

# Kronična upalna bolest crijeva u djece

---

**Majkić, Bosiljka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:820032>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

**Bosiljka Majkić**

**Kronična upalna bolest crijeva u  
djece**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.



**DIPLOMSKI RAD 2022.**

**Bosiljka Majkić**

---

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Bosiljka Majkić**

**Kronična upalna bolest crijeva u  
djece**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, pod vodstvom prof.dr.sc. Irene Senečić-Čala i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

## **Popis kratica:**

IBD – Upalne bolesti crijeva (engl. Inflammatory bowel disease)

CD – Crohnova bolest

UC – Ulcerozni kolitis

CT – Kompjutorizirana tomografija

5-ASA – 5-amino salicilna kiselina

CRP – C-reaktivni protein

EIM – Ekstraintestinalne manifestacije

HLA-B27 – Humani leukocitni antigen B27

ESR – Sedimentacija eritrocita

## SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Ulcerozni kolitis .....	1
1.2. Crohnova bolest.....	1
2. Uzroci.....	3
3. Epidemiologija .....	5
4. Klinička slika.....	7
4.1. Ekstraintestinalne manifestacije .....	7
5. Dijagnostika.....	9
5.1. Laboratorijske pretrage.....	9
5.2. Endoskopske pretrage.....	10
5.3. Radiološke pretrage.....	10
6. Terapija.....	12
7. Prognoza.....	16
8. Zaključak .....	17
9. Literatura .....	18

## **SAŽETAK**

### **Kronična upalna bolest crijeva u djece**

Bosiljka Majkić

Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) - Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i neklasificirana upalna bolest crijeva sve se češće dijagnosticiraju u dječjoj i adolescentskoj dobi. Ove bolesti se razlikuju po lokalizaciji upale. Kod ulceroznog kolitisa bolest je ograničena na debelo crijevo, dok kod Crohnove bolesti upalom može biti zahvaćen cijeli gastrointestinalni trakt. Crijevo je organ koji se nalazi pod neprestanom imunološkom stimulacijom mikroba i antigena iz hrane. Kao odgovor na to dolazi do tzv. "fiziološke" upale sluznice. Kod razvoja upalnih bolesti patološka upala zamjenjuje fiziološku. I dalje je nejasno je li riječ o abnormalnom odgovoru na uobičajene enteričke antigene ili o normalnom odgovoru na još neidentificirane mikrobe. Simptomi koje ima pacijent su važan indikator upale i aktivnosti same bolesti, ali su istovremeno i subjektivni, mogu biti potencirani drugim neupalnim činiteljima kao što su intestinalne strikture, malapsorpcija žučnih soli, nepodnošenje laktoze i brojnim drugima. Rano postavljanje dijagnoze je važno zbog boljeg terapijskog učinka. Klasičnu terapiju upalnih bolesti crijeva čine aminosalicilati, kortikosteroidi te imunomodulatorni lijekovi, a u novije vrijeme i biološka terapija. Konvencionalna terapija i dalje je prva i osnovna linija kod terapije upalnih bolesti crijeva svih lokalizacija i aktivnosti. Glavni ciljevi terapije su ublažavanje simptoma, postizanje remisije i kvalitetan život bolesnika.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, crijeva, remisija

## **SUMMARY**

### **Inflammatory bowel disease in children**

Bosiljka Majkić

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) - Crohn's disease, ulcerative colitis and unclassified inflammatory bowel disease are increasingly being diagnosed in children and adolescents. These diseases differ in the localization of inflammation. In ulcerative colitis it is limited to the large intestine, while in Crohn's disease inflammation can affect the entire gastrointestinal tract. The gut is an organ that is under constant immune stimulation of microbes and antigens from food. In response to this comes the so-called. "physiological" mucositis. In the development of inflammatory diseases, pathological inflammation replaces physiological inflammation. It is further unclear whether this is an abnormal response to a common enteric antigen or a normal response to as yet unidentified microbes. Symptoms of the patient as an important indicator of inflammation and activity of the same disease, but also subjective, can be exacerbated by other non-inflammatory factors such as intestinal strictures, malabsorption of bile salts, lactose intolerance, constipation and many others. Early diagnosis is important for better therapeutic effect. Classical therapy of inflammatory bowel disease consists of aminosalicylates, corticosteroids and immunomodulatory drugs and recently biologic therapy. Conventional therapy is still the first and basic line in the treatment of inflammatory bowel disease of all localizations and activities.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, bowel, remission



## **1.Uvod**

Upalna bolest crijeva (IBD, eng. *inflammatory bowel disease*) je kronična upalna bolest gastrointestinalnog trakta nepoznate etiologije i patogeneze. Karakteristični su periodi remisije i pogoršanja. Dva su glavna oblika ovih bolesti, Crohnova bolest (CD, eng. *Crohn's disease*) i ulcerozni kolitis (UC, eng. *Ulcerative colitis*). Oni su definirani svojim kliničkim, endoskopskim, radiološkim i histološkim karakteristikama (1). Upalne bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji češće se manifestiraju zakašnjelim pubertetom, zastojem u rastu, nejasnim febrilnim stanjima, gubitkom težine, te boli u abdomenu. Smatra se da su navedeni simptomi povezani s ranijim nastupom, duljim trajanjem bolesti te samom malapsorpcijom tijekom tjelesnog rasta i razvoja. S druge strane, u odraslih se bolest najprije očitavala simptomima kao što su gastrointestinalno krvarenje, intestinalna opstrukcija te peritonitis, kao rezultat slabije osviještenosti te prekasnog javljanja liječniku (2).

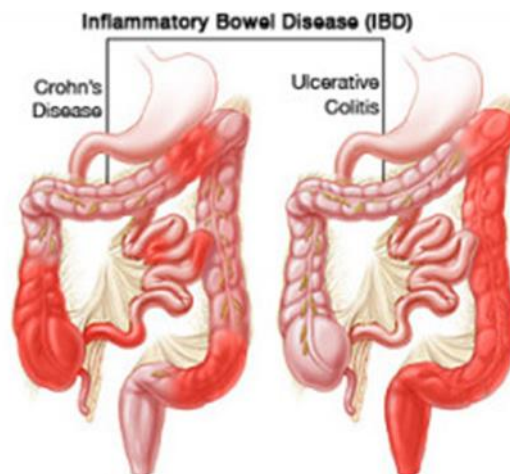
### **1.1.Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis (UC, eng. *Ulcerative colitis*) je idiopatska, upalna bolest kroničnog tijeka s fazama pogoršanja i remisije (3). Kako je ulcerozni kolitis bolest vezana isključivo s debelim crijevom, simptomi UC-a, naravno, primarno ovise o proširenosti bolesti u debelom crijevu i intenzitetu upale sluznice debelog crijeva. S obzirom na to da je UC bolest koja može zahvatiti debelo crijevo od samog početka rektuma, glavni klinički simptom je rektalno krvarenje odnosno pojava krvavih stolica. Obično su stolice pomiješane sa sluzi i gnojem. Tegobe su vrlo često praćene tenezmima i urgencijom koji mnogo puta ne rezultiraju stolicom pa ih nazivamo "lažnim pozivima". Ovisno o proširenosti upale na oralnije dijelove debelog crijeva prisutni su proljevi i bol u trbuhu. Ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje koreliraju s intenzitetom upale crijeva jesu periferni artritis, nodozni eritem, gangrenozna pioderma i episkleritis (4).

### **1.2.Crohnova bolest**

Crohnova je bolest kronična, izrazito heterogena, granulomatozna upala probavnoga trakta. Može zauzeti bilo koji dio probavnog trakta, od usta do anusa, ali najčešće zahvaća terminalni dio tankoga crijeva, proksimalni kolon i rektum. Upala uzrokuje dugotrajne i neugodne tegobe i može dovesti do ozbiljnih oštećenja probavnoga trakta. Najčešći simptomi su proljev, bol u trbuhu i gubitak na težini (5).

CD je specifična po zahvaćenosti cijele širine stijenke crijeva upalnim promjenama (transmuralnost) za razliku od ulceroznog kolitisa kod kojeg je upala ograničena na sluznicu. Karakterističan je niz intestinalnih komplikacija CD-a: fibrostenotičke ili upalne strikture, fistule i intraabdominalni apscesi. Fistule mogu postojati između vijuga crijeva (enteroenteralne), širiti se između crijeva i kože (enterokutane), prodirati u susjedne organe koji se nalaze uz crijevo (rektovaginalne, enterovezikalne) ili se prezentirati kao perianalna bolest s otvaranjem fistuloznih kanala glutealno ili na koži perinealne regije. Kod djece su česti klinički simptomi zastoj u rastu, zakašnjeni pubertet i nejasni povremeni febriliteti. Što se tiče ekstraintestinalnih manifestacija bolesti one su jednake kao za ulcerozni kolitis, ali znatno češće ako je u pitanju Crohnov kolitis, a ne upala tankog crijeva. Kod bolesnika s CD u kojih bolest zahvaća tanko crijevo, osobito jejunum, česta je malapsorpcija te pridružena metabolička bolest kostiju, oksalatni nefroliti i žučni kamenci (6).



**Slika 1.** Prikaz razlika između Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa u zahvaćenosti debelog crijeva

## 2.Uzroci

Etiologija i patogeneza upalnih bolesti crijeva nisu u potpunosti razjašnjene. Na razvoj bolesti utječu mnogobrojni faktori kao što su faktori sredine, genetska predispozicija i imunološki odgovor.

Ulcerozni kolitis nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika koje rezultira poremećenim imunološkim odgovorom. Pušenje je zaštitni čimbenik za razvoj ulceroznog kolitisa, čije se povoljno djelovanje objašnjava pojačanim izlučivanjem sluzi koja ima zaštitnu ulogu. Genetski čimbenici imaju također važnu ulogu u nastanku ulceroznog kolitisa. Bolest je poligenetska, te se smatra da je doprinos genetskih faktora u nastanku ulceroznog kolitisa u odnosu prema faktorima okoliša oko 40% (5).

Uzrok Crohnove bolesti još je nepoznat i ona je najvjerojatnije rezultat međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. Od okolišnih čimbenika rizika za razvoj Crohnove bolesti jedini sigurni čimbenik rizika za razvoj CD je pušenje, a ono je pak zaštitni čimbenik za nastanak ulceroznog kolitisa (7). Veliki značaj pridaje se psihosocijalnim faktorima koji mogu doprinijeti kliničkom pogoršanju bolesti (8). Provođene meta-analize dovode i druge rizične čimbenike u vezu sa upalnim bolestima crijeva kao što je korištenje oralne kontracepcije, gastroenteritisi tijekom prvih 6 mjeseci života, prenatalne i postnatalne infekcije, učestalija upotreba antibiotika te veća životna dob majke (9).

Do danas niti jedno istraživanje nije pružilo jasno i jednoznačno objašnjenje utvrđenih povezanosti. Jedino što je sigurno jest da okolišni čimbenici mogu značajno utjecati na početak i tijek spomenutih bolesti, pri čemu im se pripisuje čak 70 % rizika za razvoj upalnih bolesti crijeva (10).

Najvažniji čimbenik rizika u etiopatogenezi IBD-a je prisutnost bolesti u obitelji. U oboljele djece pozitivna obiteljska anamneza znatno je češća (19-41%) nego u bolesnika u kojih je bolest započela nakon 18. godine života (5-10%). Pozitivna je obiteljska anamneza također što učestalija što je oboljelo dijete mlađe (11). Ako je samo jedan roditelj bolestan, rizik za dijete je 2-13 puta veći u usporedbi s općom populacijom, a ako od IBD-a boluju oba roditelja, prije ili kasnije svako će treće dijete također oboljeti. U obiteljima s jednim bolesnim djetetom rizik da će drugo dijete oboljeti iznosi 2-3%, ako je riječ o CD-u te 0,5-1% ako je riječ o UC-u. Transmisiji bolesti najviše su izložene kćeri čije majke boluju od CD-a, što upućuje na spolno uvjetovanu dispoziciju, koja može biti i epigenetski posredovana (12). U usporedbi sa

sporadičnom pojavom bolesti, djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom oboljevaju u ranijoj životnoj dobi, a s drugim oboljelim članovima podudaraju se u tipu IBD-a i u lokalizaciji bolesti, ali ne i u težini kliničke slike (13).

### 3.Epidemiologija

IBD tijekom 21. stoljeća postaje sve značajniji javnozdravstveni problem. Brojne epidemiološke analize pokazuju porast incidencije i prevalencije IBD-a diljem svijeta uz postojanje izvjesnih razlika u podacima učestalosti u pojedinim geografskim područjima (14). Rezultati brojnih epidemioloških studija ukazuju na visoku stopu UC i CD u industrijskim zemljama Skandinavije, Velike Britanije, sjeverozapadne Europe, sjeverne Amerike i Australije, a nisku stopu u Aziji i Južnoj Americi (15). Učestalost UC je oko 2-14 slučajeva na 100.000 osoba godišnje i 3-14 slučajeva CD na 100.000 osoba godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama (16). U Europi prevalencija UC-a je 505 bolesnih na 100 000 stanovnika, a CD-a 322 bolesnih na 100 000 stanovnika. Istovremeno Sjeverna Amerika bilježi prevalenciju UC-a od 249 bolesnih na 100 000 stanovnika te CD-a od 319 bolesnih na 100 000 stanovnika (17). Iz navedenih podataka procjenjuje se da je prevalencija IBD-a premašila 0.3% ukupnog stanovništva Sjeverne Amerike te mnogih zemalja Europe (14). Incidencija IBD-a navedenih geografskih područja posljednjih godina se stabilizirala, ali i dalje ostaje viša nego u ostatku svijeta. Najviša procijenjena incidencija u Sjevernoj Americi za CD je 20.2 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje, dok je za UC 19.2 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (18). U zapadnoj Europi najviša procijenjena incidencija za CD iznosi 10.5 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje te za UC 17.2 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (14). Prema podacima dostupnim za Hrvatsku, incidencija CD-a iznosi 7,0 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje, dok je incidencija UC-a 4.3 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (19). Crohnova bolest je češća među ženama na područjima visoke incidencije, no može biti češća kod muškaraca na nekim geografskim područjima. Smatra se da kod ulceroznog kolitisa nema razlika po incidenciji među spolovima, iako su neke populacije ustanovile blago prevladavanje muškog spola (20). Bijelci češće obolijevaju od drugih rasa, međutim bilježi se porast incidencije među drugim rasama (21).

U gotovo jedne četvrtine bolesnika dijagnoza IBD-a bit će postavljena tijekom prvih 18 godina života (22). Incidencija bolesti u djece varira od zemlje do zemlje i kreće se oko 0.25 do 13.3 na 100 000 stanovnika na godinu, bilježeći stalni porast tijekom proteklih nekoliko desetljeća, posebice u sjevernoj hemisferi Zemlje i u industrijski razvijenim zemljama (23). Porast incidencije odvija se pretežito na račun Crohnove bolesti, dok se učestalost UC-a u posljednjem desetljeću više ne povećava (24). No pojedine zemlje odstupaju od tog trenda, pa je tako učestalost UC-a u Finskoj dvostruko viša negoli CD-a (25). Porast incidencije CD-a u nekim je

zemljama najbrži u prvih 10 godina života (26), dok je drugima porast incidencije najbrži u dobi od 10. do 19. godine (27).

## 4. Klinička slika

Upalne bolesti crijeva se manifestiraju širokim spektrom simptoma, kako gastrointestinalnih tako i ekstraintestinalnih. Kao i kod odraslih klinička slika IBD-a ovisi o mjestu i opsegu upale sluznice.

Klinička sumnja na IBD javlja se u djece s perzistentnim ( $\geq 4$  tjedna) ili ponavljajućim simptomima ( $\geq 2$  epizode u 6 mjeseci). Simptomi su bol u truhu, proljev, rektalno krvarenje i gubitak težine. Ostali gastrointestinalni simptomi mogu uključivati smanjen apetit, mučninu i povraćanje (28). Noćna stolica je također česta kod bolesti debelog crijeva. Gubitak težine je veliki problem kod upalnih bolesti crijeva; preko 80% bolesnika ima određeni stupanj gubitka tjelesne težine. Mnoga djeca imaju smanjen apetit/unos i smanjenu apsorpciju hrane. Kod upalnih bolesti crijeva u djetinjstvu javlja se zastoj u rastu. Iz nepoznatih razloga, zastoj u rastu izraženiji je kod dječaka nego kod djevojčica (29). Poremećaj u rastu može biti jedini znak CD-a, čak i prije nego što se manifestiraju gastrointestinalni simptomi (30). Međutim, etiologija zastoja u rastu je multifaktorska; mogući razlozi su nutritivni deficit, povećani gubici hranjivih tvari, malapsorpcija, povećane metaboličke potrebe i lijekovi. Uočeno je nekoliko promjena u pubertetu kod pedijatrijskih bolesnika s IBD-om. Odgođeni pubertet pogađa dvostruko više djece s CD-om u odnosu na UC. Prosječna dob menarhe u zdravih adolescentica je 12.8 godina; međutim jedno istraživanje pokazalo je da više od polovice adolescentica s CD-om imalo odgođenu menarhu do 16. godine ako je bolest započela prije puberteta (31).

### 4.1. Ekstraintestinalne manifestacije

IBD je sustavna bolest koja osim dobro poznatih gastrointestinalnih manifestacija može zahvatiti živčani sustav, oči, pluća, kožu, vaskularne strukture i mišićno koštani sustav. Ključno je biti svjestan ovih manje uobičajenih pojava i njihovih značajki. Brzo prepoznavanje može igrati važnu ulogu u dijagnozi, liječenju i praćenju ovih složenih poremećaja.

Između 25 i 30% pacijenata će tijekom života imati neke ekstraintestinalne manifestacije (32). Etiologija ovih stanja nije poznata, ali se pretpostavlja da su u podlozi autoimune reakcije na bakterije, indukcija imunoloških kompleksa i upalni odgovor te genetski čimbenici. Ekstraintestinalne manifestacije mogu korelirati s gastrointestinalnim simptomima, ali neki će biti prisutni čak i u remisiji. EIM koji se najčešće javlja u IBD kod odraslih i djece je upala zglobova. Do 25% pacijenata s IBD-om zahvaćeno je artralgijama/artritisom, a 20-40% pacijenata ima više od jedne epizode. Zglobne manifestacije kod IBD-a mogu biti aksijalnog ili

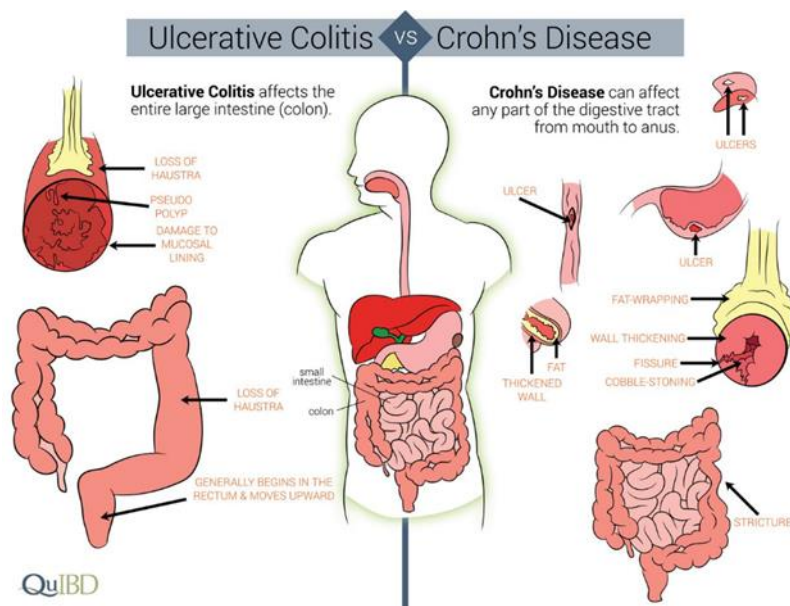
perifernog oblika. Aksijalni oblik uključuje ankilozantni spondilitis i sakroileitis. Asimptomatski sakroileitis može se naći u 10-52% bolesnika i obično se otkriva radiološkim snimanjem kostiju (33). Ankilozantni spondilitis javlja se u <2% bolesnika i također je povezan s pozitivnošću na HLA-B27 (34).

Kožne manifestacije mogu se klasificirati u tri glavne skupine: granulomatozne, reaktivne i sekundarne zbog nutritivnog nedostatka. Zahvaćenost kože opisana je u 10-15% bolesnika s IBD-om (32).

Mukokutane manifestacije IBD-a su relativno česte (35), uključujući aftozne ulkuse, nodozni eritem i psorijazu.

Bolesnici s IBD-om imaju povećan rizik za nastanak pankreatitisa, koji je posljedica žučnih kamenaca, duodenalne bolesti ili lijekova, poput 5-aminosalicilne kiseline ili azatioprina ili je autoimune etiologije (36). Akutni pankreatitis češći je u djece nego u odraslih (37).

Do 40% odraslih pacijenata s IBD-om ima osteoporozu. U jednom istraživanju, relativni rizik od prijeloma u odraslih bolesnika s IBD bio je 1,4 u usporedbi s općom populacijom (38). To je iznimno važno u pedijatrijskoj populaciji, budući da je to vrijeme rasta i sazrijevanja skeleta. Više čimbenika moglo bi doprinijeti smanjenoj gustoći koštane mase (BMD) u ovih bolesnika, uključujući lijekove, upalne odgovore, smanjenu tjelesnu aktivnost i nutritivne nedostatke zbog slabog unosa i malapsorpcije.



**Slika 2.** Razlika između Ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u zahvaćenosti stijenke crijeva.



## **5. Dijagnostika**

Kod djece za koju se sumnja na IBD važno je postaviti ispravnu dijagnozu jer postoji razlika u strategijama liječenja između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Dijagnoza se postavlja dijagnostičkom obradom koja uključuje kliničku anamnezu, fizikalni pregled, laboratorijske i endoskopske pretrage, histološku interpretaciju uzoraka biopsije sluznice i radiološke pretrage (39). Prilikom postavljanja dijagnoze i tijekom praćenja bolesti u pedijatrijskoj dobi rabe se dva indeksa aktivnosti bolesti, validirana za dječju dob, a to su PUCAI (engl. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) za UC (40) i PCDAI (engl. Pediatric Crohn's Disease Activity Index) za CD (41).

Ovi indeksi koriste se u klasificiranju bolesti u remisiju, blagu, umjerenu i tešku bolest. Međutim, treba imati na umu da PUCAI dobro korelira sa stvarnom (sluzničkom) remisijom, te njegova primjena ima značajne implikacije na odabir i/ili promjenu terapije te na daljnji tijek i prognozu bolesti, za razliku od PCDAI (ili wPCDAI) indeksa koji dokazano ne korelira sa stvarnim stanjem bolesti i češće se koristi u znanstvene svrhe. Stoga se za praćenje CD-a češće koriste upalni markeri, serumski i iz stolice, jer su bolji pokazatelji sluzničke remisije (42).

Iako se čini jednostavnim, ponekad je postavljanje dijagnoze IBD-a vrlo komplicirano, posebice u dječjoj dobi kada diferencijalna dijagnoza osim infektivnih bolesti i celijakije uključuje i alergijske bolesti te imunodeficijencije. Nekada je, unatoč jasnim kriterijima, teško razlikovati o kojem se podtipu bolesti radi – CD, UC ili neklasificiranoj upalnoj bolesti crijeva. Uzimajući navedeno u obzir, radna skupina ESPGHAN-a objavila je 2005. godine tzv. Porto kriterije kojima je cilj bio ujednačiti dijagnostički postupak za svu djecu s IBD-om koji su revidirani 2014. godine (43).

### **5.1. Laboratorijske pretrage**

Laboratorijski testovi služe za probir na upalne bolesti crijeva (IBD) prije endoskopskog zahvata. Na početku je potrebno napraviti kompletnu krvnu sliku, albumin, jetrene enzime, C reaktivni protein (CRP) i/ili brzinu sedimentacije eritrocita. Djeca s IBD često imaju anemiju, trombocitozu, povišene ESR i CRP te hipoalbuminemiju. Fekalni markeri mogu pomoći u razlikovanju IBD-a od sindroma iritabilnog crijeva. U laboratorijskoj dijagnostici danas je

neizostavno određivanje fekalnog kalprotektina čija osjetljivost u dječjoj populaciji doseže visokih 98% (42), odnosno povišen je u gotovo sve djece kod postavljanja dijagnoze. Specifičnost za IBD mu je značajno niža i u dječjoj dobi iznosi 68% (44). Kalprotektin značajno korelira s upalom sluznice crijeva, a normalizacija ukazuje na zacjeljivanje sluznice. Određivanje razine fekalnog kalprotektina prikladnije je od ponavljanja endoskopije i može biti učinkovita metoda praćenja terapije u IBD.

## **5.2.Endoskopske pretrage**

Dijagnoza IBD-a gotovo je nemoguća bez endoskopske procjene. Endoskopija s biopsijom je najosjetljivija i najspecifičnija procjena kolona/ileuma. Tijekom početnog pregleda, endoskopija pomaže u dijagnosticiranju IBD-a, razlikovanju UC i CD-a te procjeni opsega i ozbiljnosti bolesti. Makroskopski nalazi ovisno o bolesti mogu uključivati kontinuiranu upalu, ulceracije, nodularnost i strikture. Nakon dijagnoze, koristi se za praćenje odgovora na terapiju i izvođenje postupaka kao što je dilatacija strikture. Endoskopska obrada IBD-a razlikuje se kod odraslih i djece. Primjerice, pedijatrijski gastroenterolozi smatraju da je pregled bez intubacije ileusa nepotpun, a nasumične biopsije iz (gornjeg i donjeg gastrointestinalnog trakta) uzimaju se čak i u odsutnosti makroskopske bolesti. Osim toga, nakon što je nekoliko istraživanja pokazalo da je izvođenje gastroskopije tijekom obrade za pedijatrijsku IBD rezultiralo većom stopom potvrde dijagnoze, postala je standardna praksa izvođenje gornje endoskopije pri postavljanju dijagnoze; bilo tijekom početne endoskopije ili ubrzo nakon kolonoskopije. Odsutnost specifičnih simptoma gornjeg probavnog sustava ne isključuje prisutