

# Predikcija uspješnosti liječenja Crohnove bolesti temeljem "Pedijatrijskog indeksa aktivnosti Crohnove bolesti" u fenotipski različitim prezentacijama bolesti

---

**Bilić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:324150>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ivana Bilić**

**Predikcija uspješnosti liječenja Crohnove bolesti  
temeljem „Pedijatrijskog indeksa aktivnosti  
Crohnove bolesti“ u fenotipski različitim  
prezentacijama bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, pod vodstvom prof. dr. sc. Jurice Vukovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Jurica Vuković

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu**

CB - Crohnova bolest

IBD – upalne bolesti crijeva (eng. Inflammatory Bowel Diseases)

PCDAI – pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (eng. Pediatric Crohn Disease Activity Indeks)

UC – ulcerozni kolitis (eng. Ulcerosous colitis)

TNF – faktor nekroze tumora (eng. Tumor necrosis factor)

IBS – sindrom iritabilnog crijeva (eng. irritable bowel syndrome)

ANCA - Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody

5-ASA - 5-aminosalicilna kiselina(mesalazin)

ESPGHAN – Europska udruga za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (eng. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)

MRE- enterografija magnetskom rezonancom (eng. Magnetic resonance enterography)

VCE- endoskopija videokapsulom (eng. Video capsule endoscopy)

EEN- isključiva enteralna prehrana (eng. Exclusive enteral nutrition)

# Sadržaj

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
3.1. Epidemiologija.....	7
3.2. Etiologija.....	8
3.3. Patološke promjene.....	9
3.4. Klinička slika.....	9
3.5. Diferencijalna dijagnoza.....	12
3.6. Dijagnoza.....	13
3.7. Liječenje.....	15
3.7.1. Uloga isključive enteralne prehrane.....	16
3.7.2. Kirurško liječenje.....	17
3.8. Fenotip i klasifikacija Crohnove bolesti.....	17
3.9. Pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti.....	19
4. CILJ RADA.....	24
5. ISPITANICI I METODE.....	25
6. REZULTATI.....	26
6.1 Usporedba ispitanika prema spolu.....	27
6.2 Usporedba bolesnika s izrazito ranim i kasnijim početkom Crohnove bolesti.....	29
6.3 Usporedba bolesnika s blagim i umjereno do teškim oblikom bolesti prema PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze.....	30
7. RASPRAVA.....	32
8. ZAKLJUČAK.....	36
9. ZAHVALE.....	37
10. LITERATURA.....	39
11. ŽIVOTOPIS.....	46

## **SAŽETAK**

### **Predikcija uspješnosti liječenja Crohnove bolesti temeljem „Pedijatrijskog indeksa aktivnosti Crohnove bolesti“ u fenotipski različitim prezentacijama bolesti**

Ivana Bilić

**UVOD:** Pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) jedna je od neinvazivnih metoda praćenja učinka liječenja Crohnove bolesti (CB) u pedijatrijskoj populaciji.

**CILJ:** Cilj je ovog diplomskog rada usporediti vrijednost PCDAI-ja, fenotip i težinu bolesti u muških i ženskih bolesnika, utvrditi postoje li razlike u kliničkoj slici između bolesnika s ranijim i kasnijim početkom bolesti, te ispitati koliko dobro vrijednost PCDAI-ja odražava upalnu aktivnost sluznice crijeva.

**METODE:** U ovo retrospektivno kohortno istraživanje uključeni su bolesnici s Crohnom bolesti koji su se liječili u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. siječnja 2023. godine. Podaci su prikupljeni na osnovi elektroničkih podataka BIS-a (Bolničkog informacijskog sustava).

**REZULTATI:** Od ukupno analizirana 44 bolesnika, 30 (68.2%) je bilo muškog, a 14 (31.8%) ženskog spola. Većina bolesnika se u trenutku postavljanja dijagnoze prezentirala upalnim fenotipom (37 - 84.1%) i blagim oblikom bolesti (31 bolesnik -70.5%). Usporedbom bolesnika po spolu nije bilo značajne razlike u dobi pojave prvog simptoma, učestalosti izuzetno ranog i kasnijeg početka bolesti, kao niti u učestalosti različitih fenotipova CB-a. Kod bolesnika s ranim, ali i u onih s kasnijim početkom bolesti najčešći fenotip CB-a je bio upalni. PCDAI se nije razlikovao u ove dvije skupine ispitanika ( $p=0.489$ ). Između bolesnika s blagim i onih s težim oblikom bolesti prema vrijednosti PCDAI-a nije utvrđena fenotipska raznorodnost ( $p=0.181$ ), najčešći oblik u obe skupine je bio upalni.

**ZAKLJUČAK:** Spol i dob kad je bolest počela ne utječu na fenotip i težinu Crohnove bolesti. Vrijednost PCDAI-a se ne podudara najbolje sa upalnim stanjem sluznice crijeva te zbog toga nije pouzdan alat za praćenje uspjeha liječenja CB-a.

**Ključne riječi:** PCDAI, Crohnova bolest, fenotip

## 1. SUMMARY

### **Crohn's disease and Pediatric Crohn's Disease Activity Index, treatment outcomes in different phenotype presentations**

Ivana Bilić

**INTRODUCTION:** The Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) is one of a non-invasive methods for monitoring the effect of Crohn's disease treatment in the pediatric population.

**AIM:** The aim of this paper is to compare the value of PCDAI, the phenotype and severity of the disease between male and female patients, to determine whether there are differences in the clinical picture between patients with earlier and later onset of the disease, and to examine how well the value of PCDAI reflects the inflammatory activity of the intestinal mucosa.

**METHODS:** This retrospective cohort study included patients with Crohn's disease who were treated at the Zagreb Clinical Hospital Center in the Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition in the period from January 1, 2011 to January 1, 2023. BIS (Hospital Information System) was reviewed as source of data.

**RESULTS:** 44 patients were analyzed, of which 30 (68.2%) were male and 14 (31.8%) were female. At the time of diagnosis, the majority of patients presented with an inflammatory phenotype (37 patients/ 84.1%) and a mild form of the disease (31 patients /70.5%). By comparing patients by gender, no statistically significant difference was found according the age of onset of the first symptom, the frequency of early and later onset of the disease, nor the frequency of different CB phenotypes. In patients with early and also in those with a later onset of the disease, the most common phenotype of CB was inflammatory, and no statistically significant difference was found in the PCDAI value between these two groups of subjects ( $p=0.489$ ). According to the PCDAI value, no statistically significant difference in phenotype was found between patients with a mild and those with a more severe form of the disease ( $p=0.181$ ) - the most common form in both groups was inflammatory.

**CONCLUSION:** Gender and time of disease onset do not influence the phenotype and severity of Crohn's disease. The value of PCDAI does not correspond well with the inflammatory state of the intestinal mucosa and therefore is not a reliable tool for monitoring the outcome of CB treatment.

**KEY WORDS:** PCDAI, Crohn's disease, phenotype

### **3. UVOD**

Crohnova bolest (CB) je kronična, imunološki posredovana bolest gastrointestinalnog trakta. Zajedno s ulceroznim kolitisom (UC) i neklasificiranom upalnom bolesti crijeva pripada skupini idiopatskih upalnih bolesti crijeva (IBD).

Karakteristike Crohnove bolesti su ulceracija sluznice i diskontinuirana, transmuralna upala koja se može pojaviti bilo gdje duž gastrointestinalnog trakta, od usne šupljine do anusa ,ali najčešće zahvaća distalni dio tankog crijeva (terminalni ileum) (1).

#### **3.1. Epidemiologija**

Tijekom posljednja dva desetljeća došlo je do značajnog porasta incidencije i prevalencije IBD-a pa je bolest poprimila globalne razmjere(2). Porast incidencije odvija se pretežito na račun CB-a, dok se učestalost UC-a u posljednjem desetljeću više ne povećava (3). CB je učestalija u razvijenim zemljama i urbanim područjima. Bolest je češća u bijelaca nego u pripadnika drugih rasa i Židova (2).

CB se u 25% bolesnika javlja u djetinjstvu ili adolescenciji, ali se može pojaviti bilo kada tijekom života. Pojavnost CB-i pokazuje bimodalnu distribuciju. Najčešće se javlja u dobi između 15 i 30 godina te 40 do 60 godina. Brojna su istraživanja o incidenciji CB ovisno o spolu. Čini se da u pedijatrijskoj populaciji postoji nešto veća učestalost u dječaka, da bi nakon puberteta udio djevojčica rastao, pa je u odrasloj dobi više žena nego muškaraca sa CB-om (4–8) .

S obzirom na dob u kojem se bolest pojavila prvi puta, postoji podjela na bolesnike s ranim početkom bolesti kod kojih je bolest nastupila prije 5. godine, i one s kasnijim početkom u kojih je bolest nastupila u dobi 6 -17godina (9,10).

U Hrvatskoj je 2021.godine IBD dijagnosticirana u 51 bolesnika u dobi do navršene 18. godine. CB je dijagnosticirana u 19 ispitanika (37,3%). Najviše oboljelih je bilo u dobnoj skupini od 15 do 18 godina (57,9%) uz malo veće učešće dječaka (52,6%), nego djevojčica (47,4%) (11).



### 3.2. Etiologija

Etiologija nastanka CB je složena i do danas nepotpuno razjašnjena. Najšire prihvaćena hipoteza tvrdi da CB nastaje interakcijom genetski disponiranog organizma s egzogenim faktorima uz „prenaglašeni“ upalni odgovor sluznice crijeva. Sama genetska sklonost nije dovoljna za nastanak bolesti. Potrebni su čimbenici iz okoliša koji pokreću različite submehanizme koji naposljetku dovode do upale i nastanka Crohnove bolesti (12).

Pozitivna obiteljska anamneza značajno je češća u djece s ranim nastupom bolesti što se tumači kraćom izloženosti okolišnim okidačima. Otprilike 12% bolesnika s CB-om ima obiteljsku povijest IBD-a. Rizik za nastanak bolesti je 8 puta veći ukoliko osoba ima srodnika koji boluje od CB u prvom koljenu (13).

Otkriveno je više od 163 gena koji su povezani sa nastankom IBD-a (14), no bez utemeljene uzročno-posljedične veze. Genetska predispozicija je očito bitan, no daleko od toga da je jedini ili najvažniji čimbenik za razvoj bolesti. Istraživanja na blizancima su pokazala da nasljedni faktori samostalno imaju malu ulogu u patogenezi IBD-a (16%-36% učestalost u monozigotnih i 4% u dizigotnih blizanaca) te dokazala da faktori okoliša imaju veći utjecaj na CB (15).

