

Električna stimulacija želuca kao modalitet liječenja gastropareze - iskustva Kliničkog bolničkog centra Rijeka

Borić, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:308240>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Antonia Borić

ELEKTRIČNA STIMULACIJA ŽELUCA KAO MODALITET LIJEČENJA GASTROPAREZE
– ISKUSTVA KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Antonia Borić

ELEKTRIČNA STIMULACIJA ŽELUCA KAO MODALITET LIJEČENJA GASTROPAREZE
– ISKUSTVA KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

2. Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

3. Izv. prof. dr. sc. Neva Giroto, dr. med.

Rad sadrži 29 stranica, 2 slike, 6 tablica, 20 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, Izv. prof. dr. sc. Sanji Klobučar na pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala Vam na savjetima, trudu i uloženom vremenu.

Veliko hvala mojoj obitelji koja mi je pružala podršku i bila uz mene tijekom studiranja. Također se želim zahvaliti mojim prijateljima i kolegama na svakom savjetu i što su mi uljepšali ovo razdoblje života.

Sadržaj

| | |
|---|-----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Anatomija želuca..... | 2 |
| 1.2. Fiziologija pražnjenja želuca..... | 2 |
| 1.3. Gastropareza..... | 3 |
| 1.3.1. Etiologija | 4 |
| 1.3.2. Dijabetes i gastropareza..... | 4 |
| 1.3.3. Klinička slika..... | 5 |
| 1.3.4. Dijagnoza..... | 7 |
| 1.3.5. Terapija..... | 8 |
| 1.4. Želučana električna stimulacija | 10 |
| 1.4.1. Načini rada GES-a..... | 11 |
| 1.4.2. Postavljanje GES-a..... | 12 |
| 1.4.3. Prednosti GES-a | 12 |
| 1.4.4. Nedostatci i komplikacije ugradnje GES-a | 13 |
| 2. SVRHA RADA | 14 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 15 |
| 3.1. Ispitanici | 15 |
| 3.2. Metode..... | 15 |
| 4. REZULTATI..... | 16 |
| 4.1. Opis uzorka | 16 |
| 4.2. Etiologija gastropareze | 16 |
| 4.3. Karakteristike šećerne bolesti..... | 17 |
| 4.4. Komorbiditeti | 17 |
| 4.5. GCSI ukupni prije i nakon ugradnje neurostimulatora želuca | 18 |
| 4.6. GCSI podskale prije i nakon ugradnje neurostimulatora..... | 19 |
| 5. RASPRAVA..... | 21 |
| 7. SAŽETAK..... | 24 |
| 8. SUMMARY | 255 |
| 9. LITERATURA..... | 266 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 29 |

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

GP – gastropareza

IG – idiopatska gastropareza

DM – lat. diabetes mellitus, šećerna bolest

DG – dijabetička gastropareza

GCSI - Gastroparesis Cardinal Symptom Index

WMC - eng. *wireless motility capsule*, bežična pokretna kapsula

GEBT – eng. *gastric emptying breath test*, izdisajni test sa stabilnim radioizotopnim ugljikom

GES - eng. *gastric electric stimulation*, želučana električna stimulacija

ITM – indeks tjelesne mase

HbA1c – hemoglobin A1c

IBIS – integrirani bolnički informacijski sustav

1. UVOD

Želučana električna stimulacija je invazivan oblik liječenja teškog oblika gastropareze refraktornog na standardne terapijske metode čime se smanjuju gastrointestinalni simptomi i na taj način podiže kvaliteta života. Gastropareza je kronično medicinsko stanje koje je obilježeno usporenim pražnjenjem želuca u odsustvu mehaničke opstrukcije. Gastroparezu karakteriziraju simptomi poput mučnine, povraćanja, rane sitosti i boli u trbuhu te pacijenti imaju smanjenu kvalitetu života. Najučestaliji poznati uzrok gastropareze je šećerna bolest, stoga je od velikog značaja istu liječiti kako bi se spriječile komplikacije. Liječenje gastropareze uključuje modifikaciju prehrambenih navika, kontrolu glukoze u krvi, uporaba antiemetika i prokinetika. Postoji određen postotak pacijenata koji ne odgovaraju na medikamentoznu terapiju, stoga je želučana električna stimulacija izbor terapije. Električna stimulacija se u medicini uvela prvi put prije pedeset godina kada su na taj način pokušali liječiti postoperativni ileus. Istraživanja su pokazala benefite od ugradnje neurostimulatora, međutim teško je procijeniti individualni odgovor pacijenata na ovaj oblik liječenja gastropareze. Za pružanje odgovarajuće skrbi pacijentima s medikamentozno refraktornom gastroparezom ključno je razumijevanje indikacija, prednosti i nedostataka ove metode liječenja. (1)

1.1. Anatomija želuca

Želudac je šuplji mišićni organ koji je dio probavnog sustava. Nalazi se u lijevom gornjem kvadrantu abdomena. Ima ulogu privremenog skladištenja hrane i djelomične mehaničke i kemijske probave hrane. Stijenka želuca se sastoji od sluznice, podsluznice, mišićnog i seroznog sloja. Anatomski se sastoji od 4 dijela: kardijske, fundusne, tijela i pilorusne. Kardijska je mjesto gdje hrana ulazi u želudac te je ona povezana s jednjakom preko donjeg ezofagealnog sfinktera. Fundus je gornji dio želuca u obliku kupole koji slijedi kardijsku. Nakon fundusne slijedi najveći dio želuca koje se naziva tijelo ili corpus. Na tijelo želuca se nastavlja pilorus koji usmjerava hranu u duodenum, tj. gornji dio tankog crijeva. (2)

1.2. Fiziologija pražnjenja želuca

Pražnjenje želuca je složen i dobro reguliran proces u kojem sudjeluju glatki mišići probavnog sustava, crijevni živčani sustav, autonomni živčani sustav i hormoni. Vrijeme koje je potrebno da želučani sadržaj dođe iz želuca u duodenum naziva se brzina pražnjenja želuca. Glatki mišići probavnog sustava pod utjecajem su stalne spontane električne aktivnosti. Spori valovi uzrokuju međureakcije stanica glatkih mišića i specijaliziranih stanica zvane Cajalove intersticijske stanice. Cajalove stanice su poput električnih predvodnika stanicama glatkih mišića. Crijeva posjeduju vlastiti živčani sustav te ga čine dva spleta. Mijenterični je vanjski splet koji upravlja mišićnom aktivnošću te podraživanjem tog spleta dolazi do jačeg intenziteta ritmičnih kontrakcija. Meissnerov je unutarnji splet u podsluznici koji pomaže kontrolirati lokalno crijevno lučenje. Autonomnom živčanom sustavu pripadaju simpatikus i parasimpatikus. Podraživanjem parasimpatičkih neurona dolazi do opće povećane aktivnosti cijelog crijevnog živčanog sustava, dok simpatikus obuzdava aktivnost istog. Gastrin ima poticajni učinak na motoričke funkcije

korpusa želuca, a kolekistokinin koči pokretljivost želuca te smanjuje apetit. Inzulinotropni hormon ovisan o glukozu (želučani inhibicijski peptid) smanjuje motoričku aktivnost želuca i njegovo pražnjenje u duodenum. U probavnom sustavu razlikujemo propulzivne kretnje koje potiskuju hranu naprijed te kretnje miješanja. Valovi miješanja počinju u srednjem i gornjem dijelu želuca i šire se prema antrumu. Uzrokuje ih osnovni električni ritam. Konstrikijski valovi postaju sve jači pa peristaltični val ide prema pilorusu koji se steže i vraća antralni sadržaj korpusu. Tako dolazi do miješanja hrane i nastanka himusa. Do pražnjenja želuca dolazi snažnim peristaltičnim kontrakcijama antruma, a pražnjenju se suprotstavlja stupanj piloričnog otpora. Ritmične želučane kontrakcije postaju s vremenom jače u srednjem dijelu želuca i šire se kaudalno. Peristaltične prstenaste kontrakcije kad postanu dovoljno snažne uzrokuju pražnjenje želuca. Na taj način peristaltički valovi, uz čin miješanja, potiskuju hranu prema dvanaesniku. Brzinu pražnjenja želuca reguliraju signali iz želuca i duodenuma. Povećanje volumena hrane u želucu povećava pražnjenje. Na pražnjenje utječu i živčana povratna sprega enterogastričnim inhibicijskim refleksima i hormonska povratna sprega. To je ujedno i važniji nadzor pražnjenja. (3, 4)

1.3. Gastropareza

Gastropareza (eng. gastroparesis, GP) se definira kao medicinsko stanje usporenog pražnjenja želuca uz odsutnost mehaničke opstrukcije. GP se češće javlja u žena nego u muškaraca i to u omjeru 3:1. Najčešće se javlja u mlađoj ili srednjoj životnoj dobi. Smatra se da gastroparezu uzrokuju abnormalnosti u funkcioniranju autonomnog živčanog sustava, posebice živca vagusa. Isto tako atrofija glatkih mišićnih stanica želuca, gubitak Cajalovih stanica i gubitak ekspresije neuronskog dušik-oksida sintaze u vanjskom spletu. Prezentira se simptomima poput boli u

epigastriju, mučnine, povraćanja, postprandijalne nadutosti i rane sitosti. Najučestaliji poznati uzrok gastropareze je šećerna bolest. (5, 6, 7)

1.3.1. Etiologija

Incidencija gastropareze iznosi 4-5% populacije. Najčešće je idiopatska (36%) pa dijabetička (29%) te gastropareza postoperativne etiologije (13%). Gastropareza se može još javiti nakon virusne infekcije (herpesvirus i Epstein–Barr virus) i uzimanja određenih lijekova (opioidi, levodopa, antikolinergici). Idiopatska gastropareza (IG) je nepoznatog uzroka, odnosno nije uzrokovana dijabetesom melitusom ni prethodnim operacijama želuca. IG isto tako nije povezana s drugim neuroloških, endokrinološkim i reumatološkim uzrocima gastropareze. Dijabetička GP se javlja u pacijenata oboljelih od različitih tipova šećerne bolesti. Usporeno pražnjenje želuca ima 5% pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 1 i 1% oboljelih od šećerne bolesti tip 2. Najčešće se javlja u pacijenata koji boluju od šećerne bolesti barem deset godina i u onih s lošom glikemijskom kontrolom. Postoperativna gastropareza se može pojaviti nakon operacije želuca, transplantacije pluća i pankreatoduodenektomije. Neurološke bolesti poput Parkinsonove bolesti i amiloidoze te sistemske bolesti poput sistemne skleroze mogu biti povezane s GP. Agonisti opioidnih receptora poput kodeina, oksikodona i morfina imaju utjecaja na gastrointestinalni trakt i to na način da potiču kontrakciju piloričkog sfinktera što rezultira usporenim pražnjenjem želuca, postprandijalnom mučninom i ranom sitosti. (6, 8-10)

1.3.2. Dijabetes i gastropareza

Dijabetička gastropareza je medicinsko stanje otežanog pražnjenja želuca bez opstrukcije koje se javlja kao komplikacija šećerne bolesti. Prvi put je opisana 1958.godine. Najčešće se razvija nakon najmanje deset godina trajanja šećerne bolesti (lat. diabetes mellitus, DM). Brzina pražnjenja

želuca utječe na glikemijski odgovor na obroke koje sadrže ugljikohidrate. U ovom slučaju, otežano pražnjenje želuca utječe na postprandijalni odgovor glukoze u krvi. Pacijenti pokazuju nestabilne vrijednosti glukoze u krvi s izraženim razdobljima hiperglikemije, ali i čestim hipoglikemijama koje se javljaju najčešće nakon obroka. Kako je brzina pražnjenja želuca u ovih pacijenata nepredvidiva, često može doći do premećene razine glukoze u krvi. Inzulin se najčešće daje pred obrok tako da vrhunac djelovanja dosegne nakon obroka kada poraste i vrijednost glukoze i na taj način dolazi do snižavanja visokih vrijednosti glukoze u krvi. Međutim, ukoliko pacijent koji povraća ili ima otežano pražnjenje želuca uzme inzulin prije jela može doći do nepoklapanja visokih vrijednosti glukoze i vrhunca djelovanja inzulina i posljedično tome dolazi do povećanog rizika od hipoglikemije. Iz tog razloga se preporuča uzeti inzulin tijekom jela ili čak nakon. Važan cilj u liječenju bolesnika s dijabetičkom gastroparezom je upravo kontrola poremećene postprandijalne glikemije. Od iznimne je važnosti kontrolirati razine šećera u krvi, uvesti terapiju koja će vrijednosti glukoze svesti na optimalne vrijednosti, smanjiti razdoblja hiperglikemije i isto tako hipoglikemije te pratiti razine HbA1c u bolesnika s dijabetičkom gastroparezom. (7-9)

1.3.3. Klinička slika

Zbog nemogućnosti relaksacije pilorusa ili kontrakcije antralnog dijela želuca može doći do otežanog pražnjenja želuca. Gastropareza se prezentira klasičnim simptomima poput mučnine, povraćanja, osjećaja punoće nakon obroka, rane sitosti, nadutosti te bolovima u gornjem dijelu abdomena. Glavni simptomi gastropareze se najčešće javljaju u kombinaciji, jako rijetko izolirano. Iako su simptomi dijabetičke i idiopatske gastropareze jako slični, postoje male varijacije u simptomima ovisno o uzroku gastropareze. Bolovi u trbuhu se češće javljaju kod IG nego kod dijabetičke gastropareze (DG), dok su mučnina i povraćanje češći kod DG nego u IG. U teškim

slučajevima može doći do gubitka težine, pothranjenosti i dehidracije. Većina pacijenata gubi težinu zbog rane sitosti (pa je ujedno zbog toga i kalorijski unos reduciran), mučnine i povraćanja. Za procjenu težine simptoma koristi se skala koja se naziva *Gastroparesis Cardinal Symptom Index* (GCSI). Tablica za procjenu težine simptoma sastoji se od 9 stavki koje su grupirane u tri podskupine: mučnina/povraćanje (sadrži 3 stavke), postprandijalna punoća/rana sitost (sadrži 4 stavke) i nadutost (sadrži 2 stavke). U podskupinu mučnina/povraćanje se ocjenjuju simptomi mučnine, nagona za povraćanjem i povraćanje. U podskupini postprandijalna punoća/rana sitost se gledaju osjećaj punoće želuca, nemogućnost dovršavanja jela, postprandijalna punoća i gubitak apetita. Potom u zadnjoj podskupini pod imenom nadutost se prate simptomi nadutosti i vidljivo većeg trbuha. Za svaku stavku se dodjelju bodovi od 0 do 5 pri čemu 0 označava da se simptom uopće ne pojavljuje, odnosno nije prisutan dok ocjena 5 označava da se simptom javlja jako učestalo. GCSI se može koristiti za svakodnevno bilježenje simptoma te se na taj način mogu predvidjeti rani simptomi sitosti, mučnine, povraćanja, osjećaja punoće nakon obroka i boli u gornjem dijelu trbuha. (5, 6, 9-11)

| Podskale | Simptomi | Nema | Jako rijetko | Rijetko | Umjereno | Često | Jako često |
|---|----------------------------|------|--------------|---------|----------|-------|------------|
| Mučnina/ povraćanje | Mučnina | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Nagon na povraćanje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Povraćanje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Postprandijalna punoća /rana sitost | Punoća želuca | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Nemogućnost dovršenja jela | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Postprandijalna punoća | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Manjak apetita | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Nadutost | Nadutost | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Vidljiv veći trbuh | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Slika 1. GCSI skala po kojoj se procjenjuje težina gastropareze (20)

1.3.4. Dijagnoza

Gastropareza ima veliki utjecaj na kvalitetu života te je vrlo bitno da se provede usmjerena dijagnostička obrada kako bi se odredila točna dijagnoza. Da bi se dijagnosticirala GP nužno je isključiti postojanje opstrukcije želuca koje se učini putem endoskopske pretrage. Tijekom natašte napravljene endoskopije gleda se postoji li opstrukcija, a često se u pacijentata s usporenim pražnjenjem želuca mogu naći ostatci hrane u želucu. Nakon učinjene gastroskopije kojom se utvrdilo da nije prisutna opstrukcija, potrebno je procijeniti brzinu pražnjenja želuca jer sami simptomi ne mogu predvidjeti kojom brzinom dolazi do pražnjenja. Zlatni standard u dijagnostici gastropareze je scintigrafija te se na taj način može procijeniti brzina pražnjenja želuca. Ostale metode u dijagnostici su izdisajni test s radioizotopnim ugljikom C-13 i bežičnom pokretnom kapsulom (eng. *wireless capsule motility*, WCM). (5, 6)

Scintigrafija želuca je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se kruta ili tekuća hrana obilježi radiofarmakom te se snima prolazak istog. Na taj način se prati motorička funkcija želuca i njegova brzina pražnjenja. Za samu pretragu je potrebno da pacijent bude natašte (minimalno 6 sati treba proći od posljednjeg obroka) te prije same pretrage konzumira obrok obilježen radiofarmakom. Za tekući obrok se koristi ^{99m}Tc -koloid pomiješan sa sokom ili vodom, a za kruti obrok se koristi ^{99m}Tc -koloid s kruhom, pekmezom od jagoda i bjelanjkom. Pacijent popije, odnosno pojede obrok obilježen radiofarmakom unutar 10 minuta nakon čega počinje snimanje koje traje do 4 sata. Mjerenje se vrši u 30., 60., 120., 180. i 240. minuti. Nakon toga se nad cijelim želucem iscrtavaju krivulje aktivnosti, a potom posebno nad antralnim dijelom. Rezultat se prezentira u postocima. Gastropareza se dijagnosticira ukoliko je nakon 2 sata zaostalo preko 60% krute hrane ili više od 10% krute hrane nakon 4 sata. (9, 12, 13)

Izdisajni test sa stabilnim radioizotopnim ugljikom C-13 (GEBT) je neinvazivna metoda slična scintigrafiji. Pacijenti nisu izloženi ionizirajućem zračenju pa se može izvoditi u trudnica, dojilja i djece. Uključuje stabilni izotop C-13 u supstratu s oktanoičnom kiselinom ili *spirulinom platensis* obilježenog u čvrstom obroku. Brzina želučanog pražnjenja izotopa mjeri se izdisajnom koncentracijom ugljikovog dioksida obilježenog s C-13. (9)

Bežična pokretljiva kapsula (eng. *wireless motility capsule*, WMC) je neprobavljiva kapsula koja mjeri vrijeme pražnjenja želuca te vrijeme prolaska kroz tanko i debelo crijevo. Omogućuje mjerenje temperature (25–49°C), pH (0,05-9,0) i tlaka (0-350 mmHg). Kapsula se sastoji od krutog poliuretanskog omotača koji sadrži bateriju, odašiljač, senzore za pH, temperaturu i tlak. Pacijent pojede obrok koji sadrži sendvič i jaja kako bi se pokrenuo postprandijalni motilitet nakon gladovanja preko noći. Potom pacijent proguta WMC uz pomoć 50 ml vode. Pacijent ima mali vanjski prijemnik podataka koji omogućuje snimanje. Vrijeme pražnjenja želuca bi predstavljalo vrijeme od gutanja kapsule do njenog izlaska iz želuca. Prilikom izlaska WMC-a iz želuca dolazi do naglog porasta pH (≥ 2 pH jedinice). To odgovara prelasku kapsule iz kisele sredine želuca u alkalniju - dvanaesnik. Patološkim nalazom se smatra ukoliko je vrijeme pražnjenja želuca WMC dulje od 5 sati. (14, 15)

1.3.5. Terapija

Terapija gastropareze obuhvaća nadoknadu tekućine, hranjivih tvari i elektrolita, farmakološke mjere (prokinetici, antiemetici i antidepresivi) te nefarmakološke mjere (endoskopske ili kirurške intervencije te električnu stimulaciju želuca). Od iznimne je važnosti utvrditi i liječiti uzrok usporenog pražnjenja želuca (npr. dijabetes) te suzbiti ili ukloniti simptome. (9)

Prvu liniju liječenja predstavlja promjena prehrane koja se koristi za sve pacijente, bez obzira na težinu bolesti. Kako pacijenti imaju osjećaj rane sitosti, preporučuje se jesti male obroke. Hrana bogata mastima i neprobavljivim vlaknima povećava težinu i učestalost simptoma gastropareze. Ukoliko je potrebno mogu se uvesti vitamini kao dodatci prehrani i visokokalorični tekući obroci. (9)

Ukoliko se pomoću promjena u prehrani ne uspiju ublažiti simptomi, u terapiju se uvode lijekovi poput antiemetika i prokinetika. Prokinetički lijekovi povećavaju brzinu i amplitudu želučanih kontrakcija i na taj pospješuju pražnjenje želuca. Trenutno odobreni lijekovi su metoklopramid, domperidon i eritromicin. (9)

Metoklopramid ublažava simptome mučnine i povraćanja putem središnjih učinaka (antagonist D2 dopaminskih receptora) i perifernih učinaka. Periferno djeluje na donji ezofagealni sfinkter, tonus fundusa, motilitet želuca i duodenuma i na taj način ubrzava pražnjenje želuca. Primjenjuje se oralno, parenteralno ili rektalno. Prolazi krvno-moždanu barijeru zbog čega je povećan rizik od pojave ekstrapiramidnih simptoma i hiperprolaktinemije. Također jedna od nuspojava je i parkinsonizam uzrokovan lijekovima koji se javlja obično unutar 3 mjeseca od uzimanja lijeka. Tardivna diskinezija, potencijalno ireverzibilni poremećaj koji se sastoji od nevoljnih ponavljanih kretnji, javlja se najčešće u starijih pacijentica i u onih koji su izloženi višim dozama metoklopramida. (16)

Domperidon je antagonist dopaminskih D2 receptora. Uzima se oralno i poboljšava simptome gastropareze poput metoklopramida. Ne prolazi krvno-moždanu barijeru, stoga su ekstrapiramidni učinci minimalni. S posebnim oprezom ga uzimaju pacijenti koji imaju umjereno ili teško oštećenu funkciju jetre i osobe povećanim rizikom od srčanih bolesti. (16)

Eritromicin je makrolidni antibiotik koji djeluje kao agonist motilinskih receptora. Primjenjuje se oralno ili intravenski i to u znatno nižim dozama nego kad želimo postići antibakterijski učinak. Azitromicin, također makrolidni antibiotik, može poboljšati simptome GP. Ima dulje vrijeme poluraspada, manje interakcija s drugim lijekovima i manje štetnih učinaka od eritromicina. (16)

Ondansetron je antagonist 5-HT₃ receptora koji smanjuje mučninu. Primjenjuje se tri puta dnevno po 4-8 mg oralnim putem. Triciklički antidepresivi mogu oblažiti simptome mučnine, povraćanja i boli u trbuhu. Početna doza je 10 do 25 mg prije spavanja. (6, 11)

Nefarmakološki način liječenja uključuje injekcije botulinum toksina, piloromiotomiju i piloroplastiku te želučanu električnu stimulaciju. Odgođeno pražnjenje želuca povezano je s hipomotilitetom antruma i s disfunkcijom piloričnog sfinktera. U terapiji se mogu primijeniti injekcije botulinum toksina pri čemu botulinum toksin blokira egzocitozu acetilkolina u kolinergičkim živčanim završecima i na taj način se blokira povećan tonus piloričnog sfinktera. Ovaj vid terapije omogućava privremeno poboljšanje u trajanju od 3 mjeseca. Piloromiotomija i piloroplastika postupci su koji se izvode kirurški ili endoskopski te su izbor pacijentima koji su otporni na medikamentoznu terapiju. Želučana električna stimulacija (eng. *gastric electric stimulation*, GES) je metoda liječenja refraktorne gastropareze koja uključuje ugradnju neurostimulatora. (6, 9)

1.4. Želučana električna stimulacija

Želučana električna stimulacija izbor je liječenja gastropareze u pacijenata koji su otporni na medikamentozno liječenje. *Enterra system* (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, SAD) je neurostimulacijski sustav koji se koristi od 2000. godine za liječenje kroničnih mučnina te

povraćanja. Istraživanja su pokazala da poboljšava simptome kod idiopatske i dijabetičke gastropareze s oko 80% smanjenja mučnine i povraćanja, međutim ne poboljšava simptome epigastrične boli. Isto tako se pokazalo da je odgovor na terapiju elektrostimulatorom bio bolji u pacijenata oboljelih od DM nego u pacijenata s gastroparezom druge etiologije. Stoga se pacijenti s dijabetičkom gastroparezom otporni na lijekove, s mučninom i povraćanjem kao dominantnim simptomima, čine najboljim kandidatima za ugradnju GES-a. (1, 6, 17)

1.4.1. Načini rada GES-a

Trenutno su dostupna tri načina rada GES-a. Prvi je želučano visokofrekventni/niskoenergetski GES s kratkom impulsnom stimulacijom koji se danas jedino koristi. Frekvencija stimulacije je iznad intrinzične frekvencije i zahtjeva malu količinu energije. Impuls je kraći od jedne tisućinke sekunde koji se isporučuje pojedinačno ili u nizovima različitih duljina. Sustav koji se najčešće koristi je *Enterra* koja poboljšava stanje uhranjenosti, simptome mučnine i povraćanja i na taj način podiže kvalitetu života. Isto tako je pogodna za implantaciju što joj je prednost naspram drugih metoda. Potom postoji niskofrekventni/visokoenergetski GES s dugom impulsnom stimulacijom. Frekvencija mu je malo iznad frekvencije prirodnog sporog vala s trajanjem pulsa od nekoliko desetinki sekunde. Ovaj način vanjskog stimuliranja može ponovno uspostaviti normalnu frekvenciju sporovalne aktivnosti u želucu, no to ne znači da će uzrokovati pojavu pravih kontrakcija. Pokazalo se da ima učinak na simptome, no nedostatak mu je što se ne može koristiti za dugotrajno liječenje. Dugotrajni impulsi zahtijevaju veliku energiju koju moraju osigurati baterije koje su velike i teške, stoga nije prikladan za implantaciju. Treći način rada je neuronski sekvencijalni GES koji se ne koristi kod ljudi. (18, 19)

1.4.2. Postavljanje GES-a

Električno stimuliranje želuca *Enterra* sustavom vrši se putem dviju elektroda, neurostimulatora i sustava za programiranje. Dvije elektrode se implantiraju u mišićni sloj želuca laparotomijom ili laparoskopskim putem. Elektrode se postavje 10 cm udaljene od pilorusa na području velike krivine želuca. Između samih elektroda treba biti razmak od 1 cm i tako implantirane se povežu s neurostimulatorskim uređajem koji je postavljen supkutano u trbušnu stijenku. Uređaj je programiran pomoću programa (*Medtronic*) na standardizirane parametre (frekvencija 14 Hz, amplituda 5 mA, trajanje 330 μ s, ciklus uključenja 0,1 s i ciklus isključenja 5 s). Nakon ugradnje laparoskopskim putem, pacijent kratko boravi u bolnici. Boravi otprilike dva dana i oporavak je kraći u usporedbi s postavljanjem laparotomijom. Trajanje baterija se procijenjuje na 5 do 10 godina, ovisno o parametrima koji se postavje. Kad se baterija isprazni onda se neurostimulator zamijeni drugim. (1, 16, 17)

1.4.3. Prednosti GES-a

U većine pacijenata ugradnja neurostimulatora želuca smanjuje simptome gastropareze, u najvećoj mjeri dolazi do smanjenja simptoma mučnine i povraćanja. Zbog poboljšanja nutritivnih parametara (dobitak tjelesne težine, poboljšanje serumskog albumina i smanjenje potrebe za enteralnom prehranom) dolazi do smanjenja emeze. Kod pacijenata oboljelih od dijabetičke gastropareze stabiliziraju se vrijednosti glukoze u krvi. Ovim načinom liječenja se smanjuje broj hospitalizacija te upotreba antiemetika. Dolazi do poboljšanja sveukupne kvalitete života što je i cilj liječenja gastropareze. (19)

1.4.4. Nedostatci i komplikacije ugradnje GES-a

Nedostatak ovog načina liječenja je slab odgovor u pacijenata sa simptomima boli ili nadutosti. U usporedbi s pacijentima s dijabetičkom gastroaprezom, kod idiopatskih je slabiji odgovor. Slab odgovor su još pokazali pacijenti s gubitkom intersticijskih Cajalovih stanica. Smatra se da su mogući uzroci nepravilno postavljene elektrode i upotreba opijata u vrijeme implantacije neurostimulatora. Upravo zbog toga se razmatra uporaba intraoperativnog ultrazvuka kako bi se elektrode postavile točno u laminu propriu želuca. Komplikacije se javljaju u otprilike 20% pacijenata. One uključuju infekcije, perforaciju želuca, pomak stimulirajućeg uređaja, erozije, savijanje ili pomak elektroda u tanko crijevo. Većina komplikacija zahtijeva kirurško liječenje te mogu potencijalno biti smrtonosne. (19)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada jest istražiti utjecaj ugradnje neurostimulatora želuca na simptome gastropareze i na kvalitetu života kod pacijenata liječenih ovom metodom u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Ujedno, namjera je ukazati na važnost pravovremenog dijagnosticiranja i liječenja gastropareze, informirati stručnu zajednicu o modalitetima liječenja te naglasiti činjenicu kako je upravo KBC Rijeka jedina ustanova u ovom dijelu Europe koja primjenjuje scintigrafiju pražnjena želuca kao dijagnostičku metodu odnosno implantaciju neuromodulatora želuca kao terapijsku opciju u bolesnika s teškim oblikom gastropareze.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitivanu skupinu čine odrasle osobe kojima je zbog teškog oblika gastropareze implantiran neuromodulator želuca u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u periodu od ožujka 2016. godine do ožujka 2023. otkako se ova metoda primjenjuje u našoj ustanovi.

3.2. Metode

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija pacijenata liječenih od gastropareze putem ugradnje želučanog električnog stimulatora. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, indikaciji, tipu i trajanju šećerne bolesti, ITM, vrijednosti HbA1c, komorbiditetima te GCSI prije i poslije ugradnje neuromodulatora želuca. Pratili su se gastroenerološki simptomi prije i nakon ugradnje GES-a. Praćenje je omogućeno GCSI skalom po kojoj se procjenjuje težina simptoma gastropareze. Sastoji se od 9 stavki koje su grupirane u tri podskupine: mučnina/povraćanje, postprandijalna punoća/rana sitost i nadutost.

Ispitivani podaci su prikupljeni pretraživanjem medicinske dokumentacije iz baze podataka integriranog bolničkog informacijskog sustava IBIS. Istraživanje je prethodno odobrilo etičko povjerenstvo KBC Rijeka.

Obzirom na veličinu uzroka, odlučeno je da će se koristiti deskriptivna statistika i neparametrijski Wilcoxonov test za vrijednosti GCSI prije i poslije ugradnje neurostimulatora. Podatci su prikupljeni uz pomoć Microsoft Office Excel. Deskriptivnim pokazateljima opisane su karakteristike uzorka te sve ispitivane varijable.

4. REZULTATI

4.1. Opis uzorka

U istraživanje je uključeno 9 ispitanika, od čega je 3 (33,33 %) muškog i 6 (66,67 %) ženskog spola. Prosječna dob ispitanika je $41 \pm 11,9$ godinu, od čega najmlađi ima 26 godina, a najstariji 65 godina. Prosječna vrijednost ITM-a iznosi $22,62 \pm 4,87$ kg/m².

Tablica 1. Opis uzorka

| | | n | % |
|----------------|-------------------------|---------------------------|--------|
| Spol | Muški | 3 | 33,33% |
| | Ženski | 6 | 66,67% |
| | | Godine | |
| Prosječna dob | | 41 | |
| Dob ispitanika | Prosječna dob muškaraca | 45 | |
| | Prosječna dob žena | 39 | |
| ITM | Prosječna vrijednost | $22,62$ kg/m ² | |

4.2. Etiologija gastropareze

Uključeno je 8 pacijenata s dijabetičkom gastroparezom (88,89 %) i 1 pacijent s idiopatskom gastroparezom (11,11%). Svi pacijenti s dijabetičkom gastroparezom imaju tip 1 šećerne bolesti.

Tablica 2. Etiologija gastropareze

| | | n | % |
|------------|--------------------------|-------|--------|
| Indikacija | Dijabetička gastropareza | 8 | 88,89% |
| | Idiopatska gastropareza | 1 | 11,11% |
| | | Tip 1 | Tip 2 |
| tip DM | | 8 | 0 |

4.3. Karakteristike šećerne bolesti

Prosječno trajanje šećerne bolesti iznosi $23 \pm 10,2$ godine. Prosječni HbA1c je iznosio $8,1 \pm 2,97\%$.

Najviša vrijednost je bila 13,3%, dok je najniža bila 3,7%.

Tablica 3. Karakteristike šećerne bolesti

| Prosječno trajanje (godine) | | | |
|-----------------------------|-----|------------------------|---------|
| Trajanje DM | 23 | | |
| | | Prosječna vrijednost % | Min Max |
| HbA1c | 8,1 | 3,7 | 13,3 |

4.4. Komorbiditeti

Dijabetička polineuropatija i retinopatija se pojavljuju u 55,56 % pacijenata. Arterijsku hipertenziju ima 44,44 % ispitanika. U trećine ispitanika je potvrđena dijabetička nefropatija, kronično zatajenje

bubrega, sekundarna anemija te periferna angiopatija. U petine ispitanika je utvrđena osteoporoza i hipotireoza.

Tablica 4. Najučestaliji komorbiditeti

| Komorbiditeti | n | % |
|-----------------------------------|---|---------|
| Dijabetička polineuropatija | 5 | 55,56 % |
| Dijabetička retinopatija | 5 | 55,56 % |
| Arterijska hipertenzija | 4 | 44,44 % |
| Dijabetička nefropatija | 3 | 33,33 % |
| Sekundarna anemija | 3 | 33,33 % |
| Kronično zatajenje bubrega | 3 | 33,33 % |
| Periferna angiopatija | 3 | 33,33 % |
| Stanje po transplantaciji bubrega | 2 | 22,22 % |
| Osteoporoza | 2 | 22,22 % |
| Hipotireoza | 2 | 22,22 % |
| Neurogeni mokraćni mjehur | 2 | 22,22 % |
| Stanje po amputacijama | 2 | 22,22 % |
| Stanje po apendektomiji | 2 | 22,22 % |

4.5. GCSI ukupni prije i nakon ugradnje neurostimulatora želuca

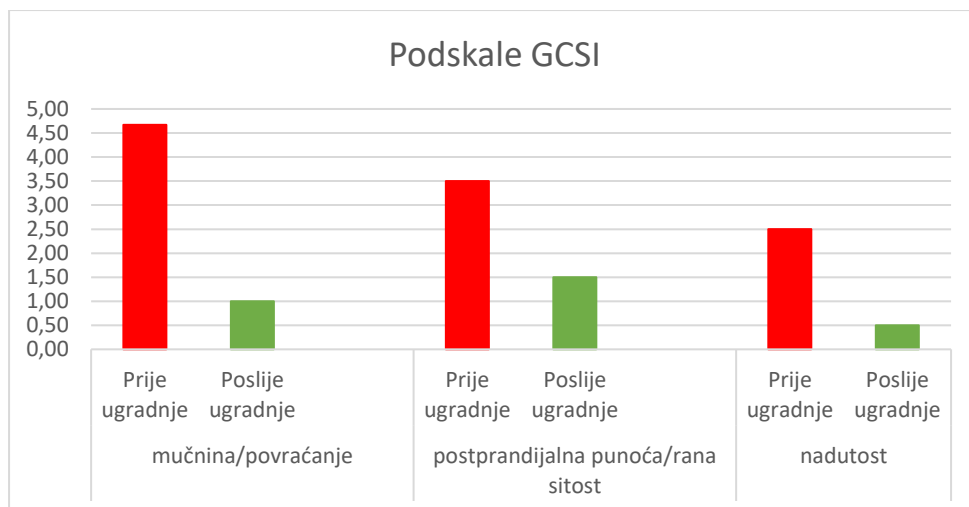
Maksimalna vrijednost GCSI prije ugradnje je iznosila 35, a nakon 20. Minimalni GCSI prije ugradnje GES-a u ispitivanih pacijenata je iznosio 19, a nakon 4. Prije ugradnje je prosječna vrijednost GCSI (ukupno) iznosila 30,11, a nakon ugradnje 11,78. Wilcoxon-ovim testom je pokazano da postoji statistički značajna razlika u vrijednosti GCSI prije i nakon ugradnje želučanog električnog stimulatora ($Z = -2.611$, $p = 0.009$, $r = -0,870$).

Tablica 5. GCSI ukupni prije i nakon ugradnje neurostimulatora želuca

| | Aritm. sredina | SD | Medijan | Min | Max | Z | p | r |
|------------|-------------------|------|---------|-------|-------|--------|-------|--------|
| GSCI prije | 30,11 | 5,25 | 30,50 | 19,00 | 35,00 | -2,611 | 0.009 | -0,870 |
| GCSI nakon | 11,78 | 5,70 | 13,50 | 4,00 | 20,00 | | | |

4.6. GCSI podskale prije i nakon ugradnje neurostimulatora

U podskupini mučnina/povraćanje najveći mogući broj koji se dodjeljuje je 5, pri čemu je maksimalna ocjena simptoma u ispitivanih pacijenata prije ugradnje bila 4,67. Nakon ugradnje je iznosila 3,00. Najmanja ocjena simptoma prije ugradnje je bila 1,33, dok je ista iznosila 0,00 nakon ugradnje. Ovim podacima se dobila prosječna vrijednost ocjene simptoma koja je prije ugradnje iznosila 3,81, a nakon 1,15. U podskupini postprandijalna punoća/rana sitost prosječna vrijednost ocjene simptoma je iznosila 3,17 prije ugradnje, a nakon 1,58. Podskupina nadutost je prije ugradnje imala prosječnu vrijenost 3,00, dok je nakon ugradnje GES-a ona iznosila 1,00.



Slika 2. Grafički prikaz podskala GCSI prije i poslije ugradnje GES-a

Wilcoxon-ovim testom je pokazano za postoji statistički značajna razlika u podskalama GCSI prije i nakon ugradnje želučanog električnog stimulatora (Mučnina povraćanje: $Z = -2.609$, $p = 0.009$, $r = -0.870$; Postprandijalna punoća/rana sitost: $Z = -2.886$, $p = 0.004$, $r = -0.962$; Nadutost: $Z = -2.469$, $p = 0.014$, $r = -0.873$).

Tablica 6. GCSI podskale prije i nakon ugradnje neuromodulatora

| | | Aritm. sredina | SD | Medijan | Min | Max | Z | p | r |
|------------------------------------|---------|----------------|------|---------|------|------|--------|-------|--------|
| Mučnina/povraćanje | Prije | 3,81 | 1,36 | 4,67 | 1,33 | 4,67 | -2,609 | 0.009 | -0,870 |
| | Poslije | 1,15 | 1,09 | 1,00 | 0,00 | 3,00 | | | |
| Postprandijalna punoća/rana sitost | Prije | 3,17 | 0,85 | 3,50 | 1,50 | 4,25 | -2,886 | 0.004 | -0,962 |
| | Poslije | 1,58 | 0,60 | 1,50 | 0,75 | 2,50 | | | |
| Nadutost | Prije | 3,00 | 1,35 | 2,50 | 1,50 | 5,00 | -2,469 | 0.014 | -0,873 |
| | Poslije | 1,00 | 1,06 | 0,50 | 0,00 | 3,00 | | | |

5. RASPRAVA

Iako je provedeno na relativno malom uzorku ispitanika rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajno poboljšanje gastrointestinalnih simptoma nakon ugradnje neuromodulatora želuca u pacijenata oboljelih od teškog oblika gastropareze refraktorne na medikamentnu terapiju. U istraživanju je sudjelovalo 9 pacijenata čija je prosječna dob iznosila 41 godinu. Gastropareza inače zahvaća mlađu ili srednju životnu dob što odgovara dobi naših ispitanika. U ispitivanoj skupini 89 % pacijenata je razvilo gastroparezu nakon dugogodišnje šećerne bolesti tip 1. Prosječno trajanje šećerne bolesti je iznosilo 23 godine. Ovaj podatak ukazuje na problem neregulirane vrijednosti glukoze u krvi koja traje dulji vremeski period. HbA1c je pokazatelj cjelokupne kontrole glukoze unatrag 3 mjeseca te njegova normalna vrijednost iznosi ispod 6,5 %. Prosječna vrijednost HbA1c kod ispitanika je iznosila 8.1%, dok je najveća vrijednost iznosila 13,3%. Šećerna bolest je postala javnozdravstveni problem u današnjem svijetu te broj oboljelih sve više raste. Dugoročno loša kontrola glikemije ima čitav niz negativnih učinaka na cijeli organizam, u ovom slučaju na gastrointestinalni sustav. Važno je rano prepoznati i djelovati kako bi se spriječile komplikacije koje ova bolest nosi sa sobom pa tako i spriječiti pojavu dijabetičke gastropareze. Osim gastropareze, većina ispitanika je imala razvijene i druge komplikacije šećerne bolesti uključujući dijabetičku polineuropatiju, nefropatiju i retinopatiju. Također, pokazala se povećana učestalost arterijske hipertenzije te kroničnog zatajenja bubrega. Čak dvjema pacijenticama je neuromodulator želuca postavljen dok su liječene peritonejskom dijalizom. Za procjenu težine simptoma koristi se skala koja se naziva *Gastroparesis Cardinal Symptom Index* (GCSI). GCSI skalom se procjenjuje 9 simptoma pri čemu se boduju od 0 do 5. Tako najveći mogući zbroj svih simptoma iznosi 45. Maksimalna vrijednost GCSI prije ugradnje je iznosila 35, a nakon 20. U

našem uzorku prosječna vrijednost GCSI prije ugradnje neuromodulatora je iznosila 30,11, a nakon ugradnje 11,78 što govori u prilog značajnom poboljšanju simptoma, a time i kvalitete života osoba liječenih ovom metodom. U podskupinama se gledao prosječni iznos pri čemu je maksimalan broj dodijeljenih bodova iznosio pet. U pacijenata se najveća razlika vidjela u podskupini mučnina/povraćanje gdje je prosječna vrijednost ocjene simptoma prije ugradnje iznosila 3.81, a nakon 1,15. Prije ugradnje pacijenti se žalili na učestalo povraćanje i mučninu, dok su se nakon ugradnje ti simptomi povukli, odnosno javili bi se jako rijetko ili ih uopće ne bi bilo. Potom se uočila veća razlika u podskupini nadutost gdje je prije ugradnje prosječna vrijednost iznosila 3.00, dok je nakon ugradnje GES-a bila 1,00. Najmanje poboljšanje zamijećeno je u simptomima postprandijalna punoća/rana sitost.

Bitno je pravovremeno prepoznati simptome i provesti usmjerenu dijagnostičku obradu koja će nam ukazati na postojanje gastropareze. Kako je najčešći poznati uzrok šećerna bolest, od iznimne je važnosti pridržavati se temeljnih principa liječenja, provoditi redovitu samokontrolu i biti odgovoran prilikom uzimanja terapije. Pokazalo se da od gastropareze najčešće obolijevaju pacijenti koji dugoročno imaju lošu glukoregulaciju te je gastropareza obično samo jedna od čitavog niza dijabetičkih komplikacija koje su se mogle izbjeći optimalnom kontrolom glikemije. Bolesnike koji razviju gastroparezu treba informirati o terapijskim mogućnostima uključujući ugradnju GES-a u onih refraktornih na medikamentno liječenje.

6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem se pokazalo kako ugradnja neuromodulatora želuca pacijentima oboljelim od teškog oblika gastropareze refraktorne na medikamentnu terapiju dovodi do poboljšanja gastrointestinalnih simptoma i kvalitete života. Promatrajući simptome, dokazano je kako je do poboljšanja došlo u najvećoj mjeri u pacijenata koji su patili od kronične mučnine i povraćanja te nadutosti. Kod postprandijalne punoće/sitosti je došlo do poboljšanja simptoma, međutim ne u tolikoj mjeri kao u drugim dvjema podskupinama. Kako je u istraživanju sudjelovalo 9 pacijenata, vjerojatno bi rezultati bili još uvjerljiviji da je ispitivani uzorak bio veći.

Potrebno je informirati stručnu zajednicu o suvremenim modalitetima liječenja gastropareze te naglasiti činjenicu kako je upravo KBC Rijeka jedina ustanova u ovom dijelu Europe koja primjenjuje scintigrafiju pražnjena želuca kao dijagnostičku metodu odnosno implantaciju neuromodulatora želuca kao terapijsku opciju u bolesnika s teškim oblikom gastropareze.

7. SAŽETAK

Gastropareza je kronično medicinsko stanje koje je obilježeno usporenim pražnjenjem želuca u odsustvu mehaničke opstrukcije. Najčešće kliničke manifestacije su mučnina, povraćanje, rana sitosti i bol u trbuhu. Želučana električna stimulacija (GES) je invazivan oblik liječenja teškog oblika gastropareze refraktornog na standardne terapijske metode.

Cilj ovog rada jest istražiti utjecaj ugradnje neurostimulatora želuca na simptome gastropareze i na kvalitetu života pacijenata liječenih ovom metodom u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u periodu od ožujka 2016. godine do ožujka 2023. otkako se ova metoda primjenjuje u našoj ustanovi. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, indikaciji, tipu i trajanju šećerne bolesti, ITM-u, vrijednost HbA1c, komorbiditetima te GCSI prije i poslije ugradnje GES-a.

U istraživanje je uključeno devet ispitanika prosječne dobi od 41 godine, osam s dijabetičkom gastroparezom i jedan s idiopatskom gastroparezom. U pacijenata s dijabetičkom gastroparezom prosječno trajanje šećerne bolesti iznosilo je 23 godine, a prosječni HbA1c je iznosio 8,1%. Najučestaliji komorbiditeti su bili dijabetička polineuropatija i retinopatija. Prosječna vrijednost GCSI prije ugradnje GES-a iznosila je 30.11, a nakon 11.78 ($p < 0.05$).

Iako je provedeno na relativno malom uzorku ispitanika rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajno poboljšanje gastrointestinalnih simptoma nakon ugradnje GES-a u pacijenata oboljelih od teškog oblika gastropareze refraktorne na medikamentnu terapiju.

Ključne riječi: gastropareza, GCSI, električna stimulacija želuca, šećerna bolest

8. SUMMARY

Gastroparesis is a chronic condition characterized by delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. The most common clinical manifestations are nausea, vomiting, early satiety and abdominal pain. Gastric electrical stimulation (GES) is an invasive treatment modality for a severe form of gastroparesis refractory to standard therapeutic methods.

The aim was to investigate the impact of GES implantation on the symptoms of gastroparesis and on the quality of life of patients treated with this method at the Clinical Hospital Center Rijeka in the period from March 2016 to March 2023, since this method has been applied in our institution. Data were collected on age, gender, indication, type and duration of diabetes, BMI, HbA1c value, comorbidities and GCSI before and after GES implantation.

Nine subjects with an average age of 41 were included, eight with diabetic gastroparesis and one with idiopathic gastroparesis. In the patients with diabetic gastroparesis, the average duration of diabetes was 23 years, and the average HbA1c was 8.1%. The most common comorbidities were diabetic polyneuropathy and retinopathy. The average GCSI before and after GES implantation was 30.11 and 11.78, respectively ($p < 0.05$).

Although it was conducted on a relatively small sample of subjects, the results of this study indicate a significant improvement in gastrointestinal symptoms after GES implantation in patients suffering from a severe form of gastroparesis refractory to drug therapy.

Key words: gastroparesis, GCSI, gastric electrical stimulation, diabetes mellitus

9. LITERATURA

1. Soffer EE. Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(2):131–7. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.131
2. Chaudhry SR, Liman MNP, Peterson DC. *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach.* StatPearls Publishing; 2022.
3. Hall JE. Guyton A. *Medicinska fiziologija.* 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017; p. 797-811.
4. Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(4):e13546. DOI: 10.1111/nmo.13546
5. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, Geri F, Lai M, Bassotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2333–48. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2333
6. Parkman HP. Idiopathic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):59–68. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.015
7. Klobučar Majanović S, Zelić M, Belančić A, Giroto N, Licul V, Štimac D. Diabetic gastroparesis - from diagnosis to gastric electrical stimulation treatment. *Med Flum.* 2017;53(1):50–5. DOI: 10.21860/medflum2017_173380
8. Majanović SK, Zelić M, Belančić A, Licul V, Vujičić B, Giroto N, et al. Gastric electrical stimulation improves symptoms of diabetic gastroparesis in patients on peritoneal dialysis- 2 case reports. *Perit Dial Int.* 2018;38(6):458–62. DOI: 10.3747/pdi.2018.00063
9. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):41. DOI: 10.1038/s41572-018-0038-z

10. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):287–306. DOI: 10.1002/ueg2.12060
11. Camilleri M, Sanders KM. Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2022;162(1):68-87.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.028
12. Gembić TK, Grbac-Ivanković S, Štimac D. Dijagnostičko značenje metoda nuklearne medicine u gastroenterologiji. *Acta Med Croatica,* 74 (2020): 237-244
13. Ora M, Nazar AH, Parashar A, Kheruka S, Gambhir S. Gastric emptying scintigraphy: Beyond numbers - an observational study to differentiate between various etiologies and a step toward personalized management. *Indian J Nucl Med.* 2019;34(3):194–200. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_55_19
14. Saad RJ, Hasler WL. A technical review and clinical assessment of the wireless motility capsule. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(12):795–804.
15. Farmer AD, Scott SM, Hobson AR. Gastrointestinal motility revisited: The wireless motility capsule. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(6):413–21. DOI: 10.1177/2050640613510161
16. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic gastroparesis. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1318–52. DOI: 10.1210/er.2018-00161
17. McCallum RW, Sarosiek I, Parkman HP, Snape W, Brody F, Wo J, et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(10):815-e636. DOI: 10.1111/nmo.12185

18. Lal N, Livemore S, Dunne D, Khan I. Gastric electrical stimulation with the enterra system: A systematic review. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:762972. DOI: 10.1155/2015/762972
19. Bortolotti M. Gastric electrical stimulation for gastroparesis: a goal greatly pursued, but not yet attained. *World J Gastroenterol.* 2011;17(3):273–82. DOI: 10.3748/wjg.v17.i3.273
20. Cheung A, Stotts MJ. Diabetes and GI diseases. *Cancer Therapy Advisor.* 2019. Dostupno: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/endocrinology-metabolism/diabetes-and-gi-diseases/>

10. ŽIVOTOPIS

Antonia Borić rođena je 31.08.1998. u Düsseldorfu te je pohađala Osnovnu školu Zadarski otoci u Zadru. Po završetku osnovne škole upisuje Gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru, opći smjer. Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje u akademskoj godini 2017./2018. Za vrijeme studija je volontirala u Općoj bolnici Zadar na odjelima kardiologije, pedijatrije i endokrinologije. Pasivno sudjeluje na studentskim kongresima i radionicama. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom te posjeduje osnovno znanje talijanskog jezika.