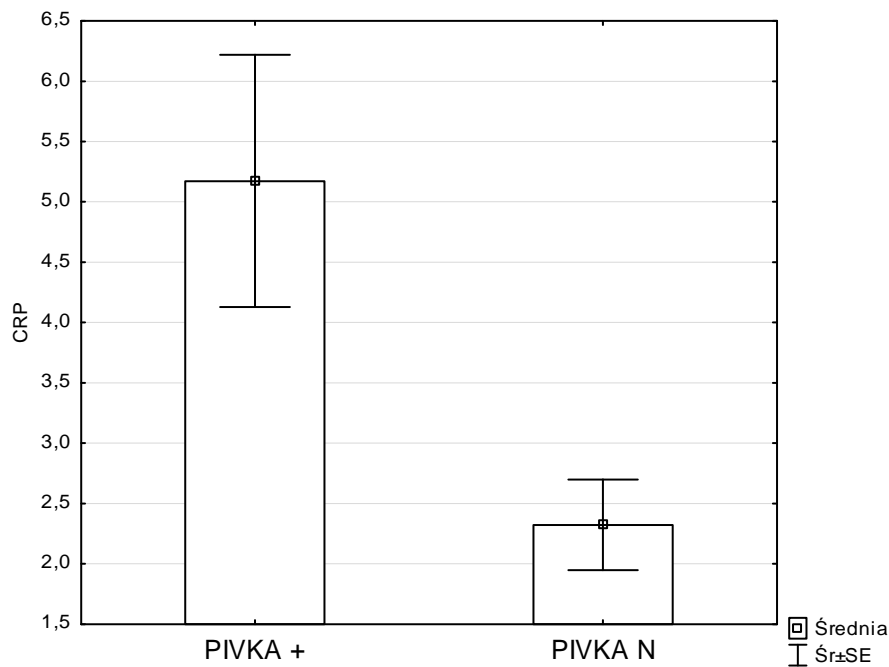
Wykres 10 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a poziomem albumin. PIVKA N – prawidłowy poziom ; PIVKA + - podwyższony poziom



Albuminy: $Z(1;49) = -2,5629$; $p = 0,0104$

W badaniu stwierdzono, iż w grupie osób z prawidłowym poziomem PIVKA średni poziom CRP wynosił 2,8 a u osób z podwyższonym PIVKA wynosił 5,1. Różnica między grupami była znamienne statystyczna. Wnika z tego, iż w grupie z podwyższonym poziomem PIVKA częściej stwierdzano podwyższenie stężenia białek ostrej fazy. Zależności te przedstawiono na wykresie 11.

Wykres 11 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a CRP. PIVKA N – prawidłowy poziom ; PIVKA + - podwyższony poziom



CRP: $Z(1;49) = 2,5628$; $p = 0,0103$

4.4 Podsumowanie wyników

W badaniach porównywano różne parametry u chorych poddanych proktokolektomii odtwórczej. Porównywano między sobą dwie grupy:

1. chorych z WZJG i FAP
2. pacjentów z czasem po zabiegu do 60 miesięcy i powyżej 60 miesięcy
3. dwie grupy z PDAI ≥ 7 i < 7
4. dwie grupy z Moskowitzem ≥ 4 i < 4
5. dwie grupy z OB ≥ 10 i < 10
6. dwie grupy z poziomem hemoglobiny $\leq 11,6$ i $> 11,7$
7. dwie grupy z zapaleniem przewlekłym i bez zapalenia przewlekłego
8. dwie grupy z obecnością gruczolaka i bez gruczolaka
9. dwie grupy z obecnością objawów pozajelitowych i bez tych objawów
10. dwie grupy – mężczyzn i kobiet

Porównując chorych z prawidłowym i podwyższonym poziomem PIVKA wykazano iż istnieją znamienne statystycznie różnice dla obecności bądź braku zapalenia błony śluzowej w skali PDAI, wystąpienia lub niewystąpienia zapalenia w skali Moskowitza, poziomu OB, stężenia albumin, wartości CRP, obecności lub braku przewlekłego stanu zapalnego. W pozostałych analizach nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

5. Dyskusja:

5.1 Ocena kliniczna chorych po proktokolektomii odtwórczej - powikłania

Proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem ileoanalnym i wytworzeniem zbiornika jelitowego jest zabiegiem dającym dobre wyniki czynnościowe i satysfakcjonującą jakość życia, obarczona jest jednak ryzykiem wystąpienia szeregu powikłań, zarówno wczesnych pooperacyjnych jak i odległych (81).

5.2 Zapalenie zbiornika jelitowego

Najczęstszym powikłaniem jest zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego. Ze względu na coraz większą ilość w skali całego świata wykonywanych zbiorników jelitowych bezwzględna ilość pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego ulega stałemu wzrostowi. Całkiem uzasadnione wydaje się więc stwierdzenie, że zapalenie zbiornika to trzecia, po WZJG i ChLC, najczęstsza i najistotniejsza forma nieswoistych zapaleń jelit (82)

Częstość zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego określa się na około 23-60% (83) (84) (85), przyjmuje się, że 50% pacjentów do roku po zamknięciu ileostomii odbarczającej będzie mieć co najmniej 1 epizod pouchitis. Znacznym problemem pozostaje duża rozbieżność danych literaturowych dotyczących pouchitis, od 2,9% (86) do 77% w niektórych populacjach (87). Rozbieżności dotyczą również szeregu innych danych klinicznych. Według niektórych badań zapalenie zbiornika występuje częściej u mężczyzn (88), według innych u kobiet (89). Palenie papierosów bywa uważane za czynnik zwiększający ryzyko zapalenia zbiornika (90), nie mający wpływu na częstość występowania zapalenia (91) czy nawet związany ze zmniejszeniem ryzyka zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (92). Wśród przyczyn tych rozbieżności wymienia się zazwyczaj różne kryteria rozpoznania, czasy obserwacji chorych, kwalifikację do badań, kryteria wykluczające, obecność w grupie badanej chorych z ostatecznym rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna (91).

Rozpoznanie zapalenia zbiornika jelitowego oparte było w niniejszym badaniu o skalę PDAI. Celem diagnostyki przy pomocy tej skali konieczne jest badanie kliniczne, badanie endoskopowe oraz badanie histologiczne wycinka błony śluzowej zbiornika. Zdecydowana większość autorów zaleca endoskopię z biopsją również jako niezbędny element diagnostyki zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (93), istotny również przy rozpoznawaniu przewlekłego zapalenia zbiornika (94). Należy wspomnieć, iż obecne są również głosy krytyczne, sugerujące wykonywanie tylko endoskopii bez biopsji jako równie skutecznej a

bardziej efektywnej (cost-effective) (96) czy nawet rozpoznawanie pouchitis tylko na podstawie objawów klinicznych i podatności na leczenie z użyciem metronidazolu lub ciprofloksacyny (97). Dotyczą one jednak głównie „praktyki codziennej”, w badaniach porównawczych konieczne jest stosowanie pobierania wycinka jako jednego z elementów obiektywizujących ocenę stan klinicznego chorych.

W przypadku badań endoskopowych z biopsją kolejne problemy to ilość i miejsce pobrania wycinków. Do badań kontrolnych zazwyczaj pobiera się kilka wycinków, w ilości od 2 do 10 z proksymalnej, środkowej i dystalnej w pobliżu zespolenia części zbiornika (98) (99). W przypadku widocznej błony śluzowej typu odbytniczego również należy pobrać wycinki z tego odcinka (100). Dodatkowym wskazaniem są oczywiście miejsca zmienione makroskopowo (101).

W przedstawionej pracy u chorych pobierano każdorazowo 2 wycinki błony śluzowej. Wydaje się, to podstawie licznych wcześniejszych badań prowadzonych w obydwu Klinikach, jak i innych publikacjach ilością wystarczającą. Pobieranie wycinka jest działaniem przedłużającym czas badania, które jest nieprzyjemne i krępujące dla chorych. Z drugiej, czysto praktycznej strony należy zauważyć, iż przy badaniu endoskopowym bez znieczulenia ogólnego u znacznej części pacjentów dochodzi do stopniowego „napływania” treści jelitowej, często płynnej z jelita powyżej zbiornika, co utrudnia a czasem nawet uniemożliwia badanie.

W prezentowanym materiale zapalenie zbiornika jelitowego rozpoznano łącznie u 46,9% pacjentów, nieco częściej w grupie operowanych z powodu WZJG niż w grupie pacjentów z FAP, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna. Odsetek ten, choć w pełni zgodny z danymi publikowanymi przez innych autorów (83) (84) (85) jest jednak nieco wyższy niż wcześniejsze obserwacje w tej samej grupie pacjentów. W przeprowadzonej analizie retrospektywnej u prawie 140 pacjentów operowanych z obydwu Klinikach, skąd pochodzi obecny materiał, zapalenie zbiornika jelitowego stwierdzono u 26,6% pacjentów (102). W badaniach retrospektywnych w większej grupie 276 pacjentów zapalenie zbiornika stwierdzono u 23,9% (103) Występowanie niskiego, zbliżonego w obydwu badaniach odsetka zapalenia zbiornika tłumaczono standardowo prowadzoną u pacjentów obydwu Ośrodków profilaktyką wczesną i późną zapalenia zbiornika jelitowego. Profilaktyka wczesna polega przede wszystkim na regularnym płukaniu zbiornika (Metronidazol 1x dziennie przez 5-7 dni po zabiegu a następnie co 4-6 tygodni do czasu likwidacji ileostomii) i badaniu kontrolnym zespolenia z każdorazowym poszerzaniem (palcem, do uzyskania średnicy palca

wskazującego) we wszystkich przypadkach zwężeń zespolenia. Wszystkim pacjentom w trakcie badań kontrolnych zalecano również uzupełniającą terapię probiotykową, informując o jej opisywanym korzystnym wpływie w leczeniu i zapobieganiu zapaleń błony śluzowej zbiornika jelitowego, co stanowi element profilaktyki późnej i może mieć również wpływ na niski odsetek zapaleń zbiornika jelitowego.

Wyższa niż uprzednio stwierdzona częstość występowania zapalenia zbiornika jelitowego wynikać może z prospektywnego charakteru badania. Chorzy zapraszani byli listownie, badanie wymagało wcześniejszego przygotowania, prowadzenia dzienniczka żywieniowego (ze względu na równoległe wykonywane badania dotyczące tolerancji laktozy, niebędące przedmiotem niniejszej pracy) oraz kilkugodzinnej wizyty w Poradni. Znaczna część osób w dobrej kondycji, bez dolegliwości, aktywnych zawodowo nie znajdowała czasu ani nie wyrażała zainteresowania wzięciem udziału w badaniach. Zgłaszały się na nie natomiast chętnie osoby z problemami zdrowotnymi i dolegliwościami ze strony zbiornika jelitowego, chętnie korzystając z możliwości dodatkowej wizyty i poszerzonej diagnostyki. Spostrzeżenie to wydaje się potwierdzać stosunkowo wysoki wiek badanych chorych i długi czas po zabiegu operacyjnym.

W powyższych badaniach potwierdzono obserwowaną przez nas zbliżoną częstość występowania zapalenia zbiornika jelitowego u chorych operowanych zarówno z powodu WZJG jak i FAP.

5.3 Inne powikłania

Zapalenie „obrąbka” pozostawionej błony śluzowej odbytnicy (*cuffitis*) jest kolejnym, uciążliwym dla pacjentów potencjalnym powikłaniem proktokolektomii odtwórczej (104). Częstość jego występowania wynosi ok 15%, większe ryzyko jego wystąpienia stwierdza się u pacjentów w młodym wieku i zmianami zapalnymi stawów (105). Powikłanie to może nawet, przy dużym nasileniu zmian i objawów, doprowadzić do utraty zbiornika nawet przy dużym nasileniu (106).

Stosunkowo nowo opisanym zespołem, dotyczącym zaburzeń czynnościowych jest zespół zbiornika drażliwego (ang. irritable pouch syndrome). Zaburzenie to znacząco obniża jakość życia chorych. Rozpoznanie zespołu jelita drażliwego jest rozpoznaniem „z wykluczenia”, po wyeliminowaniu innych zmian morfologicznych. Do czynników ryzyka zapalenia zbiornika należą czynniki psychospołeczne czy nadwrażliwość trzewna (107). Brak

jednoznacznych danych dotyczących częstości występowania zespołu zbiornika drażliwego, jego leczenie ma charakter empiryczny i zbliżone jest do zaleceń w leczeniu zespołu jelita drażliwego.

Zwężenie zespolenia kanału odbytu ze zbiornikiem jelitowym jest stosunkowo rzadko występującym powikłaniem, obecnym u około 2% pacjentów (108). Wpływa ono w sposób niekorzystny na jakość życia chorych, może też stanowić istotny czynnik rozwoju zapalenia zbiornika jelitowego (109). W przypadku zwężenia zespolenia standardowym postępowaniem jest jego poszerzanie.

Kolejnym, relatywnie rzadkim ale istotnym klinicznie problemem w grupie chorych po proktokolektomii odtwórczej są zmiany dysplastyczne i złośliwe błony śluzowej zbiornika jelitowego. W grupie chorych poddanych proktokolektomii odtwórczej z powodu WZJG zmiany dysplastyczne i nowotworowe występują częściej i związane są z molekularnym podłożem schorzenia uwarunkowanego genetycznie mutacją w obrębie genu APC. Częstość zmian dysplastycznych u chorych operowanych z powodu WZJG jest mniejsza, tu również widoczna jest rozbieżność prezentowanych wyników. W metaanalizie 23 badań obejmujących 2040 pacjentów dane dotyczące częstości występowania dysplazji wahały się od 0 do 18,5%, a średnie ryzyko dysplazji oceniono na 1,1% (110). Sugeruje się, iż przewlekłe zmiany zapalne o dużym nasileniu są istotnym czynnikiem rozwoju dysplazji i raka (111) (112), gdzie może być ona obecna w 9,1-27,3%, zależnie od oceniającego patologa (113).

W analizowanym w niniejszej pracy materiale stwierdzono występowanie gruczolaków w obrębie zbiornika jelitowego u 12 chorych. Wszyscy chorzy poddani byli leczeniu operacyjnemu z powodu polipowatości rodzinnej jelita grubego. Obecność polipów gruczolakowatych, szczególnie w długim okresie czasu po zabiegu, jest często obserwowanym zjawiskiem i stanowi jedno ze wskazań do regularnie wykonywanych badań kontrolnych. W praktyce klinicznej obserwuje się, iż większość chorych po proktokolektomii odtwórczej z powodu FAP wymaga co 1-2 lata polipektomii ze zbiornika, często w krótkim znieczuleniu ogólnym. Ze względu na fakt, iż polipy gruczolakowate mogą być potencjalnie związane z przewlekłym krwawieniem i wpływać na metabolizm witaminy K obecność ich uznano za czynnik istotny w analizie. Szczegółowe korelacje przedstawione w części Wyniki, omówiono zaś w dalszej części dyskusji.

Występowanie objawów pozajelitowych nie stanowi powikłań proktokolektomii, jest jednym istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia chorych oraz ich stan ogólny.

Objawy te obserwuje się najczęściej w grupie chorych operowanych z powodu WZJG, dotyczą one zapaleń stawów, zmian skórnych czy obecności pierwotnego twardniejącego zapalenia dróg żółciowych. Ich obecność związana jest z autoimmunologicznym tłem schorzenia zasadniczego i świadczyć może o jego dalszej aktywności. Tego rodzaju ogólnoustrojowe schorzenia mogą również wpływać na poziom witaminy K a więc pośrednio poziom PIVKA. W ocenianej grupie stwierdzono je u 6 pacjentów operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Szczegółowe korelacje przedstawione w części Wyniki, omówiono zaś w dalszej części dyskusji.

Należy również podkreślić, iż w badanej grupie chorych nie stwierdzono żadnego przypadku skazy krwotocznej manifestującej się klinicznie. Nie odnotowano również przypadków zgłaszania przez chorych lub stwierdzonych w trakcie badania krwawień ze zbiornika jelitowego czy innych odcinków przewodu pokarmowego. Nie odnotowano więc potencjalnych klinicznych wykładników niedoboru witaminy K ani wskazań do leczniczego podawania witaminy K.

5.4 Ocena kliniczna chorych po proktokolektomii odtwórczej – zaburzenia funkcji zbiornika

Osobnym problemem, który w praktyce klinicznej wydaje się być nieco niedoceniany, są zaburzenia metaboliczne mogące wystąpić u chorych poddanych proktokolektomii. Ich potencjalne przyczyny są bardzo różnorodne: resekcja całego jelita grubego i związane z tym zaburzenia funkcji wchłaniania, przyspieszenie pasażu jelitowego wpływające na funkcje trawienne, wpływ na metabolizm żółci (brak zwrotnego wchłaniania kwasów żółciowych w jelicie grubym) czy wreszcie wymienione powyżej powikłania zapalne zbiorników jelitowych. Kolejnymi czynnikami mogącymi potencjalnie wpływać na zaburzenia metaboliczne są procesy chorobowe toczące się dalej u operowanych chorych. Należy też pamiętać o możliwej szybkiej dekompensacji u chorych, u których dojdzie do wystąpienia biegunki. Przyczyną biegunek i związanego z nimi odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych są nie tylko zapalenia zbiorników jelitowych, ale też często „banalne” infekcje wirusowe czy bakteryjne przewodu pokarmowego, które u chorych po proktokolektomii przebiegają znacznie burzliwiej. Większość autorów uważa, iż u pacjentów poddanych proktokolektomii obecne są deficyty metaboliczne w zakresie witamin i mikroelementów (114).

Zjawiskiem niezwykle korzystnym dla chorych, świadczącym od dużych możliwości adaptacyjnych jelita cienkiego, jest relatywnie mała ilość poważnych

problemów metabolicznych w tej grupie chorych. Poważne zaburzenia metaboliczne, będące wskazaniem do hospitalizacji występują jedynie u kilku procent chorych, u większości pacjentów nie stwierdzano powikłań i zaburzeń funkcjonowania zbiornika jelitowego. Potwierdzają to publikacje (115), w których stwierdza się, iż mimo obecności powikłań czy dysfunkcji zbiornika jakość życia chorych po proktokolektomii odtwórczej jest zadowalająca (116). Podobne obserwacje, świadczące generalnie o dobrym wyniku czynnościowym przynoszą również badania eksperymentalne. W modelu doświadczalnym stwierdzono, iż po proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego wykonanej u szczurów stwierdzono niewielki spadek hemoglobiny. Wartości te wynosiły ok 89% poziomu hemoglobiny przed zabiegiem po miesiącu od zabiegu i 80% po trzech miesiącach, spadek ten nie był jednak znamienny statystycznie (117). W kolejnym badaniu opartym o model doświadczalny proktokolektomii u szczurów oceniano stężenie mikroelementów: cynku, miedzi, kobaltu, manganu i selenu w wątrobie. U szczurów poddanych zabiegowi operacyjnemu, u których nie doszło do zapalenia zbiornika jelitowego nie stwierdzono znamiennego obniżenia poziomu ocenianych pierwiastków w stosunku do grupy kontrolnej. Stwierdzono natomiast, iż u zwierząt, u których wystąpiło pooperacyjne zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego o dużym nasileniu stężenie miedzi, kobaltu i selenu było znamienne obniżone w stosunku do zwierząt bez zapalenia zbiornika lub z zapaleniem o niewielkim nasileniu (118).

Większość z publikacji skupia się jednak na parametrach łatwo mierzalnych w praktyce klinicznej jak zmiany morfologiczne, jakość życia chorych, masa ciała, stopień odżywienia, podstawowe parametry biochemiczne (119). W badaniach u chorych poddanych proktokolektomii stwierdza się występowanie anemii w około 21% przypadków, (120), jednakże deficyt żelaza rozpoznawany był nawet w 50% przypadków (121). Wśród potencjalnych przyczyn niedoboru żelaza i anemii wymienia się współwystępowanie innych nowotworów, szczególnie u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnej (120) czy przewlekłego zapalenia zbiornika, nawet przy niewielkim nasileniu zmian klinicznych (122). Według niektórych autorów niedokrwistość i obniżenie poziomu żelaza u chorych operowanych z powodu WZJG może mieć związek z dalszym przebiegiem zaburzeń autoimmunologicznych jako ogólnoustrojowego schorzenia przewlekłego (123). Krwawienie ze zbiornika jako czynnik sprawczy anemii i niedoboru żelaza wymieniane jest rzadko. Zjawisko widocznego „makroskopowo” krwawienia ze zbiornika występuje jedynie w pojedynczych przypadkach, obecność krwawienia ze zbiornika przez odbył lub do worka

stomijnego w okresie pierwszych 30 dni po zabiegu stwierdzano jedynie u 1,5% pacjentów (124), w okresie późniejszym jest ono jeszcze rzadsze.

Znacznie większe trudności w obiektywnej ocenie funkcji metabolicznych wytworzonego zbiornika związane są z wchłanianiem witamin i pierwiastków śladowych. Doniesienia na ten temat są co najmniej nieprecyzyjne, często nawet wzajemnie sprzeczne. W jedynej, według mojej najlepszej wiedzy, publikacji oceniającej poziom witaminy K u 18 chorych poddanych proktokolektomii autorzy stwierdzają prawidłowy poziom tej witaminy. Równocześnie w tej samej grupie pacjentów nie stwierdzono obniżenia poziomu witaminy D (125). Brak jest danych w literaturze celem weryfikacji oceny poziomu witaminy K, obecne są natomiast publikacje całkowicie odmiennie oceniające poziom witaminy D. W jednej z nich stwierdzono, iż obniżenie poziomu witaminy D wystąpiło u 10,6% (126), innej jednak publikacji obniżenie poziomu witaminy D rozpoznano aż u 69,4% pacjentów (127), a nawet do 80% (128). Podobne rozbieżności dotyczą oceny poziomu witaminy B12. W badaniu oceniającym poziom witaminy B12 u chorych z WZJG przed zabiegiem i po zabiegu proktokolektomii odtwórczej. Stwierdzono, iż o ile u pacjentów przed operacją obniżony poziom witaminy B12 występował u 12%, tak po proktokolektomii odtwórczej i likwidacji ileostomii deficyt tej witaminy stwierdzano tylko u 3% pacjentów (129). Ten sam autor po kilkunastu latach, w kolejnej publikacji ocenia jednak deficyt witaminy B12 jako problem relatywnie częsty, występujący u nawet 25% chorych po proktokolektomii odtwórczej (130).

Oczywiście w każdym badaniu obecne są różnice dotyczące stanu zdrowia chorych, współwystępujących schorzeń czasu od zabiegu czy odsetka pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego, wydaje się jednak, iż nie uzasadniają one tak olbrzymiej rozbieżności wyników. Dlatego też kolejne badania tego problemu, jak powyższa praca są niezbędne dla jego obiektywnej weryfikacji.

5.5 Ocena poziomu witaminy K po proktokolektomii odtwórczej

Witamina K, jak przedstawiono we wstępie jest bardzo istotna dla prawidłowej funkcji organizmu. Oczywiście jest jej rola w kompleksowym mechanizmie układu krzepnięcia, odgrywa również rolę w szeregu innych procesów, w tym posiada udowodnione działanie przeciwnowotworowe jak również, uczestnicząc w hamowaniu stresu oksydacyjnego, przeciwzapalne. Dlatego też utrzymanie prawidłowego poziomu witaminy K w organizmie jest niezwykle istotne. Szczególnie dotyczy to chorych, u których możemy spodziewać się zaburzeń trawienia i wchłaniania prowadzących do spadku witaminy K. Rozległy zabieg

operacyjny, skrócenie czasu pasażu, obecność zmian zapalnych i wreszcie znaczące zmiany w obrębie flory bakteryjnej, producenta witaminy K mogą być tego przyczyną. Wiadomo, iż u chorych z zespołem krótkiego jelita obecne są przypadki obniżenia poziomu witaminy K (131). Chorzy poddani proktokolektomii odtwórczej to grupa, w której z pewnością można założyć potencjalne obniżenie poziomu witaminy K, przynajmniej u części chorych. Zastanawiający jest więc fakt, iż problem analizowany w niniejszej pracy jest zagadnieniem które praktycznie nie jest obecne w publikacjach związanych z zabiegami proktokolektomii odtwórczej. Analizując dostępne wiadomości dotyczące poziomu witaminy K w tej grupie chorych szukano w bazie PubMed następujących sformułowań:

PIVKA and proctocolectomy - brak prac,

PIVKA and pouch – brak prac

PIVKA and IPAA – brak prac

vitamin K and proctocolectomy – jedna praca, analiza pojedynczego przypadku (132)

vitamin K and pouch – brak prac

vitamin K and IPAA – 1 praca, analiza 54 pacjentów po proktokolektomii odtwórczej, z czego jedynie 18 pacjentów miało zlikwidowaną ileostomię czyli odtworzoną funkcję przewodu pokarmowego. W pracy tej stwierdzono utrzymywanie się normalnego poziomu witaminy K u chorych po odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego (133). Brak jednak danych dotyczących zapalenia zbiornika jelitowego oraz krótki czas obserwacji po zabiegu, jak również wspomniana mała grupa pacjentów czynią te obserwacje mało przydatnymi klinicznie.

Potrzeba oceny poziomu witaminy K wydają się być więc oczywista. Przeprowadzone badanie miało na celu obiektywizację tezy o potencjalnym deficycie witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej, jak również poszukiwanie grup chorych czy odchyłeń w badaniach biochemicznych mogących w sposób istotny korelować z obniżonym poziomem witaminy K. W przyjętej metodyce poziom witaminy K oznaczano w sposób „pośredni”, oceniając poziom PIVKA.

Wśród możliwych sposobów oceny poziomu witaminy K wymienia się ocenę czasu protrombinowego, który może być biochemicznym wykładnikiem niedoboru witaminy K (134), jego oznaczanie jest jednak znacznie mniej czułe w wykrywanie niedoboru witaminy K,

zwłaszcza subklinicznego (135). Odchylenia w zakresie innych parametrów układu krzepnięcia również nie są czułym markerem niedoboru witaminy K (136). Istnieje bardzo dużo dowodów, iż oznaczanie poziomu PIVKA pozwala na bardzo precyzyjne oszacowanie niedoboru witaminy K (137)(138)(139). Podwyższenie poziomu PIVKA może być parametrem znacznie wyprzedzającym kliniczne objawy niedoboru witaminy K (140). Można więc stwierdzić, iż przyjęty w pracy model oceny poziomu witaminy K oparty o analizę stężenia PIVKA jest w pełni akceptowalny i prawidłowy.

5.6 Wyniki badań biochemicznych w analizowanej grupie chorych

W ocenianej grupie chorych stwierdzono brak istotnych odchyłeń metabolicznych i zespołów niedoborowych. Tylko w jednym przypadku na podstawie badań biochemicznych stwierdzono anemię (Hbg 10,2 g/dl), co ciekawe u pacjentki u której poziom PIVKA był w normie. Nie stwierdzano również biochemicznych wykładników niedoboru żelaza, w żadnym z badanych przypadków jego poziom nie uległ obniżeniu poniżej normy. Podobnie nie odnotowywano deficytu albumin, najniższy stwierdzony poziom albumin wynosił 3,7 g/l, pozostawał więc w zakresie normy. Poziom płytek krwi był prawidłowy u wszystkich pacjentów, nie stwierdzono wartości poza normą referencyjną.

INR był podwyższony aż u 14 pacjentów. Wartości INR nie były jednak podwyższone w sposób znaczny, najwyższa wartość wynosiła 1,7 (stwierdzono u 1 chorego), mieściła się więc w przedziale nie powodującym istotnych zaburzeń klinicznych. Należy jednak zauważyć, iż podwyższenie INR powyżej 1,2 obecny był aż u 9 pacjentów z podwyższonym poziomem PIVKA, co może świadczyć o korelacji pomiędzy poziomem witaminy K a niektórymi parametrami układu krzepnięcia.

U badanych chorych obserwowano dość często biochemiczne wykładniki stanu zapalnego. W 12 przypadkach wartość OB wynosiła 11 lub więcej, w większości u pacjentów z podwyższonym poziomem PIVKA. Poziom leukocytów był podwyższony u 5 chorych, z czego u 3 współwystępowało podwyższenie poziomu PIVKA. Podwyższenie poziomu CRP stwierdzono u 11 chorych, z czego u 9 również poziom PIVKA był podwyższony.

W badaniach biochemicznych stwierdzane odchylenia nie były związane z niedoborami, co mogłoby świadczyć o zaburzeniach trawienia czy też wchłaniania. Stwierdzano natomiast biochemiczne wykładniki stanu zapalnego, najczęściej u pacjentów z podwyższonym poziomem PIVKA.

5.7 Korelacja zapalenia zbiornika jelitowego z podwyższonym poziomem PIVKA

Jak przedstawiono w rozdziale dotyczącym wyników najbardziej istotne korelacje pomiędzy cechami klinicznymi a poziomem PIVKA w badanej grupie pacjentów dotyczyły obecności zapalenia. Zarówno aktywne, obecne w trakcie badania kontrolnego zapalenie rozpoznane na podstawie skali PDAI jak i obecność zapalenia przewlekłego w sposób znamienne związane były z podwyższonym poziomem PIVKA. Obserwacja ta zgodna jest z przedstawionymi powyżej obserwacjami, iż u chorych po proktokolektomii odtwórczej nie tyle sam zabieg wpływa na parametry czynnościowe i jakość życia chorych, co występowania bądź nie zapalenia błony śluzowej zbiornika. Chorzy po proktokolektomii odtwórczej wydają się być w stanie „chwijnej równowagi”, funkcjonując zupełnie dobrze i mając możliwość uniknięcia niedoborów metabolicznych. Wydaje się jednak, iż chorzy ci nie posiadają żadnych „rezerw czynnościowych przewodu pokarmowego” i przy wystąpieniu zapalenia dochodzi do zaburzeń trawienia i wchłaniania. Zjawisko to obserwowane jest zarówno w modelu doświadczalnym jak i obserwacjach klinicznych. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, iż z podwyższonym poziomem PIVKA korelują zarówno zapalenie rozpoznawane na podstawie zbiorczej skali PDAI, zapalenie mikroskopowe w wycinkach błony śluzowej zbiornika jelitowego w skali Moskowitza jak i wykładniki biochemiczne zapalenia: podwyższone OB czy CRP. Obserwacja ta wydaje się pośrednio potwierdzać prawidłowość przyjętego modelu oceny klinicznej zapalenia na podstawie cech klinicznych. U tych chorych, u których obecne były wykładniki biochemiczne zapalenia, obecne było również zapalenie zbiornika rozpoznawane na podstawie skali PDAI wydaje się więc, iż w praktyce klinicznej rozpoznanie zapalenia jako potencjalnego czynnika ryzyka obniżenia poziomu witaminy K na podstawie skali PDAI jest całkowicie wystarczające i nie musi być uzupełniane o dodatkowe badania biochemiczne.

Osobnym problemem pozostaje zagadnienie przyczyny obniżenia poziomu witaminy K u chorych z zapaleniem zbiornika jelitowego. Sugerowane przez wielu autorów zaburzenia wchłaniania nie są w mojej opinii przekonującym tłumaczeniem. Wystąpienie zaburzeń wchłaniania powinno mieć bardziej uogólnione wykładniki biochemiczne i prowadzić do spadku poziomu żelaza czy też albumin, czego nie obserwowano w niniejszej pracy. Wydaje się więc, iż prawdopodobnie zapalenie jako proces ogólnoustrojowy (wykładniki biochemiczne zapalenia obecne u chorych) może powodować podwyższenie poziomu PIVKA będące dowodem niedoboru witaminy K. Niedobór ten, co należy również podkreślić, ma na szczęście dla chorych charakter subkliniczny i nie powodował w badanej grupie groźnych dla życia chorego objawów jak krwawienia.

Analizując wielorakie mechanizmy działania witaminy K wspomniano również o jej działaniu przeciwzapalnym i potencjalnej roli przeciwnowotworowej. W sposób niejako naturalny pojawia się bowiem pytanie czy niedobór witaminy K jest jedynie skutkiem, czy może też jedną z przyczyn występowania zmian zapalnych zbiornika jelitowego. Zagadnienie to może wydać się szczególnie interesujące, gdy skoreluje się je z faktem częstszego występowania dysplazji u chorych z przewlekłym zapaleniem zbiornika. Znowu bowiem pojawia się hipotetyczna zależność, iż obniżenie poziomu witaminy K może zwiększać ryzyko niektórych nowotworów, w tym przewodu pokarmowego. Oczywiście wielkość badanej grupy ani przyjęta metodyka nie pozwalają na formułowanie żadnych jednoznacznych wniosków, wydaje się jednak, iż niniejsza praca może uzasadniać dalsze badania mające na celu określenie roli witaminy K w sekwencji przewlekłe zapalenie zbiornika – dysplazja – transformacja złośliwa.

5.8 Występowanie gruczolaków i objawów pozajelitowych a podwyższenie poziomu PIVKA.

Analizowano dwa podstawowe objawy kliniczne występujące wśród badanych chorych: polipy gruczolakowate w zbiorniku oraz obecność objawów pozajelitowych.

W grupie operowanych z powodu FAP jednym z głównych problemów w opiece pooperacyjnej są powstające w zbiorniku polipy gruczolakowate, wymagające powtarzanej polipektomii. Polipy te mogą prowadzić do krwawień a w odległej konsekwencji stać się punktem wyjścia transformacji złośliwej. Wydawać się może, iż stwierdzenie polipów w zbiorniku powinno wiązać się ze stwierdzeniem podwyższonego poziomu PIVKA. Z jednej bowiem strony mogą one przewlekle krwawić, z drugiej zaś świadczą o dalszym procesie chorobowym, związanym z genetycznie uwarunkowanym charakterem schorzenia. W wykonanych badaniach nie stwierdzono jednak zależności pomiędzy obecnością polipów gruczolakowatych a podwyższonym poziomem PIVKA. Może to wynikać z faktu, iż chorzy znajdując się pod regularną kontrolą mieli jedynie niewielkie, bezobjawowe polipy. Ich obecność nie powodowała więc żadnych następstw klinicznych, w tym niedoboru witaminy K. Oczywiście faktem, który należy z pewnością brać pod uwagę jest stosunkowo niewielka grupa chorych, co wpływa na istotność statystyczną poczynionych obserwacji.

Bardzo zastanawiająca jest natomiast korelacja pomiędzy brakiem objawów pozajelitowych a podwyższeniem poziomu PIVKA u chorych operowanych z powodu WZJG. Korelacja ta była istotna statystycznie. Podwyższenia poziomu PIVKA można było

spodziewać się raczej u chorych z obecnością objawów pozajelitowych, jako manifestacji ciągłego trwania ogólnoustrojowego schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, jakim jest WZJG. Stwierdzenie odwrotnej korelacji jest trudne do jednoznacznego wytłumaczenia, wymagałoby z pewnością dodatkowych badań w tej grupie chorych, przede wszystkim jednak, podobnie jak w przypadku chorych z gruczolakami w zbiorniku, zwiększenia ilości chorych. Obydwie przedstawione powyżej obserwacje mogą być bowiem jedynie przypadkową koincydencją i z pewnością nie upoważniają do wyciągania dalej idących wniosków.

5.9 Suplementacja witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej – czy wskazana?

W pierwszych zaleceniach NHANES III dotyczących optymalnej dobowej dawki witaminy K określono ją na 90 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ dla kobiet i 120 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ dla mężczyzn, przy czym wartości te były takie same również w okresie ciąży i laktacji (157)

Przeprowadzone w roku 2001 w USA i Kanadzie duże, narodowe programy żywieniowe podtrzymały te zalecenia dotyczące wystarczającego spożycia (AI – Adequate Intake), oparte były one na średniej zawartości witaminy K w pożywieniu (142). W tym samym badaniu stwierdzono, iż brak jest podstaw by zalecać suplementację witaminy K u zdrowych osób dorosłych. Oparto się przede wszystkim na stwierdzeniu, iż standardowa dieta jest wystarczająca dla zapobiegania istotnym klinicznie zaburzeniom układu krzepnięcia przejawiającym się zaburzeniami układu krzepnięcia i zwiększoną tendencją do krwawień. (143).

Informacje dotyczące suplementacji witaminy K dotyczą pacjentów z określonymi schorzeniami, w przebiegu których dochodzić może do obniżenia poziomu witaminy K lub też, gdy witamina K łagodzić może przebieg schorzenia czy też wpływać korzystnie na jego leczenie. Jedną z lepiej poznanych grup pacjentów, w której celowość suplementacji witaminy K jest dobrze udowodniona, są pacjenci hemodializowani (144). U niemal wszystkich tych pacjentów stwierdza się obniżenie poziomu witaminy K (145). Optymalną dawkę suplementacji określa się na 135 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ a nawet 360 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (146)

Obniżony poziom witaminy K stwierdza się u niektórych pacjentów z zespołem krótkiego jelita (147), u pacjentów żywionych pozajelitowo (148), czy też u chorych na mukowiscydozę nawet pomimo suplementacji (149).

Istnieją dowody na celowość suplementacji witaminy K u osób z przewlekłymi chorobami układu krążenia i stosującymi leki kardiologiczne, zwłaszcza warfarynę (154), w leczeniu ran przewlekłych (150) czy też jako potencjalnej profilaktyki złamań kości u pacjentów z osteoporozą (151). W tym ostatnim przypadku suplementacja obejmuje równoległe stosowanie preparatów witaminy D3 i wapnia.

Nie ma obecnie żadnych zaleceń ani propozycji suplementacji witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej. Wynika to w znacznym stopniu ze wspomnianego powyżej braku badań dotyczących tego problemu. Prezentowane badanie nie jest oczywiście wystarczające dla określania jednoznacznych rekomendacji. Jego wyniki mogą jednak z pewnością uzasadniać celowość dyskusji dotyczącej ewentualnej suplementacji witaminy K, zwłaszcza w grupach chorych z zapaleniem zbiornika. Dawki suplementacji mogłyby mieścić się w zakresie dobowego zalecanego spożycia (90-120 µg/dobę) i odpowiadałyby dawkom zawartym w wielu dostępnym na rynku preparatach. Sugestie suplementacji we wskazanej grupie chorych wydają się być również w pełni bezpieczne, uważa się bowiem, iż witamina K nie jest toksyczna, nie określono poziomu, którego przekroczenie powodowałoby określone negatywne następstwa zdrowotne (152). Należy jednak podkreślić, iż powyższe uwagi mają jedynie charakter sugestii i stanowią autorski komentarz do przeprowadzonych badań. Dla sformułowanie jakichkolwiek wytycznych i zaleceń dotyczących stosowania preparatów witaminy K konieczne są dalsze badania na większej grupie chorych połączone z ich dłuższą obserwacją, pozwalającą na określenie zmienności poziomu PIVKA u danego chorego.

5.10 Zalety i wady badania

Zalety badania:

Praca analizuje problem, który nie był wcześniej przedmiotem badań. Mimo rosnącej liczby chorych po proktokolektomii odwrotnej brak jest informacji na temat poziomu witaminy K w tej grupie chorych.

U chorych oceniano istotne parametry kliniczne, oceniano histologicznie wycinki błony śluzowej oraz przeprowadzono badania biochemiczne, co pozwoliło na bardziej kompleksową ocenę wyników

Stwierdzone w badaniu obniżenie poziomu witaminy K koreluje z zapaleniem zbiornika jelitowego, które w postaci przewlekłej może prowadzić u części chorych do dysplazji błony śluzowej zbiornika. Do tej pory nie określono czynników mogących wpływać na częstość powstawiania zmian dysplastycznych, niniejsza praca uzasadnia dalsze badanie związku obniżenie witaminy K z procesami dysplastycznymi w obrębie błony śluzowej jelita grubego

Wskazanie grup pacjentów (chorzy z obecnością zapalenia zbiornika jelitowego), u których uzasadnione jest rozważenie suplementacji witaminy K – pierwsze takie zalecenia w literaturze przedmiotu

Wady badania:

Mała grupa chorych (49 osób) i jej niewielka homogenność (chorzy operowani zarówno z powodu WZJG jak i FAP)

Różne czasy obserwacji, stosunkowo niewielka ilość chorych we wczesnym okresie po zabiegu.

Jednorazowy pomiar poziomu PIVKA – trudność w ocenie, czy poziom ten jest stały dla pacjenta czy też ulega szybkim zmianom zależnie od obecności lub braku zapalenia.

Wymienionych powyżej wad badania można uniknąć, prowadząc jego kontynuację, w pełni uzasadnioną dotychczasowymi wynikami.

6. Wnioski:

1. Podwyższony poziom PIVKA, świadczący o niedoborze witaminy K, stwierdzono u 45% pacjentów, tj. niemal co drugiego pacjenta po proktokolektomii odtwórczej.

2. Niedobór witaminy K stwierdzano znamienne częściej u chorych z zapaleniem zbiornika jelitowego, zarówno ostrym jak i przewlekłym. Rozpoznanie pierwotne nie miało istotnego statystycznie wpływu na podwyższony poziom PIVKA, choć u chorych operowanych z powodu WZJG poziom ten był wyższy

3. U pacjentów z zapaleniem zbiornika oraz biochemicznymi wykładnikami stanu zapalnego (podwyższone OB, CRP) należy rozważyć suplementację witaminy K

7. Streszczenie

Proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego jest od wielu lat standardem w leczeniu operacyjnym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) oraz polipowatości rodzinnej gruczolakowatej jelita grubego (FAP). Choć wyniki czynnościowe tych zabiegów ocenić można jako dobre, u części pacjentów dochodzi do powikłań pooperacyjnych proktokolektomii. Należą do nich zapalenia błony śluzowej zbiornika, zapalenie „mankietowe” pozostawionego fragmentu błony śluzowej odbytnicy, zespół zbiornika drażliwego czy też występowanie ognisk dysplazji a nawet nowotworzenia. Najczęstszym powikłaniem jest z pewnością zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego, które nie tylko wpływa negatywnie na jakość życia chorych, ale może również prowadzić do zaburzeń metabolicznych.

Witamina K to grupa związków chemicznych pochodzenia egzogenego, choć produkowane są one również po części przez bakterie jelita grubego. Podstawową rolą witaminy K jest udział jako kofaktora w procesach posttranslacyjnej γ -karboksylacji białek PIVKA, a konkretniej reszt kwasu glutaminowego w tych białkach w pozycji γ . Jest to niezbędnym elementem utrzymania prawidłowego stężenia czynników krzepnięcia: II, VII, IX, X, a także: osteokalcyny, osteopontyny, osteonektyny, jak również białek hamujących krzepnięcie krwi (białko C, białko S). Do innych funkcji witaminy K zaliczyć należy udział w glikozylacji, rolę w gospodarce wapniowej oraz działanie hamujące rozwój raka piersi, jajnika, okrężnicy, żołądka, pęcherzyka żółciowego, wątroby i nerki.

U chorych po zabiegu proktokolektomii odtwórczej należy liczyć się z możliwością niedoboru witaminy K ze względu na resekcję całego jelita grubego i mogące wystąpić po zabiegu zaburzenia trawienia i wchłaniania. Brak jest praktycznie publikacji pozwalających na ocenę niedoboru witaminy K.

Celem pracy były:

1. Ocena poziomu PIVKA jako wykładnika niedoboru witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej.
2. Ocena niedoboru witaminy K zależnie od obecności lub braku zapalenia zbiornika oraz rozpoznania pierwotnego (WZJG vs FAP).
3. Ocena konieczności suplementacji witaminy K u chorych po proktokolektomii odtwórczej

Badania prowadzono w grupie 49 chorych po proktokolektomii odtwórczej wykonanej w latach 1985-2011 w Klinikach: Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej oraz Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Chorzy operowani byli z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub polipowatości rodzinnej jelita grubego. Do oceny wykorzystano dane kliniczne pochodzące z badań kontrolnych wykonywanych w latach 2012 -2013. Badania prowadzono na podstawie zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im K Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 1.03.2012.

W badaniu klinicznym każdorazowo oceniano stan kliniczny chorego, przede wszystkim zaś dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. U każdego z chorych wykonywano endoskopię zbiornika jelitowego z pobraniem minimum 2 wycinków. Wycinki oceniane były histologicznie z użyciem skali Moskowitza, standardowo przyjętej do oceny mikroskopowej zmian zapalnych błony śluzowej zbiornika jelitowego. Uzyskane w ten sposób punktowe wyniki oceny klinicznej, endoskopowej i histologicznej sumowano. Zapalenie zbiornika rozpoznawano na podstawie powszechnie stosowanej skali Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) , rozpoznając zapalenie przy sumie punktów równej lub większej 7. U chorych oceniano również obecność zapalenia przewlekłego, polipów gruczolakowatych w zbiorniku jelitowym oraz objawów pozajelitowych.

W badaniu biochemicznym u każdego chorego oceniano poziom hemoglobiny, leukocytów, płytek, żelaza, albumin, OB, CRP oraz INR. U każdego chorego oznaczano również poziom PIVKA jako wykładnika poziomu witaminy K.

W analizie statystycznej we wszystkich analizowanych przypadkach dla zmiennych binarnych zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneya (Statistica 10.0). Analizę jednoczynnikową częstości występowania poszczególnych objawów klinicznych po zabiegu porównywano testem dokładnym Fisher'a. Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu StatXact (Cytel Inc) oraz MedCalc (MedCalc Software).

Podwyższony poziom PIVKA świadczący obniżonym poziomie witaminy K stwierdzono u 22 chorych (44,9%). W grupie chorych operowanych z powodu WZJG poziom PIVKA był wyższy niż w grupie chorych operowanych z powodu FAP, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna. Nie stwierdzono również znamiennej statystycznie różnicy poziomu PIVKA zależnej od czasu od zabiegu, płci, obecności gruczolaków w zbiorniku, wartości INR i poziomu hemoglobiny poniżej 11,4 mg/dl i powyżej 11,4 mg/dl.

Istotne statystycznie różnice poziomu PIVKA obecne były pomiędzy grupami z rozpoznaniem zapaleniem zbiornika i bez zapalenia zbiornika. Częstszy wzrost poziomu PIVKA powyżej 2 ng/ml stwierdzano u chorych z obecnością zapalenia ocenianego w skali PDAI, skali Moskowitza i z obecnością zapalenia przewlekłego. Znamiennego wzrost poziomu PIVKA stwierdzano również u chorych z podwyższonym CRP, OB i obecnością objawów pozajelitowych.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski;

1. Podwyższony poziom PIVKA, świadczący o niedoborze witaminy K, stwierdzono u 45% pacjentów, tj. niemal co drugiego pacjenta po proktokolektomii odtwórczej.
2. Niedobór witaminy K stwierdzano znamiennego częściej u chorych z zapaleniem zbiornika jelitowego, zarówno ostrym jak i przewlekłym. Rozpoznanie pierwotne nie miało istotnego statystycznie wpływu na podwyższony poziom PIVKA, choć u chorych operowanych z powodu WZJG poziom ten był wyższy
3. U pacjentów z zapaleniem zbiornika oraz biochemicznymi wykładnikami stanu zapalnego (podwyższone OB., CRP) należy rozważyć suplementację witaminy K

8. Abstract:

Restorative proctocolectomy with J-pouch is a gold standard of treatment the ulcerative colitis (WZJG) and familiar adonomous polyposis (FAP) for many years. To assess at least functional results of these treatments as good, at the part of patients is reaching post-operative proctocolectomy complications. Inflammations of the mucous membrane of the pouch belong to them, inflammation of left fragment of the mucous membrane of the rectum, irritable pouch syndrom or also appearing of focus of the dysplasia not to say about . Certainly inflammation of the pouch mucous membrane is the most frequent complication, which not only influences negatively on quality of life of sick persons, but can also cause metabolic disorders.

A vitamin K is a group of chemical compounds of the exogenous origin, at least they are also partialy produced by bacteria in the large intestine. A vitamin K main role as cofactor in processes of posttranslatic γ -carboxylation of PIVKA proteins, and more specifically of rests of glutamic acid in these proteins in the γ position. It is an essential element of keeping the correct concentration of coagulation factors: II, VII, IX, X, as well as: osteocalcin, osteopontin, osteonectin, as well as proteins of blood coagulation inhibitors (protein C, protein S). The other functions of vitamin K is a participation in glycosylation, the important role in calcium metabolism and suppression of the development of breast cancer, ovary, colon, stomach, gall bladder, liver and kidneys.

On account of the resection of the entire large intestine at patients after restorative proctocolectomy one should take the possibility of a vitamin K deficiency and disorders of digesting and absorbing oh this vitamin being able to appear after the treatment. Practically the publications concerning the evaluation of a vitamin K deficiency are missing.

They were a purpose of the work:

1. Evaluation of the PIVKA level as the indicator of a vitamin K deficiency at patients after restorative proctocolectomy.
2. Evaluation of a vitamin K deficiency depending on the presence or the lack of the pouch inflammation and the primary diagnosis (UC vs FAP).
3. Evaluation of the necesity of vitamin K supplementation at at patients after restorative proctocolectomy.

They were carrying out research in the group of 49 sick persons after restorative proctocolectomy performed in 1985-2011 years at Clinic of General, Gastroenterological and Endocrinological Surgery and Clinic of General and Colorectal Surgery of the Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznań. Patients were operated for the ulcerative colitis and familiar adenomatous polyposis. For this evaluation clinical data coming from the checkup performed in years 2012 -2013. They were carrying out research based on the permission of the Bioethical Committee at the K. Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznań from 1.03.2012.

In the clinical examination every time a general condition of the patient was being assessed, particularly complaints from the digestive tract. At every person an endoscopy of the pouch was performed with taking of minimum 2 tissue samples. Those samples were assessed histologically with using the Moskowitz scale, conventionally admitted to the microscopic evaluation of inflammatory changes of the pouch mucous membrane. Achieved in this way results of the clinical, endoscopic and histological evaluation, they were adding up. Inflammation of the pouch was recognised based on the universally used Pouchitis Disease Activity Index scale (PDAI), recognizing inflammation at the equal or larger sum of points 7. The presence of chronic inflammation, adenomatous polyps and other, parenteral symptoms was also being assessed.

Biochemical examination of every patients contains: haemoglobin level, leucocytes, platelets, iron, albumins, ESR, CRP and INR. PIVKA level as the exponent of the level of vitamin K was also meant.

Elevated PIVKA level proving about lowered level of the vitamin K was reported at 22 patients (44.9%). In the group of operated persons for WZJG the PIVKA level was higher than in the group of patients operated for FAP, however this difference wasn't statistically significant. They didn't also statistically significant differences of the PIVKA level dependent on the time from operative treatment, sex, presence of adenomatous polyps in the pouch, of INR value and the level of haemoglobin below 11.4 mg/dl and above 11.4 mg/dl.

Statistically significant differences of the PIVKA level were present in groups with pouch inflammation and without such inflammation. More frequently increase of the PIVKA level above 2 ng/ml was observed at persons with the presence of inflammation assessed in the PDAI scale, Moskowitz scale and with the presence of chronic inflammation. The characteristic

increase in the PIVKA level was also found at patients with increased CRP, ESR and with presence of parenteral symptoms.

Based on achieved results the following conclusions were expressed:

1. Elevated PIVKA level, attesting to a vitamin K deficiency of, at the 45% patients were observed, it is of the almost every second patient after restorative proctocolectomy.
2. A vitamin K deficiency characteristically has more often been stated at persons with, both acute and chronic pouch inflammation. The primary diagnosis didn't have statistically significant of influence on the elevated PIVKA level, at least in group of patients operated for WZJG this level was higher
3. At patients with pouch inflammation and biochemical exponents of an inflammatory condition (high ESR, CRP) one should consider supplementation of vitamin K.

9. Spis tabel i rycin:

Tabela 1 Skala oceny aktywności zapalnej w zbiorniku jelitowym – PDAI (Pouchitis Disease Activity Index).....	29
Tabela 2 Zmiany błony śluzowej zbiornika według Moskowitza.....	32
Tabela 3 Parametry kliniczne u pacjentów łącznie oraz w grupach operowanych z powodu WZJG oraz FAP	38
Tabela 4 Parametry biochemiczne u pacjentów łącznie, u pacjentów z prawidłowym poziomem PIVKA i u pacjentów z podwyższonym poziomem PIVKA.....	39
Tabela 5 FAP:	39
Tabela 6 WZJG:.....	40
Tabela 7 Czas po zabiegu ≤ 60 miesięcy:	40
Tabela 8 Czas po zabiegu >60 m-cy:	40
Tabela 9 kobiety:.....	41
Tabela 10 mężczyźni:	41
Wykres 1 Średnia wartość PIVKA dla grup z $PDAI \geq 7$ (≥ 7) i $PDAI < 7$ (< 7)	42
Wykres 2 Średnia wartość PIVKA dla grup z obecnością zapalenia przewlekłego (zp) i bez zapalenia przewlekłego (bzp).....	43
Wykres 3 Średnia wartość PIVKA dla grup z punktacją w skali Moskowitza ≥ 4 i < 4	44
Wykres 4 Średnia wartość PIVKA dla grup z $OB \geq 10$ i $OB < 10$	45
Wykres 5 Średnia wartość PIVKA dla grup z $CRP \geq 5$ (≥ 5) i < 5 (< 5).....	46
Wykres 6 Średnia wartość PIVKA dla grup bez objawów jelitowych (bopj) i z obecnością objawów pozajelitowych (opj)	47
Wykres 7 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a PDAI.....	48

Wykres 8 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a zapaleniem błony śluzowej w skali Moskowitza.	49
Wykres 9 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a OB.	50
Wykres 10 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a poziomem albumin.....	51
Wykres 11 Zależność pomiędzy poziomem PIVKA a CRP	52
Ryc. 1 Struktura chemiczna witamin K1, K2, K3	5
Ryc. 2 Cykl witaminy K. Glu – kwas glutaminowy; Gla – kwas γ -karboksylglutaminowy; KH ₂ – postać zredukowana, aktywna witaminy K; KO – postać utleniona witaminy K.	12
Ryc. 3 Sposób formowania ileostomii opracowany przez Brooke'a i Turnbulla.	15
Ryc. 4 Alan Parks	16
Ryc. 5 John Nichols	16
Ryc. 6 Typy zbiorników jelitowych.....	17
Ryc. 7 Joji Utsunomiya.....	17
Ryc. 8 Zbiornik szyty ręcznie wg Utsunomiya	18
Ryc. 9 Metoda staplowego zespolenia zbiornika z kanałem odbytu	18
Ryc. 10 Metoda staplowego zespolenia zbiornika z kanałem odbytu.....	19
Ryc. 11 Zespolenie zbiornika jelitowego z kanałem odbytu z i bez wytworzonej ileostomii	20
Ryc. 12 Błona śluzowa zbiornika jelitowego, brak wykładników stanu zapalnego.....	31
Ryc. 13 Błona śluzowa zbiornika jelitowego, widoczne wykładniki zapalenia: owrzodzenia, włóknik, wybroczyny, obrzęk.....	31
Ryc. 14 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, brak zapalenia (Moskowitz 2)	33
Ryc. 15 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, ostre zapalenie o dużym nasileniu (Moskowitz 6).....	33

Ryc. 16 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, przewlekłe zapalenie niewielkim nasileniu (Moskowitz 4).....	34
Ryc. 17 Preparat HE, błona śluzowa zbiornika jelitowego, ostre zapalenie o średnim nasileniu (Moskowitz 4).....	34

10. Piśmiennictwo:

1. **Cranenburg E.C., Schurgers L.J., Vermeer C.** Vitamin K the coagulation vitamin that became omnipotens. *Thromb Haemost.* 1, 2007, Vol. 91, p. 120-125.
2. **Lamson D.W., Playa S.M.** The anticancer effects of vitamin K. *Alt Med Rev.* 3, 2003, Vol. 3, p. 303-318.
3. **Dam H., Schonheyder F., Tage-Hansen A.** Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem J.* 6, 1936, Vol. 30, pp. 1075-1079.
4. **Dam H., Schonheyder F.** A deficiency disease in chicks resembling scurvy. *Biochem J.* 4, 1934, Vol. 28, pp. 1355-1359.
5. **Zeeterstrom R., Dam H., Doisy E.A.** The discovery of antihemorrhagic vitamin and its impact on neonatal health. *Acta Paediatr.* 6, 2006, Vol. 95, pp. 642-644.
6. **Dam H., Schonheyder F.** The occurrence and chemical nature of vitamin K. *Biochem J.* 1936, Vol. 31, 1, pp. 897-901.
7. **Dam H., Schonheyder F., Lewis L.** The requirements for vitamin K of some different species of animal. *Biochem J.* 1, 1937, Vol. 31, pp. 22-27.
8. **Doisy E.A.** Vitamin K. *Science.* 1940, Vol. 91, 2351, pp. 58-62.
9. **Thayer S.A.** The isolation of a crystalline compound of vitamin K activity. *Science.* 1938, Vol. 88, 2351, p. 243.
10. **Almquist H.J., Mecchi E., Klose A.A.** Estimation of the antihemorrhagic vitamin. *Biochem J.* 1938, Vol. 32, 11, pp. 1897-1903.
11. **Kosińska J, Billing-Marczak K., Krotkiewski M.** Nowopoznana rola witaminy K w patogenezie chorób cywilizacyjnych. *Medycyna Rodzinna.* 2008, Vol. 2, pp. 48-60.
12. **Vermeer C., Knapen M.H., Schurgers L.J.** Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol.* 1998, Vol. 51, 6, pp. 424-426.
13. **Konarska Z., Patro B.** Suplementacja witamin D i K u niemowląt karmionych piersią. *Lekarz.* 2008, 11, pp. 68-73.

14. **J., Książyk.** Witaminy dla dzieci. *Klin Pediatrycz.* 2006, Vol. 5, pp. 5084-5087.
15. **Kubicka K., Kawalec W. red.** *Pediatrics.* Warszawa : PZWL, 2010.
16. **Dobrzańska A., Helwich E., Lukas W.** Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K u noworodków i niemowląt. *Przew Lek.* 2007, Vol. 3, pp. 26-28.
17. **Gertig H., Przysławski J.** *Bromatologia. Zarys nauki o żywności i żywieniu.* Warszawa : PZWL, 2007.
18. **Kostowski W., Herman Z.S.** *Farmakologia. Postawy farmakoterapii.* Warszawa : PZWL, 2010.
19. **Vermeer C. et al.** Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr.* 2004, 43, pp. 325-335.
20. **Proudfoot D., Shanahan C.M.** Molecular mechanism mediating vascular calcification: Role of matrix Gla protein. *Thromb Res.* 2006, 11, pp. 455-461.
21. **Wallin R., Sane D.C., Hutson S.M.** Vitamin K 2,3-epoxide reductase and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. *thromb res.* 2003, 108, pp. 221-226.
22. **J.W., Suttie.** Vitamin K-dependent carboxylase. *Ann Rev.* 1985, 54, pp. 549-577.
23. **Cain D, Hutson SM, Wallin R.** Assembly of the warfarin-sensitive vitamin K 2,3-epoxide reductase enzyme complex in the endoplasmic reticulum membrane. *J Biol Chem.* 1997, 272, pp. 29068-75.
24. **Chu PH** Purified vitamin K epoxide reductase alone is sufficient for conversion of vitamin K epoxide to vitamin K and vitamin K to vitamin KH₂. *PNAS.* 2006, 103, pp. 19308-13.
25. **MJ, Shearer.** Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr & Metab Care.* 2000, 3, pp. 433-438.
26. **Erkkila A.T., Booth S.L.** Vitamin K intake and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2008, 19, pp. 39-42.
27. **Vermeer C., Braam L.** Role of vitamin K in the regulation of tissue calcification. *J Bone Miner Metabol.* 2001, 19, pp. 201-206.

28. **Szulc P.** Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone*. 1996, 18, pp. 487-488.
29. **Braam L.A.** Assay for human Matrix Gla Protein in serum: potential application in the cardiovascular field. *Arterioscle rThromb Vasc Biol*. 2000, 20, pp. 1257-1261.
30. **El-Abadi M., Giachelli C.M.** Mechanisms of vascular calcification. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2007, 14, pp. 54-66.
31. **Nichols J., Bartolo D., Mortensen N.** *Restorative proctocolectomy*. Oxford : Blackwell Scintific Publications, 1993.
32. **Phillips S.F.** Biological effects of a reservoir at the end of the small bowel. *World J Surg*. 1987, Vol. 6, 11, pp. 763-768.
33. **R.B., Turnbull.** Management of an ileostomy. *Am J Surg*. 1953, 86, pp. 617-624.
34. **Góral R., Krokowicz P.** *Czasowa pętłowa ileostomia "loop ileostomy"*. Poznań : s.n., 1987.
35. **Grobler S.P., Hosie K.B., Keighley M.R.** Randomized trial of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Br j Surg*. 1992, 79, pp. 903-906.
36. **Hulten L., Fasth S., Hallgren T., Orsland T.** The failing pelvic pouch conversion to continent ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 1992, Vol. 3, 7, pp. 119-121.
37. **N.G., Knock.** Intra-abdominal "reservoir" in patients with permanent ileostomy. *Arch Surg*. 1969, Vol. 2, 99, p. 223+231.
38. **Brevinge H., Berglund B., Kock N.G.** Ileostomy output of gas and feces before and after conversion from conventional to reservoir ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 1992, Vol. 7, 35, pp. 662-669.
39. **Brevinge H., Bosaeus I., Phillipson B.M., Kewenter J.** Sodium and potasium excretion before and ater conversion from conventional to reservoir ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 1992, Vol. 3, 7, pp. 148-154.
40. **H.E., Myrvold.** The continet ileostomy. *World J Surg*. 1987, Vol. 11, 6, pp. 720-726.

41. **Krokowicz P., Smockiewicz M., Drews M., Marciniak R.** Zbiorniki jelitowe w chirurgii jelita grubego. *Pol Przegl Chir.* 1995, Vol. 5, 65, pp. 501-510.
42. **Tjandra J.J., Fazio V.W., Church J.M. Oakley J.R., Milsom J.W., Lavery I.C.** Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg.* 1993, Vol. 3, 165, pp. 322-325.
43. **Utsunomija J., Yamamaura T., Iwama T.** Evolution of ileoanal anastomosis in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Asian J Surg.* 1993, Vol. 165, 3, pp. 132-140.
44. **Vasilevsky C.A., Rothenberger D.A., Goldberg S.M.** The S ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg.* 1987, Vol. 11, 6, pp. 742-750.
45. **Parks A.G., Nicholls R.J. Belliveau P.** Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. *Br J Surg.* 1980, Vol. 67, 8, pp. 533-538.
46. **Mc Hugh S.M., Diamant N.E., McLeod R., Cohen Z.** S-pouches vs. J-pouches. A comparison of functional outcomes. *Dis Colon rectum.* 1987, Vol. 30, 9, pp. 671-677.
47. **Nichols R.J., Lubowski D.Z.** Restorative proctocolectomy: the four loop (W) reservoir. *Br J Surg.* 1987, Vol. 74, 7, pp. 564-566.
48. **Utsunomiya J., Oota M., Iwama T.** Recent trends in ileoanal anastomosis. *Ann Chir Gynaecol.* 1986, Vol. 75, 2, pp. 56-62.
49. **Fischer J.E red.** *Chirurgia. Jelito cienkie. Jelito grube.* : MediPage, 2010.
50. **Braun J., Treutner K.H., Harder M., Lerch M.M., Tons C., Schumpelick V.** Anal sphincter function after intersphincteric resection and stapled ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon rectum.* 1991, Vol. 34, 1, pp. 8-6.
51. **Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M., Oakley J.R., Lavery I.C., Milsom J.W., Schroeder T.K.** Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg.* 1995, Vol. 222, 2, pp. 120-127.
52. **Krokowicz P., Smockiewicz M., Drews R.** *The evolution of the pelvic pouches construction.* Monachium : s.n., 1994.

53. **Smockiewicz M., Drews M., Krokowicz P., Cieśliski J., Kościński T., Olek L., Stawny B., Malinger S., Marciniak R.** Doświadczenia własne w zastosowaniu szu mechanicznego w chirurgii przewodu pokarmowego. *Pol Przegl Chir.* 1995, Vol. 67, 12, pp. 1257-1261.
54. **Taylor B.A., Dozois R.R.** The J ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg.* 1987, Vol. 11, 6, pp. 727-734.
55. **Heyvaert G., Pennin F., Filez L., Aerts R., Kerremans R., Rutgeerts R.** Restorative proctocolectomy in elective and emergency cases of ulcerative colitis. *Int j Colorectal Dis.* 1994, Vol. 9, pp. 73-76.
56. **Remzi F.H., Fazio V.W., Gorgun E., Ooi B.S., Hammel J., Preen M.** The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum.* 2006, Vol. 48, pp. 470-477.
57. **Parc R., Rpgger V., Penna C.** *Operative strategies in inflammatory bowel diseases.* New York : Springer-Verlag, 1999.
58. **Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H., Lashner B.A.** Clinical approach to diseases of ileal pouchanal. *Am J Gastroenterol.* 2005, Vol. 100, pp. 2796-2807.
59. **Jamroź A., Rudzki S.** Zapalenie zbiornika jelitowego. *Pol Przegl Chir.* 2005, Vol. 75, pp. 1095-1115.
60. **Yu E.D., Shao Z., Shen B.** Pouchitis. *World J Gastroenterol.* 2007, Vol. 13, pp. 5598-5604.
61. **Marciniak R., Majewski P., Banasiewicz T., Krokowicz P.** Diagnostic difficulties in pouchitis - experience from a single institution. *Pol J Pathol.* 2004, Vol. 55, 2, pp. 65-70.
62. **Sandburn W.J., Tremaine W.J., Batts K.P., Pernberton J.H., Phillips S.F.** Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clinic Proc.* 1994, Vol. 69, 5, pp. 409-415.
63. **R., Akerlund J.E. Lotberg.** Pouchitis. *Curr Opin Gasroenterol.* 2004, Vol. 20, 4, pp. 341-344.

64. **Ruseler-van Embden J.G.H., Schouten W.R., van Lieshout L.M.C., Auwerda H.J.A.** Changes in bacterial composition and enzymatic activity in ileostomy and ileal reservoir. *Appl Environ Microbiol.* 1992, Vol. 58, pp. 111-118.
65. **Roesen A.J, Leistenschneider P., Lehmann K., Ransco C., Dullat S., Blaut M., Schulzke.** Increased bacterial permeation in long-lasting ileoanal pouches. *Inflamm Bowel Dis.* 2006, Vol. 12, pp. 136-144.
66. **Stroben W., Fuss I., Mannon P.** The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2001, Vol. 117, pp. 514-521.
67. **Pawełka D., Bednarz W., Krawczyk Z.** Problemy związane ze zbiornikiem jelitowym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego po proktokolektomii odtwórczej. *Gastroenterologia Polska.* 2009, Vol. 16, 6, pp. 470-474.
68. **Patel R.T., Bain I., Touns D., Keighley M.R.** Cytokine production in pouchitis is similar to that in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1995, Vol. 38, pp. 831-837.
69. **Goldberg P.A., Herbst F., Beckett C.G., Martelli B., Kontakou M., Talbot I.C., Ciclitiria P.J., Nicholls R.J.** Leucocyte typing, cytokine expression, and epithelial turnover in the ileal pouch in patients with ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1996, Vol. 38, pp. 549-553.
70. **Abdelrazeq A.S., Kandiyil N., Botterill I.D., Lund J.N., Reynolds J.R., Holdsworth P.J., Leveson S.H.** Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative pouchitis. *Colorectal Dis.* 2007.
71. **Meagher A.P. Farouk R., Dozois R.R., Kelly K.A., Pemberton J.H.** J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg.* 1998, Vol. 85, pp. 800-8003.
72. **Bach S.P., Mortensen N.J.** Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2007, Vol. 13, pp. 3288-3300.
73. **Hen B., Achkar J.P., Lashner B.A., Ormsby A.H., Brzeziński A., Soffer E.E., Remzi F.H.** Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for. *Am J Gastroenterol.* 2002, Vol. 97, pp. 972-977.

74. **Setti-Carraro P., Ritchie J.K., Wilkinson K.H., Nicholls R.J., Halley P.R.** The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut*. 1994, Vol. 35, pp. 1070-1075.
75. **Delaney C.P., Remzi F.H., Gramlich T., Dadvand B., Fazio V.W.** Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate and ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2002, Vol. 236, pp. 43-48.
76. **M.R., Keighley.** The final diagnosis in pouch patients for presumed ulcerative colitis may change to Crohn's disease: patients should be warned of the consequences. *Acta Chir Iugosl*. 2000, Vol. 47, pp. 27-31.
77. **Yu C.S., Pemberton J.H., Larson D.** Ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis: Long-term results. *Dis Colon Rectum*. 2000, Vol. 43, pp. 1487-1496.
78. **Baczk L., Bielecki K.** Pouchitis – co wiemy po 30 latach ? *Wiadomości Lekarskie*. 2008, Vol. LXI, pp. 7-9.
79. **Banasiewicz T., Grochowalski M., Marciniak R., Krokowicz P. et al.** Wpływ probiotyków na zmiany zapalne błony śluzowej zbiorników jelitowych. *Nowiny Lekarskie*. 2007, Vol. 77, pp. 1095-1115.
80. **Krzyżanowska P., Lisowska A., Woś H., Trawińska-Bartnicka M., Bober L., Rohovyk N, et al.** Vitamin K status in young children with cystic fibrosis. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2011, Vol. 10, pp. 399–406.
81. **McGuire B.B., Brannigan A.E., O'Connell P.R.** Ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg*. 2007, Vol. 94, 7, pp. 812-823.
82. **Johnson M.W., Das .P, Dewar D.H., Forbes A., Ciclitira P.J., Nicholls R.J.** Medical management of patients with ileal pouch anal anastomosis after restorative procto-colectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009, Vol. 21, 1, pp. 9-17. doi: 10.1097/MEG.0b013e328306078c..
83. **Pardi D.S., Shen B.** Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2008 Jun, Vol. 40, 6, pp. 529-533.

84. **Hoda K.M., Collins J.F., Knigge K.L., Deveney K.E.** Predictors of Pouchitis after Ileal Pouch-Anal Anastomosis: A Retrospective Review. *is Colon Rectum*. 2008, Vol. 51, pp. 554–560.
85. **Coffey J.C., Rowan F., Burke J., Dochery N.G., Kirwan W.O., O'Connell P.R.** Pathogenesis of and unifying hypothesis for idiopathic pouchitis. *Am J Gastroenterol*. 2009, Vol. 104, 4, pp. 1013-23.
86. **Leal R.F., Ayrizono M., de Land Coy C.S., FAGundes J.J., Goes J.R.** Short-term and long-term postoperative complications after ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Arq Gastroenterol*. 2008, Vol. 45, 2, pp. 106-10.
87. **Norwood M.G., Mann C.D., West K., Miller A.S., Hemingway D.** Restorative proctocolectomy. Does ethnicity affect outcome? *Restorative proctocolectomy. Does ethnicity affect outcome?* 2008 Oct 25.
88. **Fleshner P., Ippoliti A., Dubinsky M., Ognibene S., Vasiliauskas E., Chelly M., Mei L., Papadakis K.A., Landers C., Targan S.** A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug, Vol. 9, 8, pp. 952-958.
89. **Simchuk E.J., Thirlby R.C.** Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg*. 2000 Jul, Vol. 24, 7, pp. 851-856.
90. **Fleshner P., Ippoliti A., Dubinsky M., Ognibene S., Vasiliauskas E., Chelly M., Mei L., Papadakis KA, Landers C, Targan S.** A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug, Vol. 5, 8, pp. 952-958.
91. **Joelsson M., Benoni C., Oresland T.** Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol*. 2006 Aug, Vol. 41, 8, pp. 929-933.
92. **Bach S.P., Mortensen N.J.** Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun 28, Vol. 13, 24, pp. 3288-3300.
93. **Pardi D.S., D'Haens G., Shen B., Campbell S., Gionchetti P.** Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009, Vol. 15, 9, pp. 1424-1431.

94. **Achkar J.P., Al Haddad M., Lashner B.** Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005, Vol. 3, pp. 60–66.
95. **Turina M., Pennington C.J., Kimberling J., Stromberg A.J., Petras R.E., Galandiuk S.** Chronic Pouchitis After Ileal Pouch–Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis: Effect on Quality of Life. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2006, Vol. 10, 4, pp. 600-606.
96. **Shen B., Shermock K.M., Fazio V.W., Achkar J.P., Brzezinski A., Bevins C.L., Bambrick M.L., Remzi F.H., Lashner B.A.** A cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2003, Vol. 98, 11, pp. 2460-2467.
97. **Hahnloser D., Pemberton J.H., Wolff B.G., Larson D.R., Crownhart B.S., Dozois R.R.** Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2007, Vol. 94, 3, pp. 333-340.
98. **Sarigol S., Wyllie R., Gramlich T., Alexander F., Fazio V., Kay M., Mahajan L.** Incidence of dysplasia in pelvic pouches in pediatric patients after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Apr, Vol. 28, 4, pp. 429-434.
99. **Nilubol N., Scherl E., Bub D.S., Gorfine S.R., Marion J., Harris M.T., Kornbluth A., Lichtiger S., Rubin P., George J., Chapman M., Harpaz N., Present D., Bauer J.J.** Mucosal dysplasia in ileal pelvic pouches after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum.* 2007, Vol. 50, 6, pp. 825-831.
100. **Thompson-Fawcett M.W., Marcus V., Redston M., Cohen Z., McLeod R.S.** Risk of dysplasia in long-term ileal pouches and pouches with chronic pouchitis. *Gastroenterology.* 2001 Aug, Vol. 121, 2, pp. 275-278.
101. **Shen B., Achkar J.P., Lashner B.A., Ormsby A.H., Remzi F.H., Bevins C.L., Brzezinski A., Petras R.E., Fazio V.W.** Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology.* 2001, Vol. 121, 2, pp. 261-267.

102. **Burdyński R., Banasiewicz T., Marciniak R., Biczysko M., Szymeja J., Paszkowski J., Grochowalski M., Maik J., Majewski P., Krokowicz P., Drews M.** Intestinal pouch complications in patients who underwent restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis in 1985-2008. *Pol Przegl Chir.* 2011 Mar, Vol. 83, 3, pp. 161-170.
103. **Banasiewicz T., Marciniak R., Paszkowski J., Krokowicz P., Kaczmarek E., Walkowiak J., Szymeja J., Majewski P., Drews M.** Pouchitis may increase the risk of dysplasia after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2012 Jan, Vol. 14, 1, pp. 92-97.
104. **Shen B.** Diagnosis and management of postoperative ileal pouch disorders. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010 Dec, Vol. 23, 4, pp. 259-268.
105. **Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H., Brzezinski A., Bennett A.E., Lopez R., Hammel J.P., Achkar J.P., Bevins C.L., Lavery I.C., Strong S.A., Delaney C.P., Liu W., Bambrick M.L., Sherman K.K., Lashner B.A.** Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan, Vol. 4, 1, pp. 81-89.
106. **Wu B., Lian L., Li Y., Remzi F.H., Liu X., Kiran R.P., Shen B.** Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomoses. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Feb, Vol. 19, 2, pp. 404-410.
107. **Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H.** Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol.* 2005, Vol. 100, 1, pp. 93–101.
108. **Kirat H.T., Kiran R.P., Lian L.** Influence of stapler size used at ileal pouch-anal anastomosis on anastomotic leak, stricture, long-term functional outcomes, and quality of life. *Am J Surg.* 2010 Jul, Vol. 200, 1, pp. 68-72.
109. **Banasiewicz T., Marciniak R., Kaczmarek E.** The diameter of the ileal J-pouch-anal anastomosis as an important risk factor of pouchitis – clinical observations. *Med Sci Monit.* (w druku).

110. **Scarpa M., van Koperen P.J., Ubbink D.T.** Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *British Journal of Surgery*. 2007, Vol. 94, pp. 534-545.
111. **Naik V.S., Patil S.B., Scholefield J.** Adenocarcinoma arising in a background of chronic atrophic pouchitis in an ileoanal pouch for ulcerative colitis. *Histopathology*. 2008 Sep, Vol. 53, 3, pp. 354-358.
112. **Knupper N., Straub E., Terpe H.J.** Adenocarcinoma of the ileoanal pouch for ulcerative colitis--a complication of severe chronic atrophic pouchitis? *Int J Colorectal Dis*. 2006, Vol. 21, 5, pp. 478-482.
113. **Vento P., Lepistö A., Kärkkäinen P.** Risk of cancer in patients with chronic pouchitis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis*. 2009 Oct 13 epub ahead of print.
114. **Buckman S.A., Heise C.P.** Nutrition considerations surrounding restorative proctocolectomy. *Nutr Clin Pract*. 2010 Jun, Vol. 25, 3, pp. 250-6. doi: 10.1177/0884533610368708..
115. **Hahnloser D., Pemberton J.H., Wolff B.G., Larson D.R., Crownhart B.S., Dozois R.R.** Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007, Vol. 94, 3, pp. 333-340.
116. **Leowardi C., Hinz U., Tariverdian M., Kienle P., Herfarth C., Ulrich A., Kadmon M.** Long-term outcome 10 years Or more after restorative poctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2009, Vol. 12.
117. **Marciniak R., Majewski P., Biczysko M., Banasiewicz T., Woźniak A., Drews M.** Effects of gastrectomy or colectomy on liver metabolism and liver morphology in an experimental rat model. *Med Sci Monit*. 2004 Feb, Vol. 10, 2, pp. 34-40.
118. **Drzymała-Czyż S., Banasiewicz T., Walas S., Kościński T., Wenska-Chyży E., Drews M., Walkowiak J.** Trace elements and rat pouchitis. *Acta Biochim Pol*. 2012, Vol. 59, 4, pp. 599-601.
119. **Khanna R., Shen B.** Adverse metabolic sequelae following restorative proctocolectomy with an ileal pouch. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 May, Vol. 8, 5, pp. 322-326.

120. **Tiainen J., Matikaine M.** Long-term clinical outcome and anemia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2000, Vol. 35, pp. 1170–1173.
121. **Pastrana R.J., Torres E.A., Arroyo J.M., Rivera C.E., Sánchez C.J., Morales L.** Iron-deficiency anemia as presentation of pouchitis. *J Clin Gastroenterol.* 2007, Vol. 41, pp. 41–44.
122. **Oikonomou I.K., Fazio V.W., Remzi F.H., Lopez R., Lashner B.A., Shen B.** Risk factors for anemia in patients with ileal pouch—anal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2007, Vol. 50, pp. 69–74. [PubMed].
123. **Weiss G., Goodnough L.T.** Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005, Vol. 352, pp. 1011–1023.
124. **Lian L., Serclova Z., Fazio V.W., Kiran R.P., Remzi F., Shen B.** Clinical features and management of postoperative pouch bleeding after ileal pouch-anal anastomosis (IPAA). *J Gastrointest Surg.* 2008 Nov, Vol. 12, 11, pp. 1991-1994.
125. **Pironi L., Miglioli M., Ruggeri E., Dallasta M.A., Poggioli G., Caudarella R., Piazzi S., Miniero R., Gozzetti G., Barbara L.** Nutritional status of patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Nutr.* 1991 Oct, Vol. 10, 5, pp. 292-297.
126. **Kuisma J., Nuutinen H., Luukkonen P., Järvinen H., Kahri A., Färkkilä M.** Long term metabolic consequences of ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Nov, Vol. 96, 11, pp. 3110-3116.
127. **Khanna R., Wu X., Shen B.** Low levels of vitamin D are common in patients with ileal pouches irrespective of pouch inflammation. *J Crohns Colitis.* 2012 Sep 8. [Epub ahead of print].
128. **Miller H.L., Farraye F.A., Coukos J.** Vitamin D deficiency and insufficiency are common in ulcerative colitis patients after ileal pouch—anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jan 24. [ePub ahead of print].
129. **M'Koma A.E.** Follow-up results of hematology data before and after restorative proctocolectomy. Clinical outcome. *Dis Colon Rectum.* 1994, Vol. 37, pp. 932–937.
130. **M'Koma A.E., Wise P.E., Schwartz D.A., Muldoon R.L., Herline A.J.** Prevalence and outcome of anemia after restorative proctocolectomy: a clinical literature review. *Dis Colon Rectum.* 2009 Apr, Vol. 52, 4, pp. 726-739.

131. **Krzyżanowska P., Książek J., Kocielińska-Kłos M., Banaś E., Kaleta M., Popińska K., Szczapa T., Walkowiak J.** Vitamin K status in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2012 Dec, Vol. 31, 6, pp. 1015-1017.
132. **Katsaros D., Grundfest-Broniatowski S.** Successful management of visceral Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with the antifibrinolytic agent tranexamic acid (cyclocapron): a case report. *Am Surg.* 1998 Apr, Vol. 64, 4, pp. 302-304.
133. **Pironi L., Miglioli M., Ruggeri E., Dallasta M.A., Poggioli G., Caudarella R., Piazzini S., Miniero R., Gozzetti G., Barbara L.** Nutritional status of patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Nutr.* 1991 Oct, Vol. 10, 5, pp. 292-297.
134. **Mager D.R., McGee P.L., Furuya K.N., Roberts E.A.** Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006, Vol. 42, pp. 71-76.
135. **Dituri F., Buonocore G., Pietravalle A., Naddeo F., Cortesi M., Pasqualetti P., Tataranno M.L., Agostino R.** PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep, Vol. 25, 9, pp. 1660-1663.
136. **Krzyżanowska P., Lisowska A., Skorupa W., Pogorzelski A., Kamińska B., Cichy W., Popiel A., Walkowiak J.** Vitamin K deficiency in patients with CF despite supplementation. *Med Wieku Rozwoj.* 2010 Jan-Mar, Vol. 14, 1, pp. 68-72.
137. **Tsugawa N., Uenishi K., Ishida H., Minekami T., Doi A, Koike S., Takase T., Kamao M., Mimura Y., Okano T.** A novel method based on curvature analysis for estimating the dietary vitamin K requirement in adolescents. *Clin Nutr.* 2012 Apr, Vol. 31, 2, pp. 255-260.
138. **Morota K., Nakagawa M., Sekiya R., Hemken P.M., Sokoll L.J., Elliott D., Chan D.W., Dowell B.L.** A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, α -fetoprotein, and PIVKA-II in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Apr, Vol. 49, 4, pp. 711-718.
139. **Greer FR.** Vitamin K the basics--what's new? *Early Hum Dev.* 2010 Jul, Vol. 86 suppl 1, pp. 43-47.

140. **Dituri F., Buonocore G., Pietravalle A., Naddeo F., Cortesi M., Pasqualetti P., Tataranno M.L., Agostino R.** PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep, Vol. 25, 9, pp. 1660-1663.
141. **Ervin R.B., Wright J.D., Reed-Gillette D.** Prevalence of leading types of dietary supplements used in the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-94. *Adv Data.* 2004 Nov 9, Vol. 349, pp. 1-7.
142. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* s.l. : Food and Nutrition Board. Institute of Medicine, 2001.
143. **Shearer M.J., Fu X., Booth S.L.** Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr.* 2012 Mar 1, Vol. 3, 2, pp. 182-195. doi: 10.3945/an.111.001800.
144. **Stankowiak-Kulpa H., Krzyżanowska P., Koziół L., Grzymisławski M., Wanic-Kossowska M., Moczko J., Walkowiak J.** Vitamin K status in peritoneally dialyzed patients with chronic kidney disease. *Acta Biochim Pol.* 2011, Vol. 58, 4, pp. 617-620.
145. **Cranenburg E.C., Schurgers L.J., Uiterwijk H.H., Beulens J.W., Dalmeijer G.W., Westerhuis R., Magdeleyns E.J., Herfs M., Vermeer C., Laverman G.D.** Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012 Sep, Vol. 82, 5, pp. 605-610. doi: 10.1038/ki.2012.191. Epub 2012 May 30.
146. **Westenfeld R., Krueger T., Schlieper G., Cranenburg E.C., Magdeleyns E.J., Heidenreich S., Holzmann S., Vermeer C., Jahn-Dechent W., Ketteler M., Floege J., Schurgers L.J.** Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2012 Feb, Vol. 59, 2.
147. **Krzyżanowska P., Książek J., Kocielińska-Kłós M., Banaś E., Kaleta M., Popińska K., Szczapa T., Walkowiak J.** Vitamin K status in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2012 Dec, Vol. 31, 6, pp. 1015-1017.
148. **Aljarallah B., Fernandes G., Jeejeebhoy K.N., Gramlich L.M., Whittaker J.S., Armstrong D., Duerksen D.R., Allard J.P.** The Canadian Home Total Parenteral Nutrition (HTPN) Registry: vitamin K supplementation and bone mineral density. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 Jul, Vol. 36, 4, pp. 415-420.

149. **Krzyżanowska P., Lisowska A., Skorupa W., Pogorzelski A., Kamińska B., Cichy W., Popiel A., Walkowiak J.** Vitamin K deficiency in patients with CF despite supplementation. *Med Wieku Rozwoj.* 2010 Jan-Mar, Vol. 14, 1, pp. 68-72.
150. **Wojcik A., Atkins M., Mager D.R.** Dietary intake in clients with chronic wounds. *Can J Diet Pract Res.* 2011 Summer, Vol. 72, 2, pp. 77-82. doi: 10.3148/72.2.2011.77..
151. **Gajic-Veljanoski O., Bayoumi AM., Tomlinson G., Khan K., Cheung A.M.** Vitamin K supplementation for the primary prevention of osteoporotic fractures: is it cost-effective and is future research warranted? *Osteoporos Int.* 2012 Nov, Vol. 23, 11, pp. 2681-2692.
152. **Suttie J.W., Booth S.L.** Vitamin K. *Adv Nutr.* 2011 Sep, Vol. 2, 5, pp. 440-441.
153. **Sandborn W.J., Tremaine W.J., Batts K.P., Pemberton J.H., Phillips S.F.** Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc.* 1994 May, Vol. 69, 5, pp. 409-415.
154. **Evgenikos N., Bartolo D.C., Hamer-Hodges D.W., Ghosh S.** Comparison of the Moskowitz criteria and the pouchitis disease activity index (PDAI) for diagnosis of ileoanal pouch inflammation. *Colorectal Dis.* 2001 May, Vol. 3, 3, pp. 161-1644.