Brojni su vanjski čimbenici za koje se nalazi da imaju potencijalnu ulogu u nastanku bolesti. Neobična je dihotomija vezana uz pušenje. Ono je u odrasloj dobi protektivno čimbenik protiv nastanka UC-a, ali ne i za CB (16). Djeca izložena pasivnom pušenju u djetinjstvu imaju povećani rizik za razvoj CB-a (17). Neki nalaze da pušenje utječe na lokaciju i prognozu CBa; ileum je najčešća lokacija kod pušača, a skloniji su i nastanku komplikacija bolesti (18). Dojenje ima zaštitnu ulogu (19), to veću ukoliko je dijete dojeno više od 12 mjeseci. Rođenje putem carskog reza i upotreba antibiotika nakon rođenja su rizični faktori (20). Vitamin D je bitan za funkciju protuupalnih molekula. S obzirom da je incidencija CB veća u sjevernim, slabije osunčanim područjima nekih država, manjak vitamina D može imati potencijalnu ulogu u razvoju bolesti (21).

Crijevni mikrobiom se razvija u prvim danima života, a da bi sazrio u potpunosti potrebno je izloženost djeteta mikroorganizmima. Zbog toga je bitno kojim okolišnim čimbenicima su djeca bila izložena u najranijoj dobi. Danas je popularna tzv. „hygiene hypothesis“, odnosno pretpostavka da reducirano izlaganje raznovrsnim mikroorganizmima iz okoliša implicira nedostatan sazrijevanje imunološkog sustava djeteta. Nedvojbeno je činjenica da se pojava i porast incidencije IBD-a u razvijenim i zemljama u razvoju događa nakon poboljšanja higijenskih uvjeta tijekom 20. stoljeća. Hipoteza pretpostavlja da kada takvo „neizloženo“

dijete kasnije u životu dođe u kontakt s patogenim mikroorganizmom, njegov organizam pokrene neodgovarajući imunološki odgovor koji može dovesti do abnormalnog ili neučinkovitog upalnog procesa (22).

U kasnijoj životnoj dobi više se ističe važnost prehrane. Namirnice siromašne dijetalnim vlaknima, bogate rafiniranim šećerom i omega 6 zasićenim mastima djeluju proupalno (23).

Točan mehanizam na koji nabrojani čimbenici dovode do nastanka CB još se ne zna, ali pretpostavlja se da utječu na integritet crijevne sluznice, potiču nesvrshodan imunološki odgovor i uzrokuju promjene u crijevnoj mikrobioti (24).

### **3.3. Patološke promjene**

Upala u CB je transmuralna (zahvaća cijelu debljinu stijenke crijeva), a upalne promjene se mogu naći duž cijelog GI trakta - od usta do perianalnog područja, iako najčešće zahvaća terminalni ileum i desni kolon. Upalne promjene ne zahvaćaju crijevo u kontinuitetu već diskontinuirano te se izmjenjuju područja zdrave i promijenjene sluznice – tzv. preskakujuće lezije (eng. skip lesions). Početna lezija je aftozni ulkus okružen sluznicom normalnog izgleda. Spajanjem manjih ulkusa nastaju veće i dublje linearne ulceracije iznad kojih se uzdižu rubovi sluznice što dovodi do karakterističnog zrnatog izgleda sluznice poput kaldrme. Cijeljenjem ulkusa ostaju ožiljci (25).

Napredovanjem bolesti stijenka crijeva zadebljava, a lumen se sužava. Upala dovodi do nastanka nekazeoznih granuloma koji zahvaćaju sve slojeve stijenke crijeva. Granulomi se sastoje od nakupina makrofaga i divovskih stanica. Formiranje granuloma je često kod Crohnove bolesti, ali njihov izostanak ne isključuje dijagnozu (26). Patološki znak kroničnosti bolesti je metaplazija Panethovih stanica (27). Upalni proces može biti ograničen na stijenku crijeva što u dužem periodu može dovesti do stvaranja ožiljaka s posljedičnim suženjem (striktura) ili se upala može širiti kroz stijenku crijeva stvarajući fistule (25).

### **3.4. Klinička slika**

Simptomi CB-a su heterogeni i ovise o lokaciji i eventualnim komplikacijama bolesti. Trijas simptoma (bol u donjem desnom kvadrantu trbuha, kronični proljev i gubitak na tjelesnoj težini) javlja se u samo 25% slučajeva (28). Ponekad je zaostatak u rastu i spolnom razvoju jedini simptom bolesti i prethodi pojavi GI simptoma. Uzroci zaostajanja u razvoju su: nedovoljan kalorijski unos, smanjena apsorpcija hranjivih tvari, učinak kronične upale na metabolizam kosti i apetit. Primarna ili sekundarna amenoreja i odgođen početak puberteta su čest nalaz.

Simptomi CB-a se očituju na svim organskim sustavima.

U ustima je čest nalaz afti, malih bolnih ulceracija sluznice (29). Postprandijalna bol koja se javlja u donjem desnom kvadrantu trbuha često je početni simptom bolesti. Uz bol se može javljati i nadutost, distenzija trbuha i flatulencija. Proljev može, ali ne mora biti krvav i gotovo u pravilu će imati primjese sluzi. Konzistencija stolice ovisi o dijelu crijeva koji je zahvaćen. Ukoliko je zahvaćen ileum stolice su uglavnom vodenaste, velikog volumena, dok su kod zahvaćenosti kolona oskudnije, manjeg volumena, ali učestalije (30). Bol i svrbež u analnoj regiji mogu biti simptomi upale anusa ili razvoja komplikacija kao što su analne fisure, fistule ili apscesi (31).

Kod pacijenata kod kojih je zahvaćen ileum postoji povećan rizik od nastanka žučnih kamenaca. Oni nastaju zbog smanjene resorpcije žučne kiseline u ileumu koji je upalno promijenjen. Neapsorbirana žuč se izlučuje stolicom. U žučnom mjehuru se povećava omjer kolesterol /žuč, što rezultira povećanim rizikom od žučnih kamenaca (32). CB je povezana i sa primarnim sklerozirajućim kolangitisom, cirozom jetre te nealkoholnom masnom jetrom.

Pankreatitis nastaje uglavnom kao nuspojava korištenja lijekova (sulfasalazin, 6-merkaptopurin i azatioprin) (33).

Bolesnici s CB-om su skloni nefrolitijazi koja nastaje zbog kamenaca koji sadrže mokraćnu kiselinu ili kalcijev oksalat. Čimbenici rizika su: duljina resekcije tankog crijeva, trajanje bolesti, dob i povijest bubrežnih kamenaca te nefrotoksični lijekovi (ciklosporin, sulfasalazin i 5-ASA) (33).

Napredovanjem bolesti nerijetko nastaju intestinalne komplikacije CB-a: strikture, fistule i intraabdominalni apscesi. Striktore uzrokuju bol u abdomenu, nadutost i grčeve. Enteroenteralne ili enterokolične fistule uglavnom su oligosimptomatične, ali doprinose malapsorpciji. Enterovezikalne fistule (između crijeva i mokraćnog mjehura) se očituju znakovima urinarne infekcije, pneumaturijom ili fekalurijom. Enterovaginalne fistule uzrokuju fekulentni vaginalni iscjedak ili prolazak zraka kroz vaginu. Simptomi enterokutane fistule (između crijeva i kože) uključuju curenje crijevnog sadržaja kroz kožu što može u ekstremnim situacijama dovesti do dehidracije, pothranjenosti i elektrokemijskog disbalansa (34).

Izvanintestinalne manifestacije koje zahvaćaju kožu, zglobove i oči javljaju se u 6%-23% pacijenata (28). Artritis je najčešća izvancrijevna manifestacija CB-a. Artropatije povezane s CB pripadaju skupini seronegativnih artropatija. Na temelju zahvaćenosti zglobova i simptoma

razlikuju se dva različita tipa artritisa. Tip 1 je akutni artritis koji zahvaća veće nosive zglobove kao što su koljeno (najčešće), kukovi, ramena, zapešća ili laktovi te je zahvaćeni broj zglobova manji od pet. Ovaj tip artritisa je samoograničavajući (traje manje od 10 tjedana) bez trajnog oštećenja zglobova i poboljšava se liječenjem bolesti. Tip 2 zahvaća više od pet zglobova, ima simetričnu distribuciju i pretežno zahvaća gornje udove (male zglobove šake). Kroničan je, simptomi traju mjesecima ili godinama, neovisno o aktivnosti bolesti. Simptomi artritisa uključuju bolne, tople, natečene, ukočene zglobove i gubitak pokretljivosti ili funkcije zglobova (33).

Prednji uveitis i episkleritis su najčešće očne manifestacije CB-a. Pacijenti se žale na bol u očima, zamagljen vid, fotofobiju i glavobolju (33).

Na koži se pojavljuje nodozni eritem kojeg karakteriziraju uzdignuti, osjetljivi, crveni ili ljubičasti potkožni čvorovi promjera 1–5 cm. Obično zahvaća ekstenzornu površinu ekstremiteta, osobito prednja tibijalna područja, i uglavnom se javlja u vrijeme relapsa CB-a. Pyoderma gangrenosum je rjeđi kožni problem, javlja se u manje od 2% bolesnika. Počinje pojavom pustule koja ubrzo postaje udubljeni ulkus s ljubičastim rubovima (33).

Upalni citokini, manjak vitamina D i kalcija te upotreba steroida slabe kosti koje postaju krhke i sklone prijelomu (35).

Prevalencija anemije u pedijatrijskoj CB-i kreće se u rasponu od 41-88%, a rezultat je manjka željeza, folne kiseline, vitamina B12 ili je riječ o anemiji kronične bolesti. Sideropenična anemija je najčešća. Negativna ravnoteža željeza u organizmu nastaje zbog prekomjernog gubitka željeza krvarenjem iz probavnog trakta, pojačanog ljuštenja epitela, smanjenog unosa hranom i oštećenom apsorpcijom željeza. Manjak vitamina B12 dovodi do megaloblastične anemije, a nastaje jer CB najčešće zahvaća terminalni ileum gdje se apsorbira kompleks vitamina B12 i intrinzičnog faktora (36).

Od sustavnih simptoma se pojavljuje vrućica, gubitak na težini i zaostajanje u rastu i razvoju. Vrućica treba uvijek pobuditi sumnju na septičke komplikacije. Gubitak na težini nastaje zbog smanjenog uzimanja hrane zbog straha od postprandijalnih bolova te malapsorpcije hranjivih tvari (30).

### 3.5. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza CB-a u djece je iznimno široka. Kao rezultat toga, konačna dijagnoza se često postavlja kasno jer što povećava rizik od komplikacija bolesti i potrebe za kirurškom intervencijom (37).

Detaljan prikaz cjelokupne diferencijalne dijagnoze (38) nalazi se u tablici 1.

**Tablica 1.** Prikaz diferencijalne dijagnoze kroničnih upalnih bolesti crijeva (prema: Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. 2017)

Infektivni	C. difficile Salmonella Shigella Campylobacter Yersinia Giardia Cryptosporidium Enterovirusi Druge bakterijske, virusne ili parazitarne infekcije
Upalni	Apendicitis Celijakija Mikroskopski kolitis
Malapsorpcijski	Intolerancija glukoze Intolerancija fruktoze Bakterijsko prerastanje tankog crijeva
Alergijski/imunološki	Eozinofilni probavni poremećaji Enterokolitis uzrokovan proteinima iz hrane Primarna imunodeficijencija Stečena imunodeficijencija Autoimuna enteropatija

Reumatološki	Henoch-Schonlein purpura Bechetova bolest Sarkoidoza Sistemski eritematozni lupus
Ostali	sindrom iritabilnog kolona Poremećaji hranjenja Zloupotreba laksativa Radijacijski enteritis Ishemija

### 3.6. Dijagnoza

ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), je 2005. godine utvrdio tzv. Porto kriterije za dijagnozu IBD-a u djece. Prema tim kriterijima svoj djeci sa sumnjom na IBD mora se učiniti gornja i donja endoskopija, a u slučaju Crohnove bolesti ili ukoliko dijagnoza nije sigurna, i RTG pasaža tankog crijeva. Razvoj novih tehnika poput MR enterografije (MRE) i kapsularne endoskopije (VCE) te probirnih metoda (kalprotektin u stolici) doveo je do revizije ovih kriterija 2014.godine (28). Dijagnoza CB-a uključuje kombinaciju anamneze, kliničkog pregleda, laboratorijskih nalaza i slikovnog pregleda tankog crijeva, a konačna dijagnoza se postavlja na temelju gornje i donje endoskopije (ezogafogastroduodenoskopije i ileokolonoskopije) sa biopsijom.

Detaljnou anamnezom je potrebno saznati kad su se pojavili simptomi i koji su, da li je bolesnik nedavno putovao, ima li intoleranciju na hranu, koje je lijekove nedavno uzimao (uključujući antibiotike i nesteroidne protuupalne lijekove) te da li u anamnezi ima povijest apendektomije. Posebnu pozornost treba obratiti na dokazane čimbenike rizika uključujući pušenje, obiteljsku povijest i nedavni infektivni gastroenteritis. Detaljan klinički pregled uključuje pregled kože, palpaciju abdomena zbog eventualnog postojanja palpabilnih masa, pregled perianalne regije i digitorektalni pregled te mjerenje indeksa tjelesne mase. Prvi znak zaostajanja u razvoju je smanjena brzina rasta u visinu. Djeca sa CB-om su pothranjena, blijeda, bez energije i slabog apetita (39).

Prije endoskopije je potrebno isključiti crijevne infekcije te napraviti mikrobiološku obradu stolice na bakterije (uključujući i *Clostridium difficile*), viruse i parazite. Potrebno je naglasiti da pozitivan nalaz ne isključuje dijagnozu CB jer prva epizoda bolesti može biti potaknuta upravo crijevnom infekcijom (28).

Krvna slika može pokazivati anemiju, hipoalbuminemiju, leukocitozu, trombocitozu i povišene upalne markere (CRP i SE) koji koreliraju s aktivnošću CB-a. Normalna krvna slika ne isključuje dijagnozu CB jer su istraživanja pokazala da 21% djece sa blagim oblikom CB ima normalne vrijednosti hemoglobina, CRP-a, SE i trombocita (40).

Određivanje fekalnog kalprotektina je neinvazivni test koji omogućava razlikovanje funkcionalnih crijevnih smetnji (npr. iritablina kolon, IBS) od organskih - upalnih bolesti crijeva (IBD). Njegova koncentracija u stolici dobro korelira s aktivnošću upale. Normalne vrijednosti su 40-100 µg/g. Vrijednost ispod 40 µg/g ukazuje na IBS, dok vrijednost iznad 100 µg/g upućuje na upalu u crijevima, no ne razlikuje uzroke upale (IBD ili infekcija), vrstu IBD-a (CB ili UC) niti lokaciju upale (tanko vs debelo crijevo) (28). Njegova osjetljivost u dječjoj populaciji iznosi visokih 98%, no s obzirom da je povišen i u drugim crijevnim bolestima, poput celijakije ili alergijske enteropatije, specifičnost mu je niža i iznosi 68% (41). Kod osoba s dokazanom upalnom bolesti crijeva koristi se za praćenje aktivnosti bolesti, predviđanje odgovora na terapiju i otkrivanje relapsa.

Serološke pretrage su dodatan alat za dijagnozu bolesti. U 60-70% pacijenata se mogu pronaći povišene razine ANCA protutijela, no imaju nisku specifičnost i osjetljivost (28).

Ultrazvučni pregled (UZV) abdomena je neinvazivna, jeftina i vrlo dostupna metoda za probir bolesnika. Ima veću osjetljivost za prikaz dijelova terminalnog ileuma u odnosu na promjene u kolonu i proksimalnim dijelovima tankog crijeva te treba biti nadopunjen osjetljivijim slikovnim metodama (34).

Konačna dijagnoza CB-a se postavlja na temelju endoskopskog i patohistološkog nalaza. Endoskopske pretrage koje se izvode su gornja (ezofagogastroduodenoskopija) i donja (kolonoskopija s ileoskopijom) endoskopija s biopsijom. Za pouzdanu dijagnozu CB-a je potrebno uzeti multiple biopsije sa 5 mjesta duž debelog crijeva (uključujući i rektum) i jednu u ileumu. Preporuka je da se sa svakog od ovih područja uzmu barem 2 uzroka (28).

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je slikovnim metodama dobiti uvid o proširenosti bolesti i utvrditi prisutnost eventualnih komplikacija. Metoda izbora u slikovnoj dijagnostici

CB-a kod djece je MR enterografija (MRE). Ima prednost pred CTom zbog izostanka zračenja. Dobro prikazuje upalne promjene u stijenci crijeva, proširenost i komplikacije bolesti (fistule, apcese i stenoze). Ukoliko se MRE ne može izvesti ili ne pokazuje upalne promjene, a postoji velika sumnja na CB, najbolja alternativa je endoskopija videokapsulom (VCE). VCE omogućava vizualizaciju cijelog tankog crijeva i može otkriti lezije na sluznici sa većom osjetljivošću nego MRE. Nedostaci ove dijagnostičke metode su: ne može detektirati komplikacije bolesti te je kontraindicirana ukoliko postoje strikture (34).

### **3.7. Liječenje**

Svake godine se otkrije mnogo novih lijekova, medicina i znanost napreduju iz dana u dan, no unatoč tome još ne postoji lijek koji bi u potpunosti izliječio CB. Ciljevi liječenja CB-a su olakšanje simptoma, prevencija komplikacija bolesti i relapsa, minimizacija upotrebe steroida te postizanje dugotrajne remisije. Danas se teži postizanju endoskopskog cijeljenja sluznice jer su istraživanja pokazala da je ono povezano s boljim ishodima bolesti. Cijeljenje sluznice i odgovor na indukcijsku terapiju može se pratiti invazivnim (endoskopija) i neinvazivnim metodama (vrijednost fekalnog kalprotektina, MR, UZV, i PCDAI). U dječjoj dobi se prednost daje neinvazivnim testovima.

Svako dijete je individua za sebe sa svojim karakteristikama i svojom bolesti te mu se sukladno tomu treba prilagoditi terapija. Plan liječenja ovisi o čimbenicima kao što su dob, lokalizacija bolesti, ponašanje bolesti, prisutnost zastoja u rastu, potencijalne nuspojave lijekova i kvaliteta života. Ključno je identificirati pacijente koje imaju veliki rizik za razvoj komplikacija bolesti jer je u tom slučaju potrebna brža intervencija. Neki od prediktora lošijeg ishoda su nepovoljni fenotipovi bolesti (B2 - strikturirajuća bolest, B3 - prodorna bolest, p - perianalna zahvaćenost] i izostanak odgovora na indukcijsku terapiju (42).

Izbor indukcijske terapije ovisi o lokalizaciji i proširenosti bolesti. U bolesnika kod kojih je CB ograničena na crijevo, prvi izbor je EEN, isključiva enteralna prehrana (eng. Exclusive Enteral Nutrition). Ukoliko se EEN pokaže neučinkovitim ili se jave nuspojave, daju se sistemski kortikosteroidi (42). Obje opcije imaju slične rezultate u postizanju remisije, no EEN dovodi do boljeg cijeljenja sluznice (43). Ukoliko pacijent ima visoki rizik za nastanak komplikacija bolesti, ozbiljan zastoj u rastu ili ne postiže kliničku [PCDAI <10] i biokemijsku remisiju [fekalni kalprotektin <250 µg/g] nakon indukcije s EENom/kortikosteroidima, potrebno je liječenje započeti sa anti-TNF lijekovima (infliksimab, adalimumab). U rijetkim slučajevima, moguća je i upotreba talidomida za izazivanje remisije. On je rezerviran za



bolesnike koji ne podnose parenteralnu terapiju ili kod kojih je utvrđena rezistencija na više bioloških lijekova. Nakon indukcije remisije, terapijom održavanja se sprečava relaps. Lijekovi koji se koriste za održavanje remisije su: metotreksat, tiopurini i biološka terapija. Za pacijente koje ne odgovore na standardnu biološku terapiju, iduća terapijska opcija je primjena ustekinumaba ili vedolizumaba. Kirurški zahvat je rezerviran za komplikacije bolesti. Nakon kirurške resekcije, potrebno je raditi kontrolne endoskopije 6-12 mjeseci nakon zahvata. Za bolesnike koji imaju visoki rizik od recidiva preporučuje se postoperativna primjena anti-TNF lijekova (44).

### **3.7.1. Uloga isključive enteralne prehrane**

EEN je prvi odabir za indukciju remisije kod djece. Nema nuspojave koje prati primjena steroida (45), a neka istraživanja su pokazala i značajno bolje cijeljenje sluznice s EEN-om u usporedbi sa steroidima (44). EEN je inicijalna terapijska opcija CB (46), ali može biti i način liječenja relapsa.

EEN podrazumijeva isključivo unošenje enteralnog pripravka peroralno ili nazogastričnom sondom u trajanju 6-8 tjedana. Tijekom tog razdoblja, bolesnik ne smije uzimati nikakve druge namirnice osim vode i lijekova. EEN pripravci mogu biti cjeloviti proteini (polimerički), modificirani proteini (elementarni/semielementarni) i specifični za bolest. Polimeričke formule sadržavaju cjelovite, nerazgrađene bjelančevine, dok su te bjelančevine u elementarnim pripravcima potpuno razgrađene. Zbog boljeg okusa i prihvatljivije cijene, ukoliko pacijent ima normalne probavne i apsorpcijske sposobnosti, s obzirom da obe formule imaju istu učinkovitost, prednost se daje polimeričkom enteralnom pripravku. Način na koji enteralna prehrana djeluje nije objašnjen, ali smatra se da osigurava "odmor" crijevima, mijenja crijevni mikrobiom i izravnim djelovanjem na enterocite smanjuje imunološku reakciju i posljedičnu upalu (47).

Pred kraj razdoblja isključive EEN-a postupno se uvodi normalna prehrana. Ukoliko EEN ne izazove kliničko poboljšanje nakon 2 tjedna ili ako se aktivnost bolesti pogorša, preporuka je uključiti druge terapijske opcije (48).

Trajanje remisije inducirana EEN-om je varijabilno. Iskustva su različita, od recidiva bolesti nakon tri mjeseca, do remisije od 2 godine, te se iz tog razloga preporuča započeti imunomodulatorno liječenje rano, odnosno ubrzo nakon EEN-a kako bi se pospješilo trajanje remisije (64). Najčešće nuspojave pacijenata na EEN-u su proljev i povraćanje. U iznimno

pothranjenih bolesnika, EEN može uzrokovati tzv. sindrom ponovnog hranjenja (eng. refeeding syndrome), klinički dramatičnu bolest.

### **3.7.2. Kirurško liječenje**

Kirurško liječenje CB-a je palijativno. Njegova uloga je da ublaži simptome ili komplikacije bolesti te poboljša kvalitetu života bolesnika. Većina bolesnika će tijekom života biti operirana, a rizik raste s duljinom trajanja bolesti. Istraživanja pokazuju da će gotovo trećina pacijenata biti operirana unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze (49). Bolest nije kirurški izlječiva. Nakon operacije, upala se vraća u 10-60% slučajeva i to najprije na mjestu spajanja reseciranog crijeva, iznad „anastomoze“ ili u segmentima koji su susjedni reseciranom, bolesnom segmentu crijeva. Dvadeset posto pacijenata nakon prvog kirurškog liječenja treba reoperaciju unutar 5 godina (50).

Indikacije za operaciju dijele se u 2 skupine: elektivne i hitne. Elektivne indikacije su fistula s/bez apscesa, opstrukcija, neuspjeh farmakološke terapije, zaostajanje u rastu i tumor. Hitne indikacije su perforacija, krvarenje i megakolon. Osim o dužini trajanja bolesti, potreba za operacijskim liječenjem uveliko ovisi i o lokalizaciji bolesti. Najčešće je operacija potrebna ukoliko je bolest lokalizirana u ileocekalnoj ili anorektalnoj regiji (51). Kirurški pristup ovisi o kliničkom stanju pacijenta, dijelu zahvaćenog probavnog trakta i vrsti komplikacije (52).

### **3.8. Fenotip i klasifikacija Crohnove bolesti**

Postoje 4 fenotipa CB-a: upalni (B1), stenozirajući (B2), fistulirajući (B3) te stenozirajući i fistulirajući (B2B3). U početku se javlja upala koja naposljetku dovodi do fibroze i sužavanja lumena crijeva. Jednom kad se ove fibrostenozirajuće promjene pojave one su ireverzibilne i potrebna je kirurška intervencija. S obzirom da je upala transmuralna, nerijetko se širi izvan crijeva što dovodi do nastanka fistula između crijeva i bliskih organa (vagina, mokraćni mjehur) (53).

Osim podjele prema fenotipu, za pravilnu dijagnozu, liječenje i praćenje bolesti potrebna je i pravilno klasificirati CB. Najpoznatija klasifikacija CB-a je Montrealska (54) i ona se primjenjuje kod odraslih bolesnika. Obuhvaća dob (A-age) u kojoj se postavila dijagnoza, lokalizaciju (L-location) i ponašanje (B-behaviour) bolesti. U odnosu na odrasle, klinička slika i prirodni tijek bolesti u djece je drugačiji, pa je 2010.godine u Parizu nastala istoimena klasifikacija nastala modifikacijom Montrealske. U djece je dodana kategorija rast (G-growth) koja opisuje karakteristike njihova rasta (55).

**Tablica 2.** Pariška klasifikacija Crohnove bolesti (preuzeto iz: Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease. 2011.)

	<b>Pariška klasifikacija</b>
<b>Dob kod postavljanja dijagnoze</b>	A1a: 0 - <10 godina
	A1b: 10-<17 godina
	A2: 17-40 godina
	A3: >40 godina
<b>Lokacija</b>	L1: distalna 1/3 ileuma bez ili sa limitiranom cecalnom bolesti
	L2: kolonična forma
	L3: ilekolonična forma
	L4a: zahvaćenost gornjeg probavnog sustava proksimalno od Treitzovog ligamenta
	L4b: zahvaćenost gornjeg probavnog sustava distalno od Treitzovog ligamenta i proksimalno od distalne 1/3 ileuma
<b>Ponašanje</b>	B1: upalni oblik
	B2: stenozirajući
	B3: fistulirajući
	B2B3: stenozirajući i fistulirajući oblik ili u isto ili u različito vrijeme
	P: perianalna bolest

<b>Rast</b>	G0: nema znakova zastoja rasta
	G1: prisutan zastoj u rastu

Najčešća lokalizacija CB-a u dječjoj dobi je ileokolična forma bolesti (L3) koja se nalazi u 50-70% bolesnika. U odraslih je zahvaćenost gornjeg probavnog sustava (L4) rijetkost, no čak 30% djece ima zahvaćenost tog dijela GI trakta. Lokalizacija bolesti u djece ostaje stabilna tijekom vremena, no ovisi o dobi. Naime, što je dijete mlađe, to je upala češće lokalizirana u debelome crijevu (L2), a nalazi se u oko 25-80% bolesnika (56). Odgovor na pitanje zašto se to događa leži u činjenici da su za nastanak upale u terminalnom ileumu potrebne zrele Peyerove ploče, a njihovo sazrijevanje nastupa tek u adolescenciji. Važno obilježje CB-a u djece je i dinamičnost, bolest se tijekom vremena može mijenjati iz blažeg u teži oblik (57).

### **3.9. Pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti**

Prilikom postavljanja dijagnoze i tijekom praćenja Crohnove bolesti u pedijatrijskoj populaciji nerijetko se rabi PCDAI (58). Vrijednost se dobiva zbrojem ocjena za kliničke i laboratorijske nalaze. Njegova primjena je važna u klasificiranju bolesti u samom početku, ali ima i značajan utjecaj na odabir i/ili promjenu terapije te na daljnji tijek i prognozu bolesti.

Ocjenjuju se 4 glavne sastavnice:

- anamneza (bol u trbuhu, broj tekućih stolica, opće stanje)
- fizikalni pregled (pregled abdomena, perirektalna bolest, izvanintestinalne manifestacije)
- parametri rasta (težina i visina)
- uobičajeni laboratorijski testovi (hematokrit, albumin, brzina sedimentacije eritrocita).

Svaka stavka se boduje sa 0, 5 ili 10 bodova osim hematokrita i brzine sedimentacije eritrocita koji se boduju kao 0, 2.5 ili 5 bodova. PCDAI rezultati mogu biti u rasponu od 0 do 100, pri čemu viši rezultati ukazuju na aktivniju bolest. Rezultat <10 označava inaktivnu bolest, 11-30 blagu bolest, a PCDAI rezultat  $\geq 30$  označava bolest umjerene/teške

aktivnosti. Smanjenje PCDAI za 12,5 bodova ili više nakon terapijske intervencije ukazuje na klinički značajan odgovor i poboljšanje stanja pacijenta (59).

**Tablica 3.** Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) (preuzeto iz: Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and Validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Indeks, 1991.)

<b>ZNAK</b>	<b>BODOVI</b>
<b>Bol u trbuhu</b>	
Nije prisutna	0
Blaga (kratke epizode boli, ne ometa u obavljanju aktivnosti)	5
Umjerena/jaka (učestala ili trajno prisutna, sprječava u obavljanju aktivnosti)	10
<b>Stolice</b>	
0-1 tekuća stolica, bez prisutnosti krvi	0
2-5 tekućih ili do 2 kašaste stolice sa malo krvi	5
Jako krvarenje, >6 tekućih stolica ili noćni proljevi	10
<b>Svakodnevni život, opće stanje bolesnika</b>	
Bez sprječavanja u obavljanju aktivnosti, dobro opće stanje	0
Povremene poteškoće u obavljanju za dob prikladnih aktivnosti, blaže narušeno opće stanje	5
Učestalo otežano obavljanje aktivnosti, narušeno opće stanje	10
<b>KLINIČKI PREGLED</b>	
<b>Tjelesna masa</b>	
Dobivanje ili voljni gubitak na tjelesnoj masi	0
Nevoljni gubitak na tjelesnoj masi 1-9%	5
Gubitak na tjelesnoj masi >10%	10
<b>Tjelesna visina</b>	

I: brzina rasta >-1 SD	0
II: brzina rasta <-1 SD >-2 SD	5
III: brzina rasta <-2 SD	10
<b>Abdomen</b>	
Bez osjetljivosti i palpabilnih masa	0
Osjetljivost ili palpabilna masa bez osjetljivosti	5
Osjetljivost, nevoljno zauzimanje antalgicnog položaja, verificirana masa	10
<b>Perianalna bolest</b>	
Nije prisutna, asimptomatski kožni privjesci	0
1-2 neaktivne fistule, slaba drenaža, osjetljivost apscesa	5
Aktivna fistula, drenaža, osjetljivost apscesa	10
<b>EIM (tjelesna temperatura &gt;38.5 tijekom 3 dana u tjednu, artritis, uveitis, erythema nodosum ili pyoderma gangrenosum)</b>	
Nisu prisutne	0
Prisutna jedna EIM	5
Prisutne 2 EIM	10
<b>LABORATORIJSKI NALAZI</b>	
<b>Hematokrit (%)</b>	
<10 godina (M)      11-14 godina (M)      11-19 godina (Ž)      15-19 godina (M)	
>33                      >35                      >34                      >37	0
28-33                      30-34                      29-33                      32-36	2,5
>28                      >30                      >29                      >32	5
<b>Sedimentacija eritrocita (mm/hr)</b>	

<20	0
20-50	2.5
>50	5
<b>Albumini (g/L)</b>	
>35	0
31-34	5
<30	10



#### **4. CILJ RADA**

Cilj je ovog diplomskog rada usporediti vrijednost PCDAI-ja, fenotip i težinu bolesti između muških i ženskih bolesnika koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, utvrditi da li postoje razlike u kliničkoj slici između bolesnika s ranijim i kasnijim početkom bolesti te ispitati koliko dobro vrijednost PCDAI-ja odražava upalnu aktivnost sluznice crijeva.

## 5. ISPITANICI I METODE

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje bolesnika s CB-om koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu od 1. siječnja 2011. do 1. siječnja 2023. godine. Podaci su prikupljeni na osnovi elektroničkih podataka pohranjenih u BIS-u (Bolničkog informacijskog sustava). U istraživanje su uključeni 44 pacijenta s definiranom dijagnozom CB.

Promatrane varijable bile su: dob pacijenta prilikom pojave prvog simptoma bolesti, spol, fenotip bolesti i vrijednost PCDAI-a na početku bolesti. Bolesnici su prema dobi pojave bolesti podijeljeni u dvije skupine: one s ranim početkom bolesti (0-5 god) i one s kasnim početkom (6-17 god). Podijeljeni su i s obzirom na težinu bolesti: blagi oblik (PCDAI manji ili jednak 30) i umjereni do teški oblik (PCDAI >30).

Iz istraživanja su isključeni jedan bolesnik sa sindromom preklapanja i deset bolesnika zbog nekompletne medicinske dokumentacije.

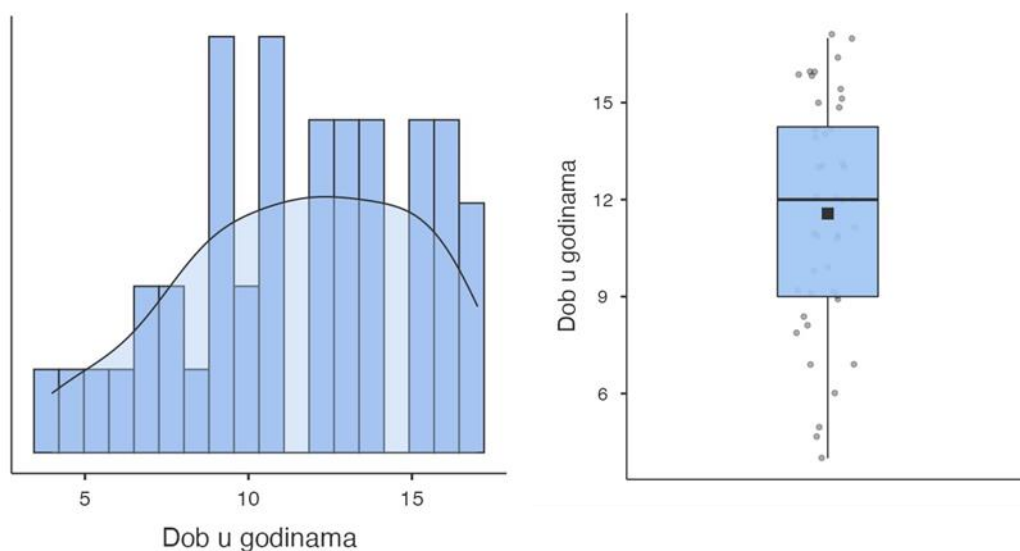
Iz medicinske dokumentacije izdvojeni su i podaci o fizikalnom statusu, prisutnosti ekstraintestinalnih manifestacija bolesti te vrijednosti hematokrita, albumina i sedimentacije eritrocita na temelju kojih se izračunala vrijednost PCDAI-a. Fenotip bolesti određen je uvidom u endoskopski nalaz bolesnika.

Ograničenje ovog istraživanja nedostatak je dijela medicinske dokumentacije zbog kojeg je značajan dio bolesnika isključen.

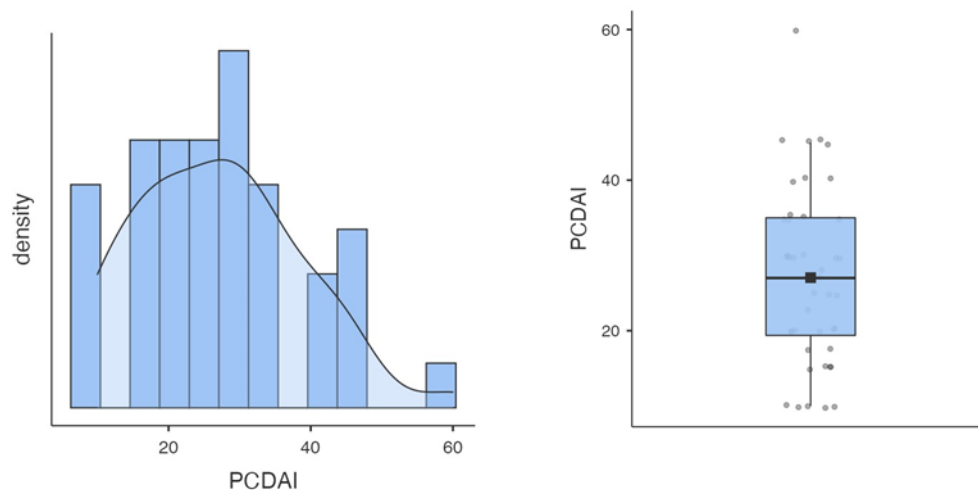
Statistička analiza izvršena je uz pomoć računalnog statističkog programa jamovi 2.2.5.0. Metodama deskriptivne statistike opisane su općenite karakteristike promatrane skupine bolesnika, a za usporedbu odabranih skupina bolesnika primijenjena je bivarijatna statistička metoda pri čemu su korišteni hi kvadrat test i Fischerov egzaktni test za kategorijske i Studentov t-test za numeričke varijable. Statistički značajnima smatrane su vrijednosti  $p < 0.005$

## 6. REZULTATI

Analizirana su 44 bolesnika od kojih je 30 (68.2%) muškog, a 14 (31.8%) ženskog spola. Prosječna dob bolesnika pri pojavi prvog simptoma bila je  $11.6 \pm 3.55$  godina (Slika1). Najmanja dob pri pojavi prvog simptoma bila je 4 godine, a najveća 17 godina. 3 (6.8%) bolesnika imala su izuzetno rani početak (0-5 god), a 41 (93.2%) bolesnik kasniji početak (6-17 god) Crohnove bolesti. 37 bolesnika (84.1%) imalo je upalni, 3 (6.8%) fistulirajući, 3 (6.8%) bolesnika i stenozirajući i upalni, a 1 (2.3%) bolesnik i stenozirajući i fistulirajući fenotip Crohnove bolesti. Prosječni PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze bio je  $27 \pm 11.6$  (Slika 2). Najmanji PCDAI bio je 10, a najveći 60. Prema vrijednosti PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze, 31 (70.5%) bolesnik imao je blagi (PCDAI  $\leq 30$ ), a 13 (29.5%) umjereno do teški (PCDAI  $> 30$ ) oblik bolesti Crohnove bolesti.



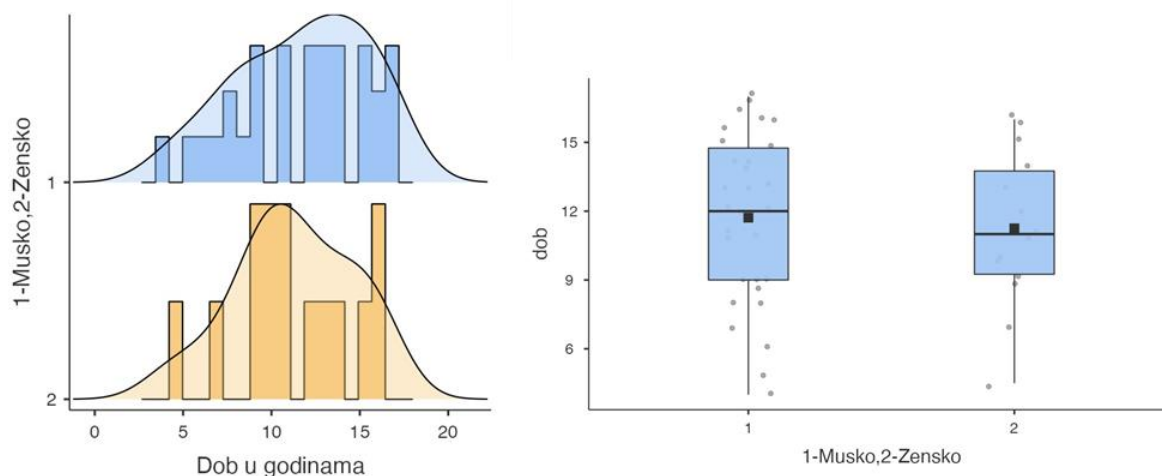
**Slika 1.** Histogram i box-plot dijagram dobi bolesnika (u godinama) pri pojavi prvog simptoma promatranih bolesnika



**Slika 2.** Histogram i box-plot dijagram PCDAI u vrijeme postavljanja dijagnoze

### 6.1. Usporedba ispitanika prema spolu

Pojava prvog simptoma u muških je bolesnika prosječno bila s  $11.7 \pm 3.7$  godina, a u ženskih  $11.3 \pm 3.4$  (Slika 3) te nije pronađena statistički značajna razlika ( $p=0.690$ , Studentov t test). Među muškim bolesnicima, 2 (6.7%) su imala izuzetno rani početak bolesti, a 28 (93.3%) kasniji početak bolesti. 1 (7.1%) bolesnica imala je izuzetno rani, a 13 (92.9%) kasniji početak bolesti. Nema statistički značajne razlike u učestalosti izuzetno ranog i kasnijeg početka bolesti među spolovima ( $p=1.000$ , Fischerov egzaktni test).



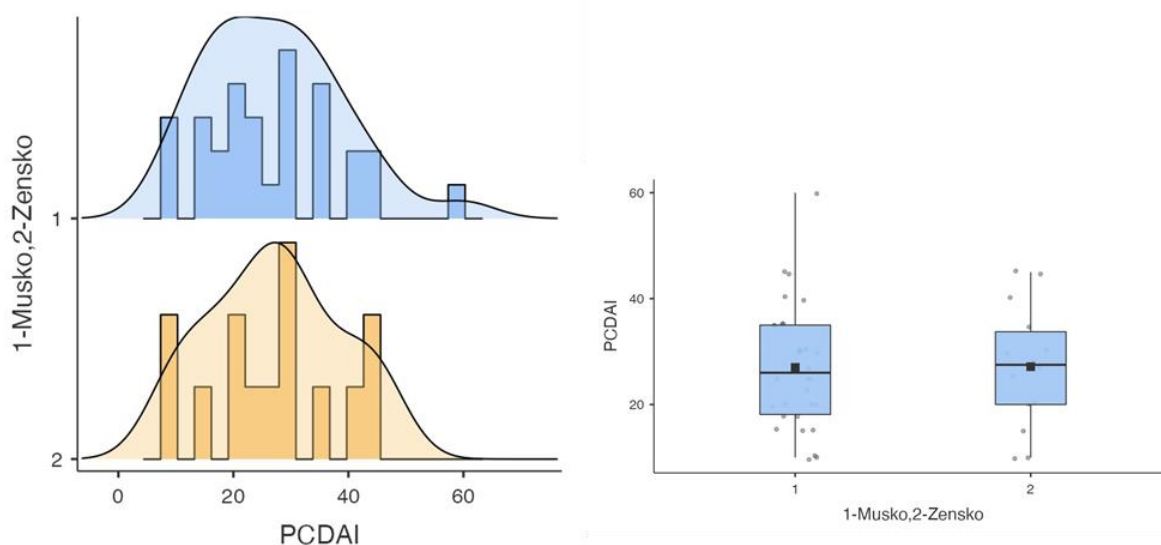
**Slika 3.** Histogram i box-plot dijagram dobi bolesnika (u godinama) pri pojavi prvog simptoma bolesti u muških i ženskih bolesnika

U tablici 4. prikazana je usporedba fenotipova Crohnove bolesti prema spolu. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti različitih fenotipova Crohnove bolesti između muških i ženskih bolesnika ( $p=0.314$ , hi kvadrat test).

**Tablica 4.** Usporedba fenotipova Crohnove bolesti prema spolu

Fenotip CB	muški bolesnici (N=30)	ženski bolesnici (N=14)
Upalni	25 (83.3%)	12 (85.7%)
Fistulirajući	2 (6.7%)	1 (7.1%)
Stenozirajući i upalni	3 (10.0%)	0 (0%)
Stenozirajući i fistulirajući	0 (0%)	1 (7.1%)

PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze u muških je bolesnika prosječno  $27.0 \pm 11.9$ , a u ženskih  $27.1 \pm 11.5$  (Slika 4) te nije pronađena statistički značajna razlika ( $p=0.970$ , Studentov t test). 21 (70%) muški bolesnik imao je blagi (PCDAI  $\leq 30$ ), a 9 (30%) umjereno do teški oblik bolesti (PCDAI  $> 30$ ). U ženskih je bolesnika njih 10 (71.4%) imalo blagi (PCDAI  $\leq 30$ ), a 4 (28.6%) umjereno do teški oblik bolesti (PCDAI  $> 30$ ). Nema razlike u učestalosti blagog i umjereno do teškog oblika Crohnove bolesti među spolovima ( $p=0.923$ , hi kvadrat test).



**Slika 4.** Histogram i box-plot dijagram PCDAI prilikom postavljanja dijagnoze u muških i ženskih bolesnika

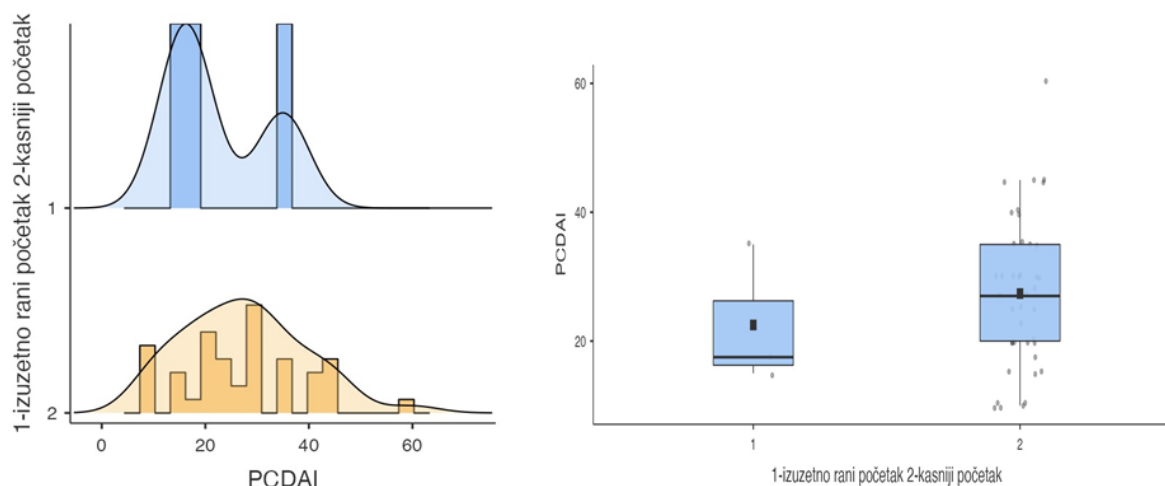
## 6.2. Usporedba bolesnika s izrazito ranim i kasnijim početkom Crohnove bolesti

Sva 3 (100%) bolesnika s izuzetno ranim oblikom bolesti imala su upalni fenotip Crohnove bolesti. Među bolesnicima s kasnijim početkom bolesti, njih 34 (82.9%) imalo je upalni, 3 (7.3%) fistulirajući, 3 (7.3%) i upalni i stenozirajući, a 1 (2.4%) je imao i fistulirajući i stenozirajući fenotip Crohnove bolesti (Tablica 5.). Nema razlike u učestalosti različitih fenotipova Crohnove bolesti između bolesnika s izuzetno ranim i kasnijim početkom bolesti ( $p=0.894$ , hi kvadrat test).

**Tablica 5.** Usporedba fenotipova Crohnove bolesti u bolesnika s izuzetno ranim i kasnijim početkom bolesti

Fenotip CB	rani početak bolesti (0-5 god) (N=3)	kasni početak bolesti (6-17 god) N=41
Upalni	3 (100%)	34 (82.9%)
Fistulirajući	0 (0%)	3 (7.3%)
Stenozirajući i upalni	0 (0%)	3 (7.3%)
Stenozirajući i fistulirajući	0 (0%)	1 (2.4%)

Prosječan PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze u bolesnika s izuzetno ranim oblikom bolesti je  $22.5 \pm 10.9$ , a u bolesnika s kasnijim početkom bolesti  $27.4 \pm 11.7$  (Slika 5). Nema razlike u PCDAI-ju u trenutku postavljanja dijagnoze između bolesnika s izuzetno ranim i kasnijim početkom bolesti ( $p=0.489$ , Studentov t-test).



**Slika 5.** Histogram i box-plot dijagram PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze u bolesnika s izuzetno ranim i kasnijim početkom bolesti

U bolesnika s izuzetno ranim oblikom bolesti, 2 (66.7%) bolesnika su imala blagi oblik (PCDAI  $\leq$  30), a 1 (33.3%) je bolesnik imao PCDAI 35 tj. umjereno do teški oblik bolesti (PCDAI  $>$  30). Među bolesnicima s kasnijim početkom bolesti, njih 29 (70.7%) imalo je blagi, a 12 (29.3%) umjereno do teški oblik bolesti. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti blagog i teškog oblika bolesti prema PCDAI-ju u trenutku postavljanja dijagnoze između bolesnika s izuzetno ranim i kasnijim početkom bolesti ( $p=1.000$ , Fischerov egzaktni test).

### **6.3. Usporedba bolesnika s blagim i umjereno do teškim oblikom bolesti prema PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze**

U bolesnika s blagim oblikom bolesti (PCDAI  $\leq$  30) prvi simptom pojavio se u prosječnoj dobi od  $11.3 \pm 3.39$  godina, a u bolesnika s umjereno do teškim oblikom bolesti (PCDAI  $>$  30) u dobi od  $12.2 \pm 4.0$  godina. Nema statistički značajne razlike u dobi pojave prvog simptoma među bolesnicima s blagim i umjereno teškim oblikom bolesti ( $p=0.485$ , Studentov t-test).

Među bolesnicima s blagim oblikom bolesti, njih 28 (90.3%) imalo je upalni, 1 (3.2%) fistulirajući, 2 (6.5%) i stenozirajući i upalni fenotip Chronove bolesti. Među bolesnicima s umjereno do teškim oblikom bolesti, njih 9 (69.2%) imalo je upalni, 2 (15.4%) fistulirajući, 1 (7.7%) i stenozirajući i upalni, 1 (7.7%) stenozirajući i fistulirajući oblik bolesti (Tablica 6). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti različitih fenotipova među bolesnicima s blagim i umjereno do teškim oblikom bolesti ( $p=0.181$ , hi kvadrat test).

**Tablica 6.** Usporedba fenotipova Crohnove bolesti u bolesnika s blagim i umjereno do teškim oblikom bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze

Fenotip CB	blagi (PDCAI $\leq$ 30), N=31	umjereno do teški (PDCAI > 30), N=13
Upalni	28 (90.3%)	9 (69.2%)
Fistulirajući	1 (3.2%)	2 (15.4%)
Stenozirajući i upalni	2 (6.5%)	1 (7.7%)
Stenozirajući i fistulirajući	0 (0%)	1 (7.7%)



## 7. RASPRAVA

Analizirana su 44 pacijenta sa dijagnozom Crohnove bolesti koja su se liječila na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. siječnja 2023. Demografske karakteristike naših ispitanika u skladu su s karakteristikama bolesnika s CB-om u dosadašnjim istraživanjima (4–8) koja su pokazala da se u pedijatrijskoj populaciji uočava blago veća učestalost CB u dječaka. U ovom istraživanju je bilo 30 (68.2%) ispitanika muškog, a 14 (31.8%) ženskog spola.

Prosječna dob bolesnika pri pojavi prvog simptoma bila je  $11.6 \pm 3.55$  godina što se podudara sa drugim istraživanjem u kojem je prosječna dob ispitanika bila 11.9 godina (60). Retrospektivna studija provedena u Melbourneu pokazala je da bolesnici s ranim početkom bolesti čine manji dio (8%) ukupnog broja oboljelih što se poklapa sa rezultatima ovog istraživanja. Tri bolesnika bila su mlađa od 5 godina tj 6,8% (10).

I u našem istraživanju najučestaliji fenotip Crohnove bolesti je upalni s kojim se prezentiralo 37 bolesnika (84.1%). Iza njega su fistulirajući, stenozirajući i upalni koji imaju istu učestalost, po 3 bolesnika tj 6,8%. Najrjeđi fenotip, stenozirajući i fistulirajući imao je 1 bolesnik (2.3%). Slični rezultati su dobiveni analizom Eurokids registra koji su pokazali da se većina pacijenata s CB-om (82%) prezentira sa upalnim fenotipom (B1) iza kojeg slijedi stenozirajući (B2) sa 12% , dok su fistulirajući (5%) i stenozirajući-fistulirajući (2%) rjeđi fenotipski oblici (61).

Prosječni PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze kod naših ispitanika bio je  $27 \pm 11.6$ . Najmanji PCDAI bio je 10, a najveći 60. Prema vrijednosti PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze, 31 (70.5%) bolesnik imao je blagi ( $PCDAI \leq 30$ ), a 13 (29.5%) umjereno do teški ( $PCDAI > 30$ ) oblik bolesti Crohnove bolesti. Slični rezultati dobiveni su i u drugoj studiji gdje je prosječan PCDAI bio  $31.39 \pm 15.34$  (62) .

Usporedbom bolesnika po spolu nismo našli statistički značajnu razliku u dobi pojave prvog simptoma , učestalosti izuzetno ranog i kasnijeg početka bolesti kao niti učestalosti različitih fenotipova Crohnove bolesti. Pojava prvog simptoma u muških je bolesnika prosječno bila s  $11.7 \pm 3.7$  godina, a u ženskih  $11.3 \pm 3.4$  . Istraživanje Herzoga i suradnika također pokazuje da nema značajne razlike u dobi prvog simptoma između dječaka i djevojčica (63).

Među muškim bolesnicima, 2 (6.7%) su imala izuzetno rani početak bolesti, a 28 (93.3%) kasniji početak bolesti. 1 (7.1%) bolesnica imala je izuzetno rani, a 13 (92.9%) kasniji početak

bolesti. Ovi rezultati su u suprotnosti sa istraživanjem koje je pokazalo da je kod djece koja boluju od IBD-a sa ranim početkom bolesti (<5 godina) veća učestalost muškog spola (64).

U ovom istraživanju najčešći fenotip i kod muških i ženskih ispitanika je bio upalni. S njime se prezentiralo 25 muških bolesnika tj 83,3% te 12 bolesnica (85.7% ). Da nema spolne razlike između fenotipa Crohnove bolesti je potvrdila i kohortna studija iz Švicarske čiji rezultati su pokazali da osim izrazite prevalencije muškaraca u bolesnika s CB-om prije puberteta, nema nikakve spolne razlike u kliničkim fenotipovima, ponašanju bolesti ili liječenju između dječaka i djevojčica (63) što je u skladu i sa drugim dosad provedenim studijama (65,66).

U ovom istraživanju, muški i ženski bolesnici se nisu razlikovali po vrijednosti PCDAI-a u trenutku postavljanja dijagnoze niti u učestalosti blagog i umjereno do teškog oblika Crohnove bolesti. PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze u muških je bolesnika bio prosječno  $27.0 \pm 11.9$ , a u ženskih  $27.1 \pm 11.5$ .

21 (70%) muški bolesnik imao je blagi (PCDAI  $\leq 30$ ), a 9 (30%) umjereno do teški oblik bolesti (PCDAI  $> 30$ ). U ženskih je bolesnika njih 10 (71.4%) imalo blagi (PCDAI  $\leq 30$ ), a 4 (28.6%) umjereno do teški oblik bolesti (PCDAI  $> 30$ ). Navedena zapažanja sukladna su prosječnom istraživanju koje je proveo ImproveCareNow , a obuhvatilo je pacijente koji su bolovali od CB-a i UC-a od svibnja 2007. do svibnja 2010. Istraživali su postoji li razlika u spolovima za 6 kliničkih ishoda i modaliteta liječenja: kliničku remisiju, ozbiljnost bolesti, indeks tjelesne mase (BMI), normalnu brzinu rasta u visinu te korištenje kortikosteroida, imunomodulatora i biološke terapije. Rezultati su pokazali da ne postoje značajne spolne razlike u težini bolesti (66). S druge strane, u dvije retrospektivne presječne studije koje su ispitivale 989 pedijatrijskih pacijenata s CB-om, Gupta i suradnici (65,67) zaključili su da djevojčice imaju teži tijek bolesti na temelju nalaza o većoj prevalenciji izvanintestinalnih manifestacija (afte u ustima i nodozni eritem), hipoalbuminemije te da imaju povećan rizik za kiruršku resekciju crijeva. Potrebno je naglasiti da u tom istraživanju nije korišten PCDAI za procjenu težine bolesti.

Mlađa djeca su zbog nezrelosti imunosnog sustava podložnija raznim bolestima, i za očekivati je da će ona imati teži oblik CB-a. Rezultati dobiveni u ovom istraživanju pokazuju da dob pojave prvog simptoma ipak nema veliku ulogu u razvoju bolesti. Nismo pronašli statistički značajnu razliku u učestalosti različitih fenotipova Crohnove bolesti između skupine bolesnika s izuzetno ranim i kasnijim početkom bolesti. Sva 3 (100%) bolesnika s izuzetno ranim oblikom bolesti imala su upalni fenotip Crohnove bolesti. Među bolesnicima s kasnijim

početkom bolesti, njih 34 ( 82.9%) imalo je upalni, 2 (7.3%) fistulirajući, 3 (7.3%) i upalni i stenozirajući, a samo 1 bolesnik (2.4%) je imao i fistulirajući i stenozirajući fenotip Crohnove bolesti. Navedena zapažanja sukladna su istraživanju iz 2003.godine koje su proveli Weinstein i suradnici, a koje je za cilj imalo procijeniti razlike u početnoj kliničkoj prezentaciji male i starije djece s IBD-om i utvrditi je li pozitivna obiteljska anamneza IBD-a povezana s dobi prezentacije. U studiju su bila uključena 153 pacijenta s dijagnozom IBD-a prosječne dobi 11.9 godina. Ovo istraživanje je pokazalo da osim većeg broja trombocita, nižeg BMI-a i veće učestalosti pozitivne obiteljske anamneze (41,7%) u bolesnika s ranijim početkom bolesti, ne postoje druge značajne razlike u prezentaciji bolesti između ove dvije skupine(60). Također istraživanje koje je proveo Shaoul nije pronašlo povezanost između dobi i fenotipa bolesti (68).

Prosječan PCDAI u trenutku postavljanja dijagnoze u naših bolesnika s izuzetno ranim oblikom bolesti je  $22.5 \pm 10.9$ , a u bolesnika s kasnijim početkom bolesti  $27.4 \pm 11.7$  te nismo pronašli statistički značajnu razliku u vrijednosti PCDAI-ja između ove 2 skupine. Retrospektivna studija provedena u Melbourneu također pokazuje da ne postoje razlike između laboratorijskih vrijednosti i vrijednosti PCDAI-a između bolesnika s ranijim i kasnijim početkom bolesti(prosječan PCDAI kod bolesnika s ranijim početkom bolesti je bio 23, a kod onih s kasnijim početkom 28) (10).

U naših bolesnika s izuzetno ranim oblikom bolesti, 66.7% bolesnika su imala blagi oblik ( $PCDAI \leq 30$ ), a 1 (33.3%) je bolesnik imao PCDAI 35 tj. umjereno do teški oblik bolesti ( $PCDAI > 30$ ). Među bolesnicima s kasnijim početkom bolesti, njih 70.7% imalo je blagi, a 29.3% umjereno do teški oblik bolesti. Na temelju ovih podataka, u naših bolesnika nije bilo razlike u težini bolesti s obzirom na vrijednost PCDAI-ja. S druge strane posljednja istraživanja pokazuju da razlika ipak postoji te da bolesnici kojima je bolest dijagnosticirana kasnije imaju teži oblik bolesti (9,10).

Studija rađena u UK, je pokazala da postoje razlike u lokalizaciji bolesti kod ove 2 skupine: u mlađe djece je češće zahvaćen kolon (38,1%) u odnosu na stariju djecu (22,9%). Stariji bolesnici su se češće prezentirali sa bolovima u abdomenu, vrućicom, gubitkom na tjelesnoj težini dok je u mlađih bolesnika čest nalaz bilo rektalno krvarenje. Nije pronađena razlika u laboratorijskim nalazima (zastupljenost anemije, hipoalbuminemije, povišene SE, trombocitoze). Starija djeca su češće zahtijevala biološku i antibiotsku terapiju te su imala veći rizik od nastanka komplikacija bolesti (9). Još jedno istraživanje koje ide u prilog ovome je ono od Gupte i suradnika (65,67) koji je pokazao da stariji bolesnici imaju veći rizik za

nastanak striktura, apscesa i fistula. Povezanost između dobi i fenotipa bolesti koja je nađena u ovim istraživanjima se može objasniti utjecajem dobi na lokaciju bolesti s obzirom da starija djeca imaju češće zahvaćen ileum koji je povezan sa komplikacijama poput striktura.

Glavno ograničenje naše i svih gore navedenih studija koje uspoređivale bolesnike s ranijim i kasnijim početkom bolesti je relativno mali broj bolesnika koji se prezentiraju sa početkom bolesti prije 5.godine života.

Različiti rezultati pronađeni u nekoliko studija o spolnim i dobnim razlikama u bolesnika s CB-om naglašavaju poteškoće u ispitivanju ove teme. Glavno pitanje je koje čimbenike uzeti u obzir prilikom evaluacije bolesnika. Kako procijeniti težinu bolesti? Trenutno se najčešće koriste 3 metode: PCDAI, laboratorijski nalazi(fekalni kalprotektin) i endoskopska procjena. Endoskopija pruža savršen uvid u stanje sluznice crijeva no u dječjoj dobi bi naglasak trebao biti na manje invazivnim metodama. Hospitalizacija, stopa kirurških zahvata i korištenje lijekova također mogu pružiti informacije o težini bolesti.

Odgovor na pitanje da li vrijednost PCDAI-ja odražava upalnu aktivnost sluznice do sada su pokušala dati samo 2 istraživanja. Prvo istraživanje je obuhvaćalo 32 pacijenta sa novodijagnosticiranom CB u dobi <16 godina. Studija je pokazala da je PCDAI slab pokazatelj endoskopske težine bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze te slabi prediktor uspješnosti liječenja bolesti (69). U drugoj studiji je pronađena povezanost između PCDAI-a i endoskopske aktivnosti bolesti, ali je i dalje nedovoljna da zamjeni objektivne metode procjene upalne aktivnosti (70). Među našim bolesnicima s blagim oblikom bolesti, njih 28 (90.3%) imalo je upalni, 1 (3.2%) fistulirajući, 2 (6.5%) i stenozirajući i upalni fenotip Chronove bolesti. Među bolesnicima s umjereno do teškim oblikom bolesti, njih 9 (69.2%) imalo je upalni, 2 (15.4%) fistulirajući, 1 (7.7%) i stenozirajući i upalni, 1 (7.7%) stenozirajući i fistulirajući oblik bolesti. Naše istraživanje, kao treće na ovu temu je potvrdilo rezultate prve studije s obzirom da nismo pronašli statistički značajnu razliku u učestalosti različitih fenotipova među bolesnicima s blagim i umjereno do teškim oblikom bolesti.

## **8. ZAKLJUČAK**

Nema značajne razlike između fenotipova Crohnove bolesti, i vrijednosti PCDAI-ja kod postavljanja dijagnoze. Ona ne postoji ni za težinu bolesti, ni u različitim spolova, ni vezano za dob u kojoj se bolest manifestirala. Vrijednost PCDAI-ja ne korelira dobro sa endoskopskim nalazom sluznice crijeva te kao takav, PCDAI nije dobar alat za praćenje uspješnosti liječenja Crohnove bolesti u dječjoj populaciji.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Jurici Vukoviću, dr. med, na savjetima i velikoj pomoći tijekom pisanja rada. Hvala dr. Davidu Zimi na pomoći pri statističkoj obradi prikupljenih podataka.

Hvala mojoj srednjoškolskoj profesorici iz kemije i biologije - Mariji Ramljak koja mi je pružila potporu kad mi je najviše bila potrebna i što mi je prenijela znanje koje mi je bilo odlična podloga za Medicinski fakultet.

Hvala svim prijateljima i rodbini na podršci tijekom školovanja.

Posebne zahvale mojoj majci Mariji, ocu Frani i bratu Petru što su uvijek uz mene i podržavaju me na mom životnom putu.

*"It always seems impossible until it's done."* Nelson Mandela



## 10. LITERATURA

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088–103.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54.e42.
3. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel JF. IBD across the age spectrum—is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(2):88–98.
4. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, Clinical Presentation and Location at Diagnosis of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in Northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):49.
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Central Canadian Province: A Population-based Study. *Am J Epidemiol.* 1999;149(10):916–24.
6. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJJ, Dijkstra G, Löwenberg M, Hoentjen F, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1298–306.
7. Shah SC, Khalili H, Chen CY, Ahn HS, Ng SC, Burisch J, et al. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases—pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):904–11.
8. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyng E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology.* 2018 ;155(4):1079-1089.e3.
9. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, et al. Presentation and Disease Course in Early- Compared to Later-Onset Pediatric Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2092–8.



10. Ledder O, Catto-Smith AG, Oliver MR, Alex G, Cameron DJS, Hardikar W. Clinical Patterns and Outcome of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(5):562–4.
11. Njavro L. Uloga nacionalnoga registra za djecu oboljelu od upalnih bolesti crijeva u određivanju incidencije i pedijatrijskoga fenotipa bolesti u Hrvatskoj. [Disertacija]. Zagreb: University of Zagreb, School of Medicine; 2021. [pristupljeno: 19.02.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:497067>
12. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep.* 2015;7:44.
13. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2015;110(4):564.
14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422):119–24.
15. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423–39.
16. Lakatos PL. Environmental Factors Affecting Inflammatory Bowel Disease: Have We Made Progress? *Dig Dis.* 2009;27(3):215–25.
17. Uchiyama K, Haruyama Y, Shiraishi H, Katahira K, Abukawa D, Ishige T, et al. Association between Passive Smoking from the Mother and Pediatric Crohn's Disease: A Japanese Multicenter Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 ;17(8):2926.
18. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The Role of Smoking in Crohn's Disease as Defined by Clinical Variables. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2897–903.
19. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: Breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780–9.

20. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100884.
21. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin  $\beta$ 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease\*. *J Biol Chem*. 2010 ;285(4):2227–31.
22. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol WJG*. 2008;14(2):165–73.
23. Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M. The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*. 2021;13(1):135.
24. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
25. Kellermann L, Riis LB. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. *Dig Med Res [Internet]*. 2021 [pristupljeno 06.01.2023];4(0). Dostupno na: <https://dmr.amegroups.com/article/view/7171>
26. Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn Disease. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [pristupljeno 02.01.2023]. Dostupno na : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>
27. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA*. 2013;309(20):2150–8.
28. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795.
29. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(2):364.
30. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2002;347(6):417-29.

31. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. 2012 ;380(9853):1590–605.
32. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and Therapeutic Management of Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2012;72(18):2333–49.
33. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54.
34. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus [Internet]*. 2006 [pristupljeno 13.05.2023.];15(1\_Gastroenterologija):53-62. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18859>
35. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2002;51(5):654–8.
36. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(4):313–26.
37. Lee D won, Koo JS, Choe JW, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6474–81.
38. Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):577–91.
39. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25.
40. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory Values for Children With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113–9.
41. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin During the Investigation of Suspected Pediatric Inflammatory Bowel

- Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2014;109(5):637.
42. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2021;15(2):171–94.
  43. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric Diet Alone Versus Corticosteroids in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):744–53.
  44. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179–207.
  45. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane IBD Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [pristupljeno 03.01.2023]; Dostupno na: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000542.pub2>
  46. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(1):8–15.
  47. Hansen T, Duerksen DR. Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Nutrients*. 2018;10(5):537.
  48. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(2):33–42.
  49. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, et al. Risk Factors for Initial Surgery in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1069–77.
  50. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):953–61.

51. Strong SA. Surgical management of Crohn's disease [Internet]. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Zuckschwerdt; 2001 [pristupljeno 09.01.2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6934/>
52. Kelay A, Tullie L, Stanton M. Surgery and paediatric inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr.* 2019;8(5):436–48.
53. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088–103.
54. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine JE, et al. A Simple Classification of Crohn's Disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(1):8–15.
55. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–21.
56. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JME, et al. Disease Phenotype at Diagnosis in Pediatric Crohn's Disease: 5-year Analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):378–85.
57. Cho CW, You MW, Oh CH, Lee CK, Moon SK. Long-term Disease Course of Crohn's Disease: Changes in Disease Location, Phenotype, Activities, and Predictive Factors. *Gut Liver.* 2022;16(2):157–70.
58. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and Validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439.
59. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(4):416.
60. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and Family History at Presentation of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(5):609.

61. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JME, et al. Disease Phenotype at Diagnosis in Pediatric Crohn's Disease: 5-year Analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):378–85.
62. Grant A, Lerer T, Griffiths AM, Hyams J, Otley A. Assessing disease activity using the pediatric Crohn's disease activity index: Can we use subjective or objective parameters alone? *World J Gastroenterol*. 2021;27(30):5100–11.
63. Herzog D, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, Nydegger A, et al. Gender Differences in Paediatric Patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(3):147–54.
64. Mamula P, Russo PA. Inflammatory Bowel Disease in Children 5 Years of Age and Younger. 2002;97(8).
65. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Gender Differences in Presentation and Course of Disease in Pediatric Patients With Crohn Disease. *Pediatrics*. 2007;120(6):e1418–25.
66. Lee GJ, Kappelman MD, Boyle B, Colletti RB, King E, Pratt JM, et al. Role of Sex in the Treatment and Clinical Outcomes of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(6):701.
67. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, et al. Risk Factors for Initial Surgery in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1069–77.
68. Shaoul R, Karban A, Reif S, Weiss B, Shamir R, Tamir A, et al. Disease Behavior in Children with Crohn's Disease: The Effect of Disease Duration, Ethnicity, Genotype, and Phenotype. *Dig Dis Sci*. 2009;54(1):142–50.
69. Zubin G, Peter L. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1386–91.
70. Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otley A, López VN, et al. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):254.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 25. prosinca 1996. u Šibeniku. U Drnišu sam završila Osnovnu školu Antuna Mihanovića te Srednju školu Ivana Meštrovića - smjer opća gimnazija. Tijekom osnovne i srednje škole sudjelovala sam na natjecanjima iz biologije, kemije i matematike te sam u 3.razredu srednje škole postigla 1.mjesto na županijskom natjecanju uz kemije. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2017. godine, od tada sam redovita studentica.

Služim se odlično engleskim i talijanskim jezikom i pismom. Poznajem dobro rad u programskom paketu MS Office ( Word, Excell i Power Point).

U svibnju 2023. sam uspješno završila online tečaj „FIFA Diploma in Football Medicine“.