

# Rast i razvoj djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva

---

**Ban, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:062252>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Ban**

**Rast i razvoj djece s kroničnom upalnom  
bolešću crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Ban**

**Rast i razvoj djece s kroničnom upalnom  
bolešću crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015.

Mentor rada: doc. dr. sc. Irena Senečić – Čala

**Popis kratica:**

5-ASA – 5-amino salicilna kiselina

ASCA – anti-*Saccharomyces cerevisiae* protutijela

BMI – indeks tjelesne mase

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija

GH – hormon rasta

GI – gastrointestinalni

IBD – kronična upalna bolest crijeva

IGF-1 – *insulin-like growth factor 1*

IL-1 $\beta$  – interleukin 1  $\beta$

IL-6 – interleukin 6

LH – luteinizirajući hormon

MRI – magnetna rezonanca

PCDAI – indeks aktivnosti pedijatrijske Crohnove bolesti

PET – pozitronska emisijska tomografija

PUCAI – indeks aktivnosti pedijatrijskog ulceroznog kolitisa

rhGH – rekombinantni humani hormon rasta

TIBC – ukupni kapacitet vezanja željeza

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa

UIBC - nezasićeni kapacitet vezanja željeza

## SADRŽAJ:

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Kronična upalna bolest crijeva.....	2
2.1 Klinička slika.....	2
2.2 Dijagnostika.....	4
2.3 Liječenje i imunizacija.....	5
2.4 Psihosocijalni razvoj i kvaliteta života.....	8
3. Rast i razvoj djece.....	10
3.1 Zastoj u rastu.....	10
3.2 Zakašnjeni pubertet.....	17
4. Zaključak.....	21
Zahvale.....	23
Literatura.....	24
Životopis.....	32

## SAŽETAK

### Rast i razvoj djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva

Ana Ban

Kronična upalna bolest crijeva (engl. IBD – *inflammatory bowel disease*) je autoimuna sistemska bolest, koja, uz interakciju genetike i okoliša, uzrokuje upalu uglavnom lokaliziranu u sluznici probavnog trakta. U ovoj skupini razlikujemo tri bolesti – ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest i nerazvrstani kolitis. U 20 – 25% slučajeva simptomi tih dviju bolesti počinju u ranom djetinjstvu ili adolescenciji.

Osim gastrointestinalnih simptoma (kao što su dijareja i bolovi u trbuhu), za pedijatrijsku dob su karakteristične ekstraintestinalne manifestacije bolesti vezane za pojavu bolesti prije pubertetskog zamaha rasta. Tako loša regulacija bolesti uz slabije cijeljenje sluznice i povećane koncentracije proinflammatoryh citokina, malnutricija, povećane potrebe za energijom i kortikosteroidi u terapiji dovode do deficita brojnih tvari u organizmu, zastoja u rastu, zakašnjelog puberteta, te smanjene gustoće kostiju.

Zastoj u rastu je zabilježen u do 40% pacijenata s Crohnovom bolešću i u manje od 10% pacijenata s ulceroznim kolitisom. Gubitak tjelesne mase je prije dijagnoze bolesti zabilježen u 80% pacijenata s Crohnovom bolešću i 60% s ulceroznim kolitisom. Za evaluaciju ovih promjena koristimo centilne krivulje visine i mase za dob, Z-vrijednosti visine i mase za dob, BMI kao mjeru uhranjenosti, te određujemo stupanj pubertetskog razvoja prema Tanneru.

Glavni ciljevi terapije su poboljšati rast i razvoj smanjujući upalu sa što dužim razdobljima remisije uz poštedu od terapije kortikosteroidima, te održati adekvatnu uhranjenost, kako bismo postigli očekivanu konačnu visinu, povećali kvalitetu života pacijenta, uz održan normalan fizički, spolni, intelektualni i psihosocijalni razvoj.

Ključne riječi: kronična upalna bolest crijeva, rast, razvoj, pedijatrija, djeca

## SUMMARY

### Growth and development of children with inflammatory bowel disease

Ana Ban

Inflammatory bowel disease (IBD) is an autoimmune system disease, with interaction of genetics and environment, causing an inflammation, mainly located in mucosa of the small intestine and bowel. We distinguish three diseases in this group – Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis. The onset period of 20 – 25% of all the cases of IBD is childhood and adolescence.

Along with intestinal symptoms (diarrhea and abdominal pain), there are extraintestinal manifestations of the disease, specific for pediatric patients, because of the onset of symptoms before pubertal growth spurt. Those are delay in growth and puberty, lack of many nutrients and decreased bone mineral density due to poor disease control (with poor mucosa healing and high concentrations of proinflammatory cytokines), malnutrition, increased energy needs and corticosteroid therapy.

Growth failure has been reported in up to 40% of the children with Crohn's disease and less than 10% of the children with ulcerative colitis. Body weight loss was recorded in 80% of the patients with Crohn's disease and 60% with ulcerative colitis before the diagnosis. In order to evaluate these manifestations we use height and weight percentile curves for age, calculate height and weight for age Z-score, BMI, as a measure of nutritional status, and evaluate Tanner stage to determine pubertal development.

The main therapy goals are to improve growth and development induced with decreased inflammation, improved nutrition with longer remission periods induced without corticosteroids resulting in the achievement of expected adult height, improvement of patient's quality of life, and maintenance of the adequate physical, sexual, intellectual and psychosocial development.

Keywords : inflammatory bowel disease, growth, development, nutrition, pediatrics, children



## 1. UVOD

Kronična upalna bolest crijeva (engl. IBD – *inflammatory bowel disease*) predstavlja skupinu autoimunih bolesti nejasne etiologije, karakterizirane kroničnom upalom u području probavnog trakta. Multifaktorijalne je geneze – uz genetsku osnovu za razvoj bolesti potrebni su još i faktori okoliša – okidači, te imunološke karakteristike pojedinca. Rizik razvoja bolesti od okolišnih čimbenika povećavaju pušenje (aktivno i pasivno) i povećana konzumacija masnih kiselina u prehrani. (Lindberg et al 1992; D'Souza 2008) U ovu skupinu bolesti ubrajamo Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i nerazvrstani kolitis. Incidencija IBD-a dijagnosticiranih u pedijatrijskoj dobi iz godine u godinu raste, a uz napredak dijagnostike i terapije, poboljšana im je prognoza. Otprilike 20 – 25% bolesnika razvije IBD prije 18. godine, pri čemu je više nego dvostruko češća Crohnova bolest, čija je incidencija (i u djece i u odraslih) u porastu. Glavni terapijski cilj je, uz smanjenje upale u probavnom traktu, zadovoljavajući fizički i psihosocijalni razvoj, što je osobitost pacijenata s IBD-jem u dječjoj dobi. (Cobrin 2005; Dubinsky 2007; Kappelman et al. 2013).

Crohnova bolest može zahvatiti cijeli probavni trakt, od usta do analnog otvora. Upala je obično granulomatozna i zahvaća cijelu debljinu stijenke crijeva (transmuralna). Upravo zbog ovog razloga upala se širi izvan crijeva i može izazvati stvaranje fistula (enteroenteralne, enterovezikalne, enterovaginalne, enterokutane). Karakteristične su preskačuće lezije, odnosno da se između područja zahvaćenih upalom nalazi neoštećena sluznica crijeva. Ulcerozni kolitis zahvaća isključivo kolon, gdje kontinuirano napreduje od rektuma proksimalno, bez područja nezahvaćene sluznice, s opasnošću od nastanka toksičnog megakolona (u 5% oboljelih). Zahvaća samo sluznicu, koja je makroskopski sitnozrnata. Ako se proširi na čitavi kolon, to nazivamo pankolitisom. Zbog kronične upale i snažnijeg obnavljanja sluznice, kod obje bolesti nalazimo povećan rizik od nastanka adenokarcinoma, no kod ulceroznog kolitisa rizik je veći. (ESPGHAN 2005; Damjanov et al. 2010)

## 2. KRONIČNA UPALNA BOLEST CRIJEVA

### 2.1 Klinička slika

U pedijatrijskoj dobi IBD često ima agresivniji klinički tijek, s opsežnijim zahvaćanjem crijeva i češćim komplikacijama, a tijek bolesti se kroz godine dalje pogoršava. (Van Limbergen et al. 2008) Klinička slika bolesti ovisi o lokalizaciji i proširenosti upale, a tijek bolesti se sastoji od razdoblja remisija i relapsa.

Najčešći gastrointestinalni (GI) simptomi i znakovi su abdominalna bol i grčevi, te dijareja. Kod ulceroznog kolitisa se češće uočava i hematohezija, a kod Crohnove bolesti febrilitet, manjak apetita, gubitak tjelesne mase, te perianalna bolest, u obliku fistula i apscesa. Kod Crohnove bolesti gornjeg GI trakta najčešće se javlja mučnina, povraćanje i abdominalna bol. Ako se radi o Crohnovoj bolesti koja prvenstveno zahvaća kolon, tada je klinički teško razlučiva od ulceroznog kolitisa i prezentira se krvavim proljevima, abdominalnim grčevima i urgencijom na defekaciju. U pedijatrijskoj dobi se uz tipične abdominalne simptome uočavaju i zastoj u rastu, malnutricija, zakašnjeli pubertet i slabija mineralizacija kostiju. (\*; \*\*; Mamula et al. 2003)

Najteža akutna komplikacija ulceroznog kolitisa je toksični megakolon. To je hitno stanje, pri kojem je kompromitirana sluznica debeleg crijeva, a samim time i njezina obrambena i apsorptivna funkcija, što vodi do nekroze stijenke crijeva, te gubitka vode i elektrolita. Bolesnik je tada pod rizikom nastanka perforacije, peritonitisa, gram-negativne sepse i masivnog krvarenja. Komplikacije Crohnove bolesti su vezane za transmuralno zahvaćanje stijenke crijeva, pa su tako češće i perforacije koje vode ili do nastanka fistula ili do formiranja apscesa. Najčešće dolazi do nastanka perirektalnih i perianalnih fistula. Transmuralna upala ponekad vodi do nastanka striktura i opstrukcija. (\*; \*\*; Damjanov et al. 2010) Do 35 % pedijatrijskih pacijenata s IBD-jem ima barem jednu ekstraintestinalnu manifestaciju, među kojima prednjače zastoj u rastu, anemija i zakašnjeli pubertet, koji mogu godinama prethoditi GI simptomima. U Tablici 1 je prikaz mogućih ekstraintestinalnih manifestacija kronične upalne crijevne bolesti. (Danzi 1988, Hyams 1996, Burbige et al. 1975; Mamula et al. 2003)

**Tablica 1:** Estraintestinalne manifestacije IBD u djece po sustavima

<b>Krvne žile</b>	Vaskulitis
	Tromboza
<b>Zglobovi</b>	Artralgija
	Artritis
	Ankilozantni spondilitis
<b>Krv</b>	Sideropenična anemija
	Anemija kronične bolesti
	Trombocitoza
	Autoimuna hemolitička anemija
	Megaloblastična anemija (B12, folati)
<b>Kosti</b>	Osteoporoza
<b>Oči</b>	Uveitis
	Episkleritis
	Konjunktivitis
<b>Pluća</b>	Pulmonalni vaskulitis
	Fibrozirajući alveolitis
<b>Rast</b>	Zakašnjeli rast
	Zakašnjeli pubertet
<b>Bubreg</b>	Nefrolitijaza
	Opstruktivna hidronefroza
	Enterovezikalna fistula
	Infekcije
	Amiloidoza
<b>Gušterača</b>	Pankreatitis
<b>Jetra</b>	Primarni sklerozirajući kolangitis
	Hepatitis
	Kolelitijaza
<b>Usta</b>	Heilitis
	Stomatitis
	Afte
<b>Koža</b>	Nodozni eritem
	Gangrenozna pioderma
	Perianalna bolest
<b>Ostalo</b>	Vrućica
	Umor
	Gubitak tjelesne mase
	Anoreksija

## 2.2. Dijagnostika

Osim osobne i obiteljske anamneze, simptoma i kliničkih znakova zabilježenih pri kliničkom pregledu, u dijagnostici koristimo još i laboratorijske, endoskopske, patohistološke i radiološke pretrage. Ne postoji jedinstven i specifičan test koji možemo učiniti, da bismo dijagnosticirali kroničnu upalnu crijevnu bolest, već kombinacija dobivenih rezultata prethodno navedenim dijagnostičkim pretragama, predstavlja temelj dijagnozi. (\*; \*\*; Dubinsky 2007)

U laboratorijskim nalazima tražimo znakove upale (CRP, leukociti, trombociti), te pokazatelje nutritivnog statusa pacijenta i apsorptivnog stanja sluznice crijeva (albumini, eritrociti, hemoglobin, željezo, TIBC, UIBC). Uvijek moramo napraviti kulturu stolice, kako bismo isključili infekciju. Postoje i serološki testovi – IgA i IgG protutijela na anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) koja povezujemo s Crohnovom bolešću, te perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela (p-ANCA) s ulceroznim kolitisom. (\*; \*\*; Dubinsky 2007) Povećana ekskrecija fekalnog markera – fekalnog kalprotektina (neutrofilnog proteina) – korelira s jačinom kolorektalne upale. (Fageberg et al. 2005)

Ipak, zlatni standard za dijagnosticiranje ostaje endoskopska evaluacija s biopsijom, uz patohistološku analizu. Preporuča se prilikom inicijalne dijagnostike napraviti i ezofagogastroduodenoskopiju i kolonoskopiju s ilealnom intubacijom (kako bismo lakše diferencirali radi li se o Crohnovoj bolesti ili ulceroznom kolitisu), te biopsirati makroskopski procesom zahvaćenu, kao i nezahvaćenu sluznicu. (ESPGHAN 2005; Dubinsky 2008) Pri sumnji na zahvaćenost tankog crijeva, ako smo sigurni da pacijent nema strikturu ili opstrukciju, možemo učiniti kapsularnu endoskopiju. (Oh & Kim 2014)

Koriste se i radiološke metode. Posebno je korisna radiološka pretraga s kontrastom, kada endoskopski nije moguće doprijeti do tankog crijeva. CT i MRI se koriste pri evaluaciji zahvaćenosti tankog crijeva, a posebno su pogodni za detekciju komplikacija, kao što su fistule i apscesi. MR bi trebao biti metoda izbora, jer, za razliku od CT-a, pri njegovom korištenju dijete ne izlažemo X- zračenju. (Lee et al. 2009, Oh & Kim 2014) U iskusnim rukama ultrazvuk abdomena može prikazati zadebljane dijelove tankog crijeva u Crohnovoj bolesti, kao i intraperitonealne apscese ili slobodnu tekućinu. (BSPGHAN 2008)

PET (pozitronsku emisijsku tomografiju) koristimo kada prethodne pretrage nisu bile moguće ili ih nije bilo moguće provesti do kraja. (Lemberg et al. 2005)

U trenutku dijagnoze, ocjenjujemo aktivnost bolesti prema PCDAI indeksu (*Pediatric Crohn's disease activity index*) za Crohnovu bolest i PUCAI indeksu (*Pediatric ulcerative disease activity index*) za ulcerozni kolitis. PCDAI se temelji na fizikalnom pregledu (30%), simptomima (30%), laboratorijskim parametrima (20%) i podacima o rastu (20%). (Hyams et al. 1991) Prema PCDAI indeksu (čiji zbroj bodova može biti od 0-100) aktivnost Chronove bolesti u djece kategoriziramo u 3 skupine: bez aktivnosti bolesti (<10), blaga aktivnost bolesti (10-30) i srednja do teška aktivnost bolesti (za vrijednost bodova veću ili jednaku 30). (Hyams et al. 2005) PUCAI indeks za mjerenje aktivnosti ulceroznog kolitisa je jednostavniji, a temelji se na simptomima i znakovima bolesti, te ograničenošću bolesnikove aktivnosti. Raspon vrijednosti PUCAI indeksa se proteže od 0 do 85, a kategoriziramo ih također u 3 skupine: bez aktivnosti bolesti (<10), blaga aktivnost bolesti (11–34), umjerena aktivnost bolesti (35–64), i teška aktivnost bolesti ( $\geq 65$ ). (Turner et al. 2009)

Pri klasifikaciji kronične upalne bolesti crijeva u djece koristimo Parišku klasifikaciju, koja je modifikacija Montrealske klasifikacije za odrasle. Ona klasificira bolest prema dobi pojave prvih simptoma u 4 skupine: A1a (dob početka simptoma manja od 10 godine), A1b (za dob od 10 do <17 godina), te (jednako kao u Montrealskoj klasifikaciji) A2 (17-40 godina) i A3 (>40 godina). Prisutnost zastoja u rastu u bilo koje vrijeme tijekom bolesti se klasificira kao G<sub>1</sub>, odnosno G<sub>0</sub>, ako ne postoji zastoj u rastu. Osim ova dva čimbenika, klasifikacija uključuje još i lokalizaciju, kao i ponašanje bolesti (penetrirajuća, strikturirajuća, oboje, nijedno i perianalne promjene izazvane bolešću). (Levine et al. 2011)

### **2.3 Liječenje i imunizacija**

Ciljevi liječenja su kontrolirati upalu (klinički, histološki i laboratorijski), smanjiti toksičnost i povećati efikasnost terapije, te prevenirati komplikacije, kako bismo povećali kvalitetu života bolesnika. Glavni cilj optimizacije liječenja u pedijatrijskoj dobi je zadržati normalan fizički i psihosocijalni razvoj pacijenta, uz život što sličniji vršnjacima. (\*; \*\*; Dubinsky 2008)

Liječi se principom „*step up*“ terapije, što znači da terapiju počinjemo lijekovima s pošteđnijim učinkom. Rjeđe, ako je bolest pri otkrivanju teška, liječenje započinjemo „*top*

*down*“ principom, gdje inicijalno dajemo agresivniju terapiju. Osnovni cilj kod otkrivanja ili kod akutne egzacerbacije bolesti je uvođenje bolesnika u remisiju. (Dubinsky 2008)

Bolesnike s blagom bolešću liječimo protuupalnim lijekovima – preparatima 5-amino salicilne kiseline (5-ASA), te antibioticima (metronidazol i ciprofloksacin), probioticima i nutritivnom terapijom. 5-aminosalicilati (sulfasalazin, mesalazin) se koriste u oralnom obliku, a posebno su korisni u obliku topičke terapije (supozitorija i klizmi) za liječenje distalnog kolitisa. (Turner et al. 2012, BSPGHAN 2008) Prema nekim radovima nije dokazano da su 5-ASA bolji od placeba u održavanju remisije bolesti. (Akobeng & Gardener 2005)

Kod srednjih i teških oblika bolesti za indukciju remisije se koriste kortikosteroidi i biološka terapija, a za održavanje remisije imunomodulatori i biološka terapija. Akutne egzacerbacije takvih oblika bolesti obično dobro reagiraju na oralnu kortikosteroidnu terapiju (prednizon). Ona se koristi samo za indukciju, no ne i za održavanje remisije, zbog brojnih nuspojava izazvanih njezinom dužom primjenom (osteoporoza, akne, centralna pretilost, hiperglikemija, hipertenzija, razvoj rezistencije i dr.). Kod blagog do srednjeg ulceroznog kolitisa može se pokušati liječenje topičkim kortikosteroidom (budesonidom) rektalno, sa smanjenom učestalošću sistemskih nuspojava. Ako pacijent ne reagira povoljno na oralne kortikosteroide kroz 1-2 tjedna, od koristi može biti intravenska kortikosteroidna terapija (metilprednizolon), a opasnosti od sistemskih nuspojava su tim putem još veće, nego kod oralne terapije. (BSPGHAN 2008; Dubinsky 2008; Turner et al. 2012)

Iduća linija terapije, za pacijente s teškim oblikom bolesti otpornim na kortikosteroide s čestim relapsima (2-3 puta godišnje) ili intolerancijom 5-ASA-a, su imunomodulatori – analozi purina (azatioprin, 6-merkaptopurin). Njihovo djelovanje nastupa s odgodom od 10-14 tjedana, pa stoga nisu povoljni za liječenje akutne egzacerbacije, već za održavanje remisije inducirane kortikosteroidima ili 5-ASA-ima. Pri njihovom korištenju, potrebno je monitorirati laboratorijske parametre u pacijenta, zbog mogućnosti razvoja mijelosupresije, hepatitisa i pankreatitisa. Imunosupresiv ciklosporin (inhibitor stvaranja IL-2) koristi se kod akutnog fulminantnog kolitisa, kako bi se izbjegla nužnost hitne operacija. (BSPGHAN 2008; Dubinsky, 2008; Turner et al. 2012)

Biološku terapiju u liječenju kronične upalne crijevne bolesti u djece predstavljaju monoklonska protutijela protiv TNF- $\alpha$  (infliksimumab i adalimumab) primijenjena parenteralno. Koriste se kod teških oblika bolesti rezistentnih na prethodnu terapiju, fistulirajućih i stenozirajućih fenotipova Crohnove bolesti ili zbog razvoja nuspojava na prethodnu terapiju.

Njihova istodobna primjena s imunomodulatorima povećava rizik od oportunističkih infekcija (pa tako i sepse) i rijetkog, ali vrlo zloćudnog hepatospleničkog T-staničnog limfoma. (Kolaček 2013).

Ne smijemo zaboraviti terapiju boli, ako ona postoji, jer znatno smanjuje kvalitetu života. Bol je često znak loše regulirane bolesti ili znak moguće komplikacije i nužno je prilagoditi terapiju osnovne bolesti. No ako bol kod akutne egzacerbacije postoji, potrebno ju je liječiti opioidnim analgeticima. (BSPHGAN 2008)

Kirurško liječenje se provodi kada zakaže medikamentno liječenje, te kod zbrinjavanja komplikacija. Kod Crohnove bolesti najčešće indikacije su bolest koja ne odgovara na liječenje uz zaostajanje u rastu, crijevna opstrukcija, apsces, perianalne fistule, krvarenje, perforacija crijeva i patohistološki nađena displazija tkiva ili karcinom. Priroda Crohnove bolesti često zahtijeva multiple operativne zahvate tijekom života bolesnika. U zahvatima se pokušava sačuvati tanko crijevo u što je moguće većoj mjeri, no unatoč tome, ponavljane resekcije su glavni uzrok sindroma kratkog crijeva u ovih bolesnika. (Alos & Hinojosa 2008; Shen 2008) Česti su relapsi na mjestima anastomoza, ali i adhezije, kao komplikacije operacija. Današnji standard u operativnom liječenju predstavlja laparoscopska kirurgija. (\*\*\*)

Kirurško liječenje ulceroznog kolitisa je totalna proktokolektomija i ona je kurativna, za razliku od kirurškog liječenja Crohnove bolesti. S obzirom da je bolest ograničena na kolon, proktokolektomijom se uklanja kompletno područje koje je zahvaćeno (ili može biti zahvaćeno) upalom, a time i mogućnost kasnijeg razvoja karcinoma. Indikacije za operativno liječenje su pankolitis, tkivna displazija ili adenokarcinom i bolest refraktorna na terapiju, te fulminantni kolitis, koji je indikacija za hitnu operaciju. Preferira se laparoscopski pristup, a operacija se (ako je moguće) provodi u 2 ili 3 koraka s formiranjem ileoanalnog „*poucha*“ (ilealnog fekalnog rezervoara), kako bi se očuvalo normalno analno pražnjenje crijeva i time održala što veća kvaliteta života. U do 75% pacijenata mlađih od 10 godina prijavljena je barem jedna epizoda „*pouchitisa*“ (upale sluznice umjetno formiranog rezervoara crijeva), koja se liječi antibioticima (metronidazol, ciprofloksacin), probioticima i topičkim mesalazinom. (\*\*; \*\*\*; Robb 2003; Turner et al. 2012)

Za bolesnike s IBD-jem ne postoji jedinstvena dijeta, no načelno se preporuča izbjegavanje slabo probavljive hrane, kao što su sjemenke, orašasti plodovi i nekuhano povrće. Preporučljivo je da svaki pacijent individualno u početku vodi dnevnik prehrane i

tako zabilježi koja hrana mu ne odgovara i zbog koje ima češće abdominalne simptome, te da tu hranu izbjegava. Pacijenti s opstrukcijom ili fulminantnim oblikom bolesti moraju hranjive tvari dobivati parenteralno. (\*\*\*\*)

### *Imunizacija*

Na početku liječenja, u sklopu osobne anamneze, potrebno je uzeti adekvatnu anamnezu cijepljenja, jer su imunosupresivi i imunomodulatori postali integralnim dijelom liječenja kronične upalne bolesti crijeva. (Lu & Bousvaros 2014)

Ako nisu kompletno procijepljena, djecu treba docijepiti cjepivima koja nedostaju, po mogućnosti prije početka liječenja imunosupresivnom terapijom. Kada je status cijepljenja djeteta nejasan, mudro je napraviti serološke laboratorijske pretrage, odnosno odrediti titar protutijela na zarazne bolesti. (Lu & Bousvaros 2014) Kada su na imunosupresivima, pacijenti ne smiju biti cijepljeni cjepivom koje sadrži žive uzročnike (morbili, parotitis, rubela). (BSPHGAN 2008)

Imunogenost može biti niža u pacijenata na imunosuprimirajućoj terapiji, no suboptimalna imunogenost s malim titrom protutijela je i dalje bolja od potpunog manjka protutijela, jer pruža barem mali stupanj zaštite od zaraznih bolesti. S obzirom na to, smanjena imunogenost nije razlog da tu djecu ne cijepimo. (Lu & Bousvaros 2014)

### **3.3 Psihosocijalni razvoj i kvaliteta života**

Kasno djetinjstvo i adolescencija je vrijeme kada se djeca razvijaju fizički i socijalno, te prolaze kroz proces razvoja emotivne i kognitivne zrelosti. Nastanak bolesti u ovoj fazi razvoja može poremetiti njegov normalan tijek. U adolescenata je osobni identitet tek u razvoju i to je najburnije doba njihova života. Osim što faktori bolesti (intestinalni i ekstraintestinalni simptomi bolesti) i liječenje ometa njihov normalni razvoj, ovo turbulentno razdoblje također utječe na njihovo (ne)prihvatanje i dobro ili loše nošenje s bolešću. Općenito, djeca koja obole od kronične bolesti u ranijoj životnoj dobi prije puberteta, bolje



uspjevaju prihvatiti bolest i naviknuti se na nju do puberteta, te ju tako bolje uklopiti u stvaranje vlastitog identiteta. (Mackner et al. 2013)

Prilikom svakog posjeta liječniku, treba obratiti pozornost na psihološki status djeteta. Bitno je pacijentima i njihovim obiteljima ponuditi psihološku pomoć, kako bi prihvatili dijagnozu s kojom moraju živjeti i time se bolesnicima poboljšala kvaliteta života i suradljivost u uzimanju lijekova. (Turner et al 2012) Obitelj puna razumijevanja i s boljom međusobnom komunikacijom korelira sa slabijom aktivnošću bolesti, a roditeljska psihopatologija s povećanom učestalošću psiholoških problema u djeteta. Zato je bitno raditi s cijelom obitelji. (Mamula et al. 2003; Palčevski et al. 2010; Mackner et al. 2013)

Djeca često smatraju simptome koje imaju sramotnima i ponižavajućima, nailaze na nerazumijevanje bolesti od strane okoline, pa često mogu razviti psihološke probleme kao što su anksioznost, depresija, problemi u socijalnom životu i nisko samopoštovanje. (BSPGHAN 2008) Učestalost tih problema korelira s težinom osnovne bolesti, a bolesnici nerijetko poriču njihovo postojanje. (Ross et al 2011) Uz to, izložena su brojnim stresorima, od nezadovoljstva svojom fizičkom slikom, naročito zbog estetskih nuspojava kortikosteroida, boli, neugodnosti koje izazivaju gastrointestinalni simptomi (dijareja, fekalna inkontinencija) i endoskopske pretrage, do smanjene mogućnosti obavljanja normalnih fizičkih aktivnosti. (Mamula et al. 2003)

Bolnica bi trebala biti uređena u okružju prilagođenom djeci, kako bi se osjećali što ugodnije, uz osiguranje psihološke potpore. Cilj potpore je usmjeriti pacijenta i njegovu obitelj kako se zdravo nositi s bolešću, prihvatiti ju i educirati se o njoj, a ne ju poricati. Psihoterapija može pokazati bolesniku načine kako si olakšati prilagodbu na bolest, a istovremeno održati dotadašnje životne aktivnosti. (Mamula et al. 2003)

## **4 RAST I RAZVOJ**

Značajne osobitosti pedijatrijske kronične upalne bolesti crijeva su zaostajanje u rastu i zakašnjeni spolni razvoj. Liječenjem pokušavamo smanjiti upalu i tako postići cijeljenje sluznice i održati je funkcionalnom, te uz adekvatnu prehranu i maksimalne periode bez kortikosteroidne terapije, smanjujemo negativne učinke bolesti na rast i razvoj pacijenta kroz pubertet. (Dubinsky 2008)

Upravo zbog sveobuhvatne problematike i komplikacija vezanih za razvoj i budući život mladog čovjeka, za praćenje ovih pedijatrijskih bolesnika nužan je multidisciplinarni tim. Potreban je pedijatrijski gastroenterolog, medicinska sestra, pedijatrijski endokrinolog, dječji kirurg, patolog, radiolog, anesteziolog, psihijatar, psiholog, nutricionist, funkcionalna obitelj, učitelji, a kasnije i internist gastroenterolog. (BSPGHAN 2008 Mamula et al. 2003)

### **3.1 Zastoj u rastu**

#### *Učestalost*

Zdrava djeca rastu 4-6 cm godišnje do puberteta, kada se brzina njihova rasta udvostruči. (Walters et al. 2008) Rast je dobar pokazatelj kontrole aktivnosti bolesti. Zastoj u rastu obuhvaća smanjenu brzinu rasta za dob (odnosno visinu za dvije standardne devijacije manju od očekivane za tu dob) i smanjenu tjelesnu masu za dob. Kao znak kronične upalne bolesti crijeva, zastoj u rastu možemo uočiti nekoliko godina prije nego što nastupe gastrointestinalni simptomi. On je ujedno i jedan od najčešćih ekstraintestinalnih znakova IBD-ja u djece. Često se previdi ili se ne posumnja na kroničnu upalnu bolest crijeva kao njegov uzrok. (Dubinsky 2008)

Zastoj u rastu je zabilježen u do 40% pacijenata s Crohnovom bolešću i u manje od 10% bolesnika s ulceroznim kolitisom. (Dubinsky 2008) Gubitak tjelesne mase je prije dijagnoze bolesti zabilježen u 80% pacijenata s Crohnovom bolešću i 60% s ulceroznim kolitisom (Pawlowska & Iwanczak 2014), a studije su pokazale da je to vodilo u

pothranjenost u 22-32% bolesnika s Crohnovom bolešću i 9% s ulceroznim kolitisom. (Kugathasan et al. 2007; Vasseur et al. 2010)

### *Dijagnostika*

Vrlo je važno svaki put tijekom pregleda pacijenta zabilježiti tjelesnu masu i visinu kroz svakih 3-6 mjeseci, radi boljeg praćenja stanja. (Sandhu et al. 2010) Kako bismo mogli pratiti promjene u tjelesnoj masi i visini djeteta kroz vrijeme i uspoređivati ih s prosječnim vrijednostima zdrave djece, izmjerene vrijednosti ucrtavamo u težinsko-dobne i visinsko-dobne centilne krivulje. S obzirom na različitu fiziologiju rasta, postoje različite krivulje za dječake, odnosno djevojčice. (Mardešić 2003) Poželjno je imati premorbidne antropološke podatke o djetetu od njegovog pedijatra, koji ga je pratio od rođenja, kako bismo vidjeli kako je napredovao i koje je centilne krivulje njegov rast pratio prije dijagnoze bolesti. Dijete tijekom rasta obično stalno prati istu centilnu krivulju, pa je tako promjena iz više u nižu centilnu krivulju, prilikom praćenja njegovog razvoja, osjetljiva, a najčešće i prva promjena zbog koje se posumnja na zastoj u rastu.

Još važnije od centilnih krivulja je određivanje Z-vrijednosti mase i visine. Z-vrijednost predstavlja standardnu devijaciju vrijednosti visine ili mase u odnosu na prosječnu vrijednost za dob. (Heuschkel et al. 2008) Treba voditi računa i o genetskom potencijalu, te pomoću formule iz visina roditelja izračunati potencijalnu konačnu visinu djeteta, kako ne bismo zastojem u rastu proglasili nešto što je jednostavno posljedica naslijeđa. (Mamula et al. 2003) U Tablici 2 imamo prikaz nekoliko studija u kojima su mjerene Z-vrijednosti visina pri dijagnozi i/ili adultnih visina za dob, te nekoliko parametara koji su se pokazali kao dobri prediktivni faktori.

**Tablica 2:** Prikaz studija i njihovih rezultata Z-vrijednosti visina za dob i mogućih prediktivnih čimbenika

Autor, godina	Uzorak	Z-vrijednost visine za dob	Zaključak
<b>Paerregaard &amp; Urne, Acta Paediatrica</b> 2005	<u>44</u> oboljelih od <u>Crohnove bolesti</u> , <u>50</u> od <u>ulceroznog kolitisa</u> , <u>4</u> od <u>nerazvrstanog kolitisa</u> ; svi mlađi od 15 g., podaci pri dijagnosticiranju	<u>Ulcerozni kolitis</u> : vrijednosti slične kontrolama <u>Crohnova bolest</u> : <b>-0,77</b>	Visine oboljelih od <u>ulceroznog kolitisa</u> su bile <b>slične kontrolnim</b> podacima za dob. Oboljeli od <u>Crohnove bolesti (CD)</u> <b>niži</b> su od očekivane visine. <u>50%</u> oboljelih od CD <u>niži od 25. percentile</u> za dob
<b>Sawczenko et al., Pediatrics</b> 2006	<u>123</u> odrasle osobe s <u>Crohnovom bolešću</u> dijagnosticiranom <u>prije 16. g.</u> (65 muškaraca, 58 žena); retrospektivna studija	<u>U vrijeme dijagnoze</u> : <b>-0,50</b>  <u>Konačne visine</u> : <b>-0.29</b> <u>Srednja konačna visina</u> za <b>2,4 cm niža</b> od ciljane (raspon: -20,0 cm do 9,0 cm)	Postoji <b>blagi deficit konačne visine</b> , osim kod <b>1/5</b> oboljelih, gdje postoji <b>značajan deficit</b> . <u>Prediktivni faktori</u> za nižu konačnu visinu: lokalizacija bolesti u <u>jejunumu</u> i <u>kašnjenje s dijagnozom</u> bolesti
<b>Lee et al., Inflamm Bowel Dis</b> 2010	<u>211</u> oboljelih od <u>Crohnove bolesti</u> , <u>84</u> od <u>ulceroznog kolitisa</u> (i njihovih 283 majke i 231 otac), srednja dob pacijenata <u>13,9 g.</u> , a pri adultnoj visini <u>19,8 g.</u> ; prospektivna studija (2002. - 2008.)	<u>22%</u> ispitanika → <u>smanjen linearni rast</u> : <b>-1,64</b> ili manje ( <b>88%</b> oboljelih od Crohnove bolesti, <b>12%</b> od ulceroznog kolitisa); <u>roditelji</u> ispitanika sa smanjenim rastom: <b>-0,67</b> za <u>majke</u> i <b>-0,31</b> za <u>očeve</u> <u>Konačna visina</u> : <b>-0.39</b>	<u>Prediktivne vrijednosti</u> za smanjenu adultnu visinu su <u>najmanja izmjerena Z-vrijednost</u> od dijagnoze, kao i <u>niža visina roditelja</u>

Često se koristi indeks tjelesne mase, BMI (*body mass index*) prema dobi i spolu, kao brza, jednostavna i jeftina mjera stanja uhranjenosti. Izračunava se kao masa izražena u kilogramima podijeljena s kvadratom visine izražene u metrima ( $m/kg^2$ ). Njegova vrijednost ispod 5. percentile za dob i spol se uzima kao mjera teške pothranjenosti. Iako su antropološka mjerenja najjednostavnija za izmjeriti, a BMI najčešći izvedeni indeks, on nam ne pokazuje stvarni sastav tijela. Tako mnoge studije pokazuju da polovica pacijenata s normalnim BMI-jem imaju značajan deficit mišićne mase, te da normalizacija BMI-ja više korelira s porastom

tjelesne masti. Naprotiv, deficit masnog tkiva ne mora postojati čak ni u periodu aktivne upale. (Wiskin et al. 2011) Zato bi u određivanje nutritivnog statusa trebalo uključiti mjerenje kožnog nabora (subskapularno i nad tricepsom) i opsega sredine nadlaktice, kao i sofisticiranije metode – mjerenje dilucije izotopa, ukupnog tjelesnog kalija ili bioelektrične impedancije, odnosno, trebalo bi mjeriti bezmasnu komponentu tjelesne mase (*lean body mass*). (Rocha et al. 2009; Pawlowska & Iwanczak 2014; Hill 2014)

### *Uzroci*

Uzroci zastoja u rastu su malnutricija i supresija djelovanja hormona rasta citokinima, a manjim dijelom i liječenje kortikosteroidima. Osim oštećene sluznice tankog crijeva, koja vodi malapsorpciji i gubitku hranjivih tvari, malnutriciji uvelike pridonosi smanjen unos hrane zbog anoreksije u pacijenata (između ostalog, manjak apetita je izazvan utjecajem TNF- $\alpha$  na hipotalamus), poremećaji probave, kao i povećane potrebe za energijom u pacijenata (jer povećana koncentracija citokina u cirkulaciji povećava bazalni metabolizam organizma). (Gasparetto & Guariso 2014; Hill 2014) Povećane potrebe za energijom su prisutne čak i u remisiji bolesti, tako da dostizanje rasta zahtijeva 125-150% preporučenih vrijednosti za unos energije, odnosno 2,4-3 g/kg proteina dnevno. (Oliva & Lake 1996). Malapsorpcija može nastati i kao posljedica kirurškog liječenja Crohnove bolesti koja zahvaća tanko crijevo. Iako se pri resekcijama pokušava sačuvati što je moguće veći dio crijeva, a ono se resekira samo ako stanje nije moguće popraviti medikamentozno, kroz godine je najveći broj pacijenata ipak podvrgnut brojnim resekcijama, a posljedica toga je smanjena ukupna apsorptivna površina crijeva. (\*\*\*\*\*)

Citokini, koji se u visokim koncentracijama otpuštaju zbog upale pri aktivnoj bolesti, nepovoljno utječu na rast. Najviše istraživanja ukazuje na IL-6 (interleukin-6) (Sawczenko et al. 2005) i TNF- $\alpha$ , kao glavne citokine odgovorne za smanjen rast. IL-6 inhibira djelovanje IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), koji je glavni periferni medijator djelovanja hormona rasta, i time indirektno dovodi do rezistencije na hormon rasta. Visoke koncentracije TNF- $\alpha$  i IL-6 imaju i direktan inhibitorni učinak na hormon rasta. Također, u pacijenata je nađena značajno snižena koncentracija IGF-1, neovisna o razinama hormona rasta. (Gasparetto & Guariso 2014)

Kronično liječenje kortikosteroidima uzrokuje centralnu supresiju stvaranja hormona rasta u hipofizi, reducira sintezu IGF-1 u jetri, kao i aktivnost njegovih receptora na periferiji. (Gasparetto & Guariso 2014) Kortikosteroidi imaju negativan efekt na metabolizam proteina,

pa stoga iako smanjuju upalu, mogu voditi produbljenju deficita bezmasne komponente tjelesne mase. Njihovo korištenje u terapiji vodi značajnim promjenama u metabolizmu proteina unutar 2 tjedna od njihovog uvođenja u liječenje. U bolesnika je pronađena povećana ukupna razgradnja tjelesnih proteina, oksidacija proteina i gubitak proteina (mjerenjem stabilnih izotopa fenilalanina, leucina i uree), što dugoročno može dovesti do smanjenja mineralne koštane gustoće i nemogućnosti ostvarenja punog potencijala visine. (Steiner et al. 2011)

Nesuradljivost u uzimanju lijekova je zabilježena u čak 50-60% djece oboljele od kronične upalne bolesti crijeva, pogotovo u adolescenciji, što vodi i do češće aktivacije bolesti upravo u adolescenciji, što može nepovoljno utjecati na rast i razvoj. (Hommel et al. 2011) Razlozi nesuradljivosti u adolescenciji su strah od nuspojava lijekova, vjerovanje da bolest nije aktivna ili da lijekovi ne djeluju, nužnost uzimanja više od jedne tablete dnevno, zaboravljivost, manjak motivacije i dr. (Tanner et al. 2012) U slučaju lošeg odgovora bolesti na terapiju, uvijek treba uzeti u obzir nesuradljivost kao jedan od mogućih uzroka. (Turner et al. 2012)

### *Intervencije*

Isključiva enteralna prehrana kroz 6 tjedana može inducirati remisiju u 60-80% pedijatrijskih pacijenata s Crohnovom bolešću, uz mogućnost davanja kroz nazogastričnu sondu kod manjka apetita. U usporedbi s kortikosteroidima se pokazala jednako uspješnom, uz bolje cijeljenje sluznice, liječenje malnutricije i ubrzanje rasta. (Borelli et al. 2006) U pacijenata s remisijama bolesti izazvanih isključivom enteralnom prehranom, pokazan je kratkotrajan poboljšani rast, u odnosu na one, u kojih su korišteni kortikosteroidi. U bolesnika s loše kontroliranom bolešću lijekovima sa zastojem u rastu, zabilježen je impresivan naknadni rast nakon resekcije zahvaćenog dijela crijeva. (Sandhu et al 2010) Iako se terapija anti TNF- $\alpha$  biološkom terapijom pokazala uspješnom u ubrzanju rasta i u pospješenju dobitka na tjelesnoj masi, zaostajanje u rastu i niža konačna visina postoje unatoč optimiziranoj terapiji. (Walters et al. 2008)

Ključni preduvjeti poboljšanja linearnog rasta pacijenata su klinički odgovor na terapiju, stupanj pubertalnog razvoja, postojanje zaostajanja u rastu u vrijeme postavljanja dijagnoze kronične upalne bolesti crijeva i dovoljan kalorijski unos hrane. Ukoliko dijete ne može unositi dovoljno kalorija normalnom hranom, treba uzeti u obzir uzimanje enteralnih tekućih suplemenata. Uz dobar klinički odgovor na terapiju, jačim zamahom rasta reagiraju

pacijenti u ranijim stadijima puberteta prema Tanneru, jer tada još uvijek imaju najveći potencijal rasta, koji se valjanom liječenjem osnovne bolesti može u najvećoj mjeri ostvariti, te oni kod kojih je zaostajanje u rastu zabilježeno prije dijagnoze bolesti, jer su mlađi pacijenti pokazali veći potencijal oporavka rasta. (Hill 2014) Uočene su razlike i između spolova, pa su tako dječaci oboljeli od kronične upalne bolesti crijeva osjetljiviji i podložniji nedostatnom rastu od djevojaka zbog fizioloških karakteristika – jačeg zamaha rasta u pubertetu, te kasnijeg nastupa i dužeg trajanja puberteta. (Walters & Griffiths 2008)

Sadašnja terapija kronične upalne crijevne bolesti je povezana s poboljšanjem rasta pedijatrijskih pacijenata u prvih nekoliko godina, ali unatoč tome bitan udio djece ostaje nizak. (Shamir 2009) Dosada dostupni dokazi ukazuju na efikasnost terapije rekombinantnim hormonom rasta (rhGH) u poboljšanju linearnog rasta i potencijalnom povećanju mineralizacije kostiju u odabranim pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti, ali je potrebna kontrolirana randomizirana studija na velikoj kohorti djece, kako bi se odredio krajnji učinak terapije hormonom rasta. (Heyman et al. 2008) Tablica 3 prikazuje nekoliko studija, koje su proučavale utjecaj pojedinih oblika terapije na rast.

**Tablica 3:** Prikaz studija koje su istraživale utjecaj pojedinog oblika liječenja na rast, proteinski status i mineralizaciju kostiju

Autor	Uzorak	Metode	Rezultati	Zaključak
Steiner et al., <i>Pediatr Res</i> 2011	13 pacijenata s Crohnovom bolešću (PCDAI 36±4), 18 kontrola, u dobi od 6-17 g.	9 od 13 pacijenata s Crohnovom bolešću → terapija prednizolonom (2mg/kg/dn. Max 60 mg/d); Izračunate Z-vrijednosti ovisne o dobi i spolu za visinu, masu i BMI; proteoliza → mjerenjem fenilalanina i leucina; gubitak proteina → mjerenjem uree	Antropološka mjerenja nisu pokazala značajnije razlike između pacijenata i kontrola; prije kortikosteroidne terapije nema značajnih razlika u proteolizi ni u gubitku proteina; nakon 2 tj. kortikosteroidne terapije (p<0,05) porast proteolize i gubitka proteina: ↑ fenilalanina 32%, ↑ leucina 26%, ↑ uree 273%	Nema značajne razlike u bolesnika prije kortikosteroidne terapije i kontrola u Z-vrijednostima, proteolizi i gubitku proteina. Nakon 2 tj. terapije kortikosteroidima, unatoč kliničkog poboljšanja, povećana je proteoliza i gubitak proteina. Dugotrajna terapija kortikosteroidima → moguće: ↓ lean body mass, ↓ BMD, ↓ konačna visina
Malik et al., <i>J Crohns Colitis</i> 2012	36 pacijenata s Crohnovom bolešću, prospektivna kohortna studija	Istraživanje utjecaja terapije adalimumabom na rast i aktivnost bolesti. Početak terapije 14,7 g. (medijan). Proučavanje kroz 12 mjeseci: 6 mjeseci prije, u vrijeme početka i 6 mjeseci nakon početka terapije adalimumabom.	78% bolesnika je ušlo u remisiju; 42% je nadoknadilo rast, a pogotovo oni koji su: 1) postigli remisiju bolesti; 2) koji su bili na imunosupresiji; 3) čija je indikacija za adalimumab bila alergija na infliksimab. Nadoknadili su rast i oni koji su bili na prednizolonu u trenutku početka terapije adalimumabom.	Klinički odgovor na adalimumab je povezan s poboljšanjem u linearnom rastu u određenog broja djece → vjerojatnije u onih koji ulaze u remisiju i koji su na imunosupresiji, ali nije samo zbog poštode od kortikosteroida.



<p><b>Heyman et al., J pediatr 2008</b></p>	<p>10 pacijenata s <u>Crohnovom bolešću</u>; dobi <u>12±4,5 g.</u>; s usporenim rastom</p>	<p>Pacijenti su liječeni <b>rekombinantnim hormonom rasta (rhGH)</b> (0,043 mg/kg/dn.) kroz <u>godinu dana</u>. Retrospektivno su svakom pridružene <b>3 kontrole</b> (prema rasi, dobi, spolu i visini) također oboljelih od Crohnove bolesti, koji nisu liječeni s GH.</p>	<p><b>Srednja brzina rasta u liječenih GH:</b> ↑ za <b>5,33±3,40</b> cm/god u godini dana, <b>u kontrola:</b> ↑ za <b>0,96±3,52</b> cm/god (p=0,03).  <b>Z-vrijednost visine u liječenih GH:</b> <b>↑0,76±0,38</b>, <b>u kontrola:</b> <b>↑0,16±0,40</b> (p&lt;0,01).  <b>Z-vrijednosti mase: u liječenih GH:</b> <b>↑0,81±0,89</b>, <b>u kontrola:</b> <b>0,00±0,57</b> (p&lt;0,01).  <b>Z vrijednost mineralne gustoće lumbarne kralježnice u liječenih GH:</b> <b>↑0,31±0,33</b> (p=0,03)</p>	<p>Liječenje <b>hormonom rasta ubrzava rast</b> i potencijalno <u>povećava mineralizaciju kostiju</u> u djece s Crohnovom bolešću. Potrebna je randomizirana kontrolna studija s velikom kohortom djece da bi se vidio krajnji učinak liječenja GH.</p>
---	--	--	--	---

### 3.2 Zakašnjeli pubertet

U pacijenata s kroničnom upalnom bolešću crijeva, etiologija odgođenog puberteta je multifaktorska – nutritivna, inflamatorna, imunološka i endokrinološka. (Gasparetto et al. 2014) Glavne fizičke oznake puberteta su razvijanje sekundarnih spolnih karakteristika i pubertetski zamah rasta. (Mason et al. 2011) Razvoj sekundarnih spolnih karakteristika se ocjenjuje prema Tannerovim tablicama za razvoj dojki, pubične dlakavosti i razvoja muškog spolovila (postoji 5 stadija za svaku karakteristiku). (Mardešić 2003) Postoji spolni dimorfizam u fiziološkom tijeku puberteta – u dječaka nastupa kasnije i pokazuje jači zamah rasta. (Gasser et al. 2000) Zakašnjeli pubertet je češće zabilježen u pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti, nego od ulceroznog kolitisa, te češće u dječaka, nego u djevojčica, najvjerojatnije zbog fiziološkog spolnog dimorfizma. (Sentongo et al 2005; Gerasimidis et al. 2011) Tablica 4 prikazuje 2 studije koje su istraživale pubertetski rast i razvoj u oboljelih od kronične upalne bolesti crijeva.

**Tablica 4:** Prikaz studija o utjecaju kronične upalne bolesti crijeva na pubertetski rast i razvoj

Autor, godina	Uzorak	Metode	Rezultati	Zaključak
<p><b>Gupta et al., Dig Dis Sci 2012</b></p>	<p><u>34</u> pacijentice oboljele od <u>Crohnove bolesti</u>; <u>545</u> kontrola; srednja dob pacijentica je <u>15.6 ± 3.2</u> godine; presječna studija</p>	<p>Izračunate su <u>Z-vrijednosti kronološke i koštane dobi, mase visine i BMI-ja</u>. Dob menarhe je dobivena iz samostalnih izvješća djevojaka. Gledala se <u>rasa, etnička pripadnost, zahvaćenost probavnog trakta</u> bolešću.</p>	<p><b>20</b> pacijentica je imalo menarhu. Medijan dobi pri menarhi: <u>pacijentice: 13,9 g.; kontrole: 12,0 g.</u> <u>Kumulativna incidencija menarhe</u> u pacijentica: <b>10 %</b> s 12 g., <b>51 %</b> s 14 g., and <b>100 %</b> sa 16 g. <b>68% pacijantica</b> je dobilo menarhu pri <u>koštanoj dobi</u> 13,5 g. i <b>100%</b> pri <u>koštanoj dobi</u> &gt;14 g.</p>	<p>Menarha je <b>odgođena</b> prema <u>kronološkoj dobi</u> u djevojaka oboljelih od Crohnove bolesti i <u>ovisi o rasi</u>. Njihova <u>koštana dob</u> pri menarhi je <b>slična</b> koštanoj dobi <b>kontrola</b>. U ovoj studiji nije nađena povezanost sa lokalizacijom zahvaćenosti probavnog sustava. <u>Z-vrijednosti BMI-ja i mase</u> su bile više u onih koje su dobile menarhu.</p>
<p><b>Mason et al., Horm Res Pediatr 2011</b></p>	<p><u>30</u> dječaka i <u>11</u> djevojčica oboljelih od <u>Crohnove bolesti</u>; <u>14</u> dječaka i <u>12</u> djevojčica oboljelih od <u>ulceroznog kolitisa</u>; medijan dobi je <u>11,6 g.</u>; retrospektivna studija.</p>	<p>Pubertetski rast je mjereno računanjem <u>Z-vrijednosti vršne brzine rasta, visine pri dijagnozi i pri vršnoj brzini rasta</u>. Promatrani su i sistemski markeri aktivnosti bolesti.</p>	<p>Promijenjeni parametri pubertetskog rasta su zabilježeni kod <b>oboljelih od Crohnove bolesti</b>: medijan <u>Z-vrijednosti visine pri dijagnozi kod dječaka</u>: <b>-0,56</b> pri medijanu dobi <b>14,45 g.</b>, a kod <u>djevojčica</u> <b>-1,14</b>; <u>Z-vrijednost visine pri vršnoj brzini rasta kod djevojaka</u> je <b>-0,79</b>. <b>Dob</b> pri dosezanju <b>vršne brzine</b> je pokazala povezanost sa <u>sedimentacijom eritrocita</u> i obrnutu s <u>vrijednosti BMI-ja</u>.</p>	<p>Poremećaji pubertetskog rasta se češće pojavljuju u <b>Crohnovoj bolesti</b>, pogotovo u <b>dječaka</b>. <u>Odgođena dob</u> dosezanja vršne brzine rasta i njena povezanost sa <b>sedimentacijom eritrocita</b> i <b>BMI-jem</b> zahtijeva potvrdu u većoj skupini djece.</p>

Brojne studije su pokazale trend zakašnjelog puberteta u ovih pacijenata. Studije iz 1994. godine su istraživale razlike u dobi početka razvoja dojki, pojave menarhe i rasta testisa između djece oboljele od Crohnove bolesti i njihovih vršnjaka. Zabilježena je odgoda pojave menarhe i razvoja dojki u djevojaka, te kasnija dob povećanja testisa u dječaka oboljelih od Crohnove bolesti dijagnosticirane prije ulaska u pubertet. U to vrijeme još nije postojala biološka terapija, već samo glukokortikoidna. Kasnije studije su kao pokazatelja početka puberteta koristile vrijeme početka pubertetskog zamaha rasta, te su zabilježile kašnjenje pubertetskog zamaha rasta za 0,5 godina za dječake i 0,8 godina za djevojke. U ovim studijama također nije korištena biološka terapija. I, konačno, presječna studija podataka prikupljenih od 2007 do 2009. godine je uspoređivala koštanu dob s kronološkom dobi djeteta, za vrijeme koje je 60% pacijenata bilo na terapiji imunomodulatorima i 20% na biološkoj terapiji. Unatoč novijoj terapiji, ove studije su također pokazale odgodu početka puberteta. Iako je odgoda puberteta blago smanjena upotrebom moderne terapije, podaci pokazuju da i dalje perzistira. (Deboer & Denson 2013)

Vrijeme početka puberteta je bitno za ostvarenje potencijala rasta, zbog pubertetskog zamaha rasta i utjecaja spolnih hormona na zatvaranje epifiznih pukotina, što označuje konačni prestanak rasta. Iako bi teoretski zakašnjeli pubertet mogao time sačuvati potencijal rasta, u praksi to nije tako, pa neki autori pretpostavljaju da Crohnova bolest oslabljuje pubertetski zamah rasta. (Ballinger et al. 2003) Rendgen zapešća se koristi za određivanje koštane dobi i time rezidualnog potencijala rasta. (Walters & Griffiths 2008)

Dobro je poznata povezanost između povećanja tjelesne mase, odnosno količine masnog tkiva i leptina s regulacijom gonadalne funkcije u žena, jer leptin utječe na maturaciju GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) osi, što vodi do vjerojatne poveznice između smanjene količine tjelesne masti i zakašnjelog puberteta. (Ballinger et al. 2003) Pothranjenost korelira s kasnijom pojavom menarhe i spolne maturacije. Uzrok tome je također i taj, što je masno tkivo bogato enzimom aromatazom koja pretvara androgene u estrogene, pa manjak masnog tkiva rezultira manjkom ženskih spolnih hormona. (Gasparetto et al. 2014)

Iako se pothranjenost oduvijek smatrala glavnim uzrokom zakašnjelog puberteta u pedijatrijskih pacijenata oboljelih od kronične upalne bolesti crijeva, pubertet može biti odgođen unatoč njihovom normalnom nutritivnom statusu. (Gerasimidis et al. 2011) Animalni modeli eksperimentalnog kolitisa su pokazali da upala može imati neovisno o pothranjenosti nepovoljan učinak na početak i progresiju puberteta. (Ballinger et al. 2003) In vitro studije su

pokazale da proinflamatorni citokini (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ) mogu utjecati na produkciju spolnih hormona na razini ovarija i testisa. (Terranova & Rice 1997) Citokini također utječu i na proizvodnju hormona u hipofizi, te utječu na gonadotropnu regulaciju i regulaciju luteinizirajućeg hormona (LH). (Kalra et al. 1990)

Spolni hormoni su bitni za stimulaciju sekrecije hormona rasta i posljedično povećanje razine IGF-1 u cirkulaciji, tako da je moguće da su niske razine IGF-1 u krvi samo marker hipogonadizma. No, s obzirom da je pubertetski zamah rasta (uzrokovan spolnim hormonima) ovisan o povećanoj produkciji hormona rasta i IGF-1, moguće je da je usporenje rasta i niža konačna visina posljedica kombiniranog utjecaja upale na pubertet, kao i na GH/IGF-1 os. (Perry et al. 2008; Mason et al. 2011) Također, spolni hormoni su potrebni i za normalnu mineralizaciju kostiju, pa njihov manjak može rezultirati smanjenom mineralnom gustoćom kostiju. (DeBoer & Denson 2013)

Dugoročna kontrola aktivnosti upale i adekvatan unos hranjivih tvari su ključni za normalan tijek puberteta. (Kirschner & Rich 2008) Pubertet se može i inducirati, kako bi bolesnici prolazili pubertet u isto vrijeme kad i njihovi vršnjaci, te se time popravila njihova kvaliteta života. (DeBoer & Denson 2013) Umjetno induciran pubertet uz pomoć transdermalnih preparata 17- $\beta$  estradiola (u djevojaka) ili preparata depo-testosterona (u dječaka) nosi znatan rizik ranog zatvaranja epifiza kostiju, te posljedične niske tjelesne visine. (Kirschner & Rich 2008, Palmert & Dunkel 2012) Postoje epidemiološki podaci da estradiol može imati proinflamatorni učinak i time, teoretski, pogoršati osnovnu bolest. (Deboer & Denson 2013) Valja uzeti u obzir da pretjerano zakašnjeli pubertet može uzrokovati izostanak pubertetskog zamaha rasta i tako također dovesti do niskog konačnog rasta. (Ballinger et al. 2003)

## 5 ZAKLJUČAK

Kronična upalna bolest crijeva se u 20-25% slučajeva dijagnosticira u dječjoj dobi. Prvi simptomi u dječjoj dobi često ne dovode do pravovremene dijagnoze, jer često nisu vezani za gastrointestinalni sustav, već bolest može početi diskretnim usporenjem brzine rasta ili smanjenjem tjelesne mase.

Najvažnija razlika između dijagnoze bolesti u odrasloj dobi i u djece, jest što se u djece prvi simptomi javljaju prije ili za vrijeme puberteta, a samim time i prije pubertetskog zamaha rasta. U tom kritičnom razdoblju razvoja, pojava bolesti uzrokuje usporenje rasta, zakašnjeni pubertet, smanjenu mineralnu gustoću kostiju, deficit brojnih vitamina, mikro i makronutrijenata, što sve vodi smanjenoj konačnoj visini u odrasloj dobi, ali i otežanom psihosocijalnom i emocionalnom razvoju djeteta. Sve su ove manifestacije bolesti međusobno povezane i utječu jedne na druge, slični su im i uzročni mehanizmi, a češće se javljaju u Crohnoj bolesti, nego u ulceroznom kolitisu.

Velik je izazov optimizirati terapiju, kako bismo postigli što bolju kontrolu bolesti uz što duža razdoblja remisije bez relapsa bolesti. Loša kontrola bolesti uzrokuje perzistenciju upale u području probavnog trakta vodi do povećane koncentracije citokina u krvi, gubitka hranjivih tvari kroz oštećenu sluznicu (,a za rast osobito bitnih proteina), malapsorpcije i maldigestije. Uz povećane energetske potrebe organizma, te smanjeni unos hrane zbog anoreksije, ometen je normalan rast i razvoj. Citokini, malnutricija i kortikosteroidi negativno utječu na produkciju spolnih steroidnih hormona u gonadama, posredno smanjujući i njihov učinak na GH/IGH-1 os, kao i izravnim djelovanjem na GH/IGH-1 os. Manjak energije, anemija, manjak mišićne mase i malnutricija vode do smanjenja tjelesne aktivnosti, što osim što još više smanjuje mineralnu gustoću kostiju, smanjuje kvalitetu života bolesnika zbog otežanog obavljanja svakodnevnih aktivnosti, bavljenja sportom i općenito aktivnosti s vršnjacima kroz koje bi trebao zajedno s njima odrasti.

Pubertet u djece oboljele od IBD-ja često nastupa kasnije od vršnjaka, kasnije razvijaju sekundarne spolne karakteristike i niži su od svojih vršnjaka, gdje postoji opasnost od socijalnog neprihvatanja od strane vršnjaka i manjka samopoštovanja. Djeca u pubertetu su posebno osjetljiva na svoj izgled i važno im je biti prihvaćen među vršnjacima, pa im je nužno pravovremeno ponuditi psihološku pomoć i potporu.

Pravovremena dijagnoza, dobra kontrola bolesti i adekvatan unos hranjivih tvari vodi do najboljih rezultata ubrzanja rasta, puberteta, nutritivnog statusa i, konačno, očekivane visine u odrasloj dobi. Naravno, idealno bi bilo održati remisiju bez relapsa, po mogućnosti bez korištenja kortikosteroidne terapije. Studije su pokazale da isključiva enteralna terapija, biološka terapija i kirurgija (kod lokalizirane Crohnove bolesti sa zaostajanjem u rastu) dovode do nadoknade brzine rasta.

Za razliku od odrasle dobi, dječja dob je vrijeme kada djeca rastu i još se trebaju razviti u fizičkom, socijalnom, emocionalnom i intelektualnom smislu. Stoga je, na kraju, glavni cilj optimizacije liječenja u pedijatrijskoj dobi zadržati normalan fizički i psihosocijalni razvoj pacijenta, uz život što sličniji vršnjacima. Multidisciplinarnim pristupom se ovo teško razdoblje pokušava što bezbolnije prebroditi i uvesti u život emocionalno zdravu osobu, sposobnu za daljnji život, koja prihvaća svoju bolest i naučila je s njome živjeti.

19.5. je Međunarodni dan oboljelih od kronične upalne bolesti crijeva. Obilježimo ga i time podignimo svijest o ovim bolestima.

## ZAHVALE

Najveća hvala Marku. Uz tvoju podršku su čak i brojne neprospavane noći zbog fakulteta ostale u lijepom sjećanju.

Hvala mami na dugotrajnim razgovorima i zagrljajima kada mi je bilo najteže.

Hvala dedi i babi za sav novac „da imam za sladoled“ ☺.

Hvala svim mojim prijateljima na strpljivom slušanju, na dugim šetnjama i razgovorima u „gluho“ doba noći, a pogotovo velika hvala što su uvijek bili „tu negdje“.

Hvala svim profesorima, docentima, specijalistima, specijalizantima, doktorima i medicinskim sestrama koji su nam se svih ovih godina trudili prenijeti što više znanja, vještina i savjeta za što uspješniji i sretniji budući život i struku.

Posebna hvala docentici Ireni Senečić-Čala na pomoći oko Diplomskog rada, koji će mi omogućiti da stavim „točku na i“ svojeg 6-ogodišnjeg školovanja.

## Popis literature:

\* <http://emedicine.medscape.com/article/928288-clinical> accessed 8 May 2015

\*\* <http://emedicine.medscape.com/article/930146-clinical> accessed 8 May 2015

\*\*\* <http://emedicine.medscape.com/article/937574-overview> accessed 12 May 2015

\*\*\*\* <http://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/crohns-disease/creating-a-crohns-disease-diet-plan> accessed 12 May 2015

\*\*\*\*\* <http://emedicine.medscape.com/article/931855-followup#showall> accessed 12 May 2015

Akobeng AK, Gardener E (2005) Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. Cochrane Database Syst Rev CD003715

Alos R, Hinojosa J (2008) Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. World J Gastroenterol. 14(36):5532-5539.

Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T (2000) Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. Gut 46:694.

Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR (2003) Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. Pediatr Res 52(2):205-210.

Bechtold S, Alberer M, Arenz T et al. (2010) Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel dis 16:216-225.

Borelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, Russo PM (2006) Polimeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. Clin Gastroenterol Hepatol 4: 744-753.

British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) (2008) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease (IBD) in children in the United Kingdom.



Burbige EJ, Huang SH, Bayless TM (1975) Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescents. *Pediatrics* 55:866-871.

Cobrin GM, Abreu MT (2005) Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* 206: 277-295.

Damjanov I, Jukic S, Nola M (2010) *Patologija Medicinska naklada*

Danzi JT (1988) Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch intern Med* 148: 297-302.

DeBoer MD, Denson LA (2013) Delays in puberty, growth and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Peediatr* 163:17-22.

Denson LA (2012) How does knowledge from translational research impact our clinical care of pediatric inflammatory bowel disease patients? *Curr Gastroenterol Rep* 14:275-281.

D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P (2008) Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 14(3):367-373.

Dubinsky M (2008) Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14(3):413-420.

Fageberg UL, Loof L, Myrdal U (2005) Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40(4):450-455.

Gasparetto M, Guariso G (2014) Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 20(37):13219-13233.

Gasser T, Sheehy A, Molinari L, Largo RH (2000) Sex dimorphism in growth. *Ann Hum Biol* 27:187-197.

Gerasidimis K, Barclay A, Papangelou A, Missiou D, Buchanan E, Tracey C, Tayler R, Russell RK, Edwards CA, McGrogan P (2013) The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis* 19:2411-2422.

Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA (2011) The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet* 24:313-326.

Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, Vittinghoff E (2012) Menarche in pediatric patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 57(11):2975-2981.

Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A (2008) Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 14:839–849.

Heyman MB, Garnett EA, Wojcicki J, Gupta N, Davis C, Cohen SA, Gold BD, Kirschner BS, Baldassano RN, Ferry GD, Winter HS, Kaplan S (2008) Growth hormone treatment for growth failure in pediatric patients with Crohn's disease. *J Pediatr* 153:651-658.

Hill RJ (2014) Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 20(12):3191-3197.

Hommel KA, Denson LA, Baldassano RN (2011) Oral medication adherence and disease severity in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:250-254.

Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A (2005) Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41:416-421.

Hyams JS (1996) Crohn's disease in children. *Pediatr Clin North Am* 43:255-277.

Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS (1991) Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12:439-447.

IBD Working Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (2005) Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis – The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41:1-7.

Kalra PS, Sahu A, Kalra SP (1990) Interleukin-1 inhibits the ovarian steroid-induced luteinizing hormone surge and release of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 126:2145-2152.

Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF (2013) Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci* 58:519.

Kirschner BS, Rich BH (2008) Puberty and pediatric-onset inflammatory bowel disease. Pediatric inflammatory bowel diseases. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Springer 133-139.

Kolaček S (2013) Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica* 67:89-92.

Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, Leleiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros, Evans J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Crandall M, WyllieR, Hyams J(2007) Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr* 5:523-527.

Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, Kruijer M, Moret M, Allende-Richter S, Grand RJ (2010) Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflamm Bowel Dis* 16: 1669–1677.

Lee SS, Kim AY, Yang SK (2009) Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology* 251(3):751-761.

Lemberg DA, Issenman RM, Cawdron R, Green T, Mernagh J, Skehan SJ, Nahmias C, Jacobson K (2005) Positron emission tomography in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm bowel Dis* 11:733-738.

Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS (2011) Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 17:1314-1321.

Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B (1992) Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 33(6):779-782.

- Lu Y, Bousvaros A (2014) Immunizations in children with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gastroenterology & Hepatology* 10: 355-363.
- Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA (2013) Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56:449-458.
- Malik S, Ahmed SF, Wilson ML, Shah N, Loganathan S, Naik S, Bourke B, Thomas A, Akobeng AK, Fagbemi A, Wilson DC, Russell RK (2012) The effects of anti-TNF- $\alpha$  treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 6(3):337-344.
- Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN (2003) Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin N Am* 32:967-995
- Mardešić D (2003) Rast i razvoj. *Pedijatrija. Školska knjiga* 25-45.
- Mason A, Malik S, Russell RK, Bishop J, McGrogan P, Ahmed SF (2011) Impact of inflammatory bowel disease on pubertal growth. *Horm Res Pediatr* 76:293-299.
- McMillan DC, Sattar N, Talwar D, O'Reilly DS, McArdle CS (2000) Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer. *Nutrition* 16:425-428.
- Oh SH, Kim KM (2014) Current issues of pediatric inflammatory bowel disease in Korea. *Korean J Pediatr* 57(11):465-471.
- Oliva MM, Lake AM. (1996) Nutritional considerations and management of the child with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 12:151.
- Paerregaard A, Urne FU (2005) Anthropometry at the time of diagnosis in Danish children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatrica* 94:1682-1683.
- Palčevski G, Knez R, Peršić M, Vuković D (2010) Psihosocijalni aspekti kronične upalne bolesti crijeva u djece i adolescenata. *Medicina fluminensis* 46:325-331.
- Palmert MR, Dunkel L (2012) Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 366:443-453.

Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C (2011) A clinical report on skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53(1):11-25.

Pawlowska K, Iwanczak B (2014) Somatic development disorders of children with non specific inflammatory bowel diseases. *Dev period med* 8(3):323-330.

Perry RJ, Farquharson C, Ahmed SF (2008) The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:4-15.

Ploeger HE, Takken T, Wilk B, Issenman R, Sears R, Suri S, Timmons BW (2011) Exercise capacity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 5:814-819.

Robb BW, Gang GI, Hershko DD (2003) Restorative proctocolectomy with ileal pouch – anal anastomosis in very young patients with refractory ulcerative colitis. *J Pediatr Surg* 38:863-867.

Rocha R, Sanatana GO, Almeida N, Lyra AC (2009) Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr* 5:676-679.

Ross SC, Strachan J, Russell RK, Wilson SL (2011) Psychosocial functioning and health-related quality of life in paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53(5):480-488.

Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H (2010) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom 50:1-13.

Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, Idestrom M, Croft NM, Savage MO, Ballinger AB, Sanderson IR (2005) Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci* 120:13260-13265.

Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR (2006) Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics* 118:124–129.

Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS (2000) Growth, body composition and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31:33-40.

Shamir R (2009) Nutritional aspects in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48:86-88.

Shen B (2008) Managing medical complications and recurrence after surgery for Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 10(6):606-611.

Steiner SJ, Noe JD, Denne SC (2011) Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease. *Pediatr Res* 70:484-488.

Sylvester FA, Davis PM, Wyzga N, Hyams JS, Lerer T (2006) Are activated T cells regulators of bone metabolism in children with Crohn's disease? *J Pediatr* 4: 461-466.

Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA (2002) Effects of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *Bone Miner Res* 4:695-702.

Terranova PF, Rice VM (1997) Review: cytokine involvement in ovarian processes. *Am J Reprod Immunol* 37:50-63.

Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J (2009) Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis* 15:1218-1223.

Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Pærrregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM (2012) Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(3):340-361.

Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC (2008) Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 135:1114-1122.

Vasseur F, Gower-Rosseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomes JL, Cartot A, Colombel JF, Truck D (2010) Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 8:1893-1900.

Walters TD, Griffiths AM (2008) Growth impairment in pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatric inflammatory bowel diseases* . Springer, New York 103-108.

Werkstetter KJ, Pozza SB, Filipiak-Pittroff B et al.(2011) Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 106:988-989.

Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, Beattie RM (2011) Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 1:112-115.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.5.1991. godine u Zagrebu.

Školovanje sam započela 1997. godine, pohađajući Osnovnu školu Stjepana Kefelje u Kutini, te 2 godine kasnije, paralelno i Osnovnu glazbenu školu Borisa Papandopula u Kutini – smjer glasovir. U slobodno vrijeme sam plesala u KUD-u Ilova u Ilovi.

2005. godine sam upisala prirodoslovno-matematičku gimnaziju Srednje škole Tina Ujevića u Kutini, te ju četiri godine kasnije završila s najvišim ocjenama i time bila oslobođena mature.

2009. godine sam počela visoko obrazovanje na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Na drugoj godini fakulteta sam bila demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Od druge godine fakulteta član sam Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta „Lege Artis“, kada je on i bio osnovana, te s kojim često nastupamo, a time predstavljamo i naš Fakultet, na temelju čega sam bila jedna od dobitnika Posebne rektorove nagrade 2013. godine.

Na trećoj i četvrtoj godini sam pisala tekstove za „Medicinar“, glasnik studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

2013. godine sam bila sudionik bilateralne zamjene studenata na jednomjesečnoj ljetnoj kliničkoj stručnoj praksi u Moskvi, u sklopu Sveučilišta Pirogov u Moskvi.

2014. godine sam bila aktivni sudionik CROSS-a s plakatom o prikazu pacijentice s hereditarnim angioedemom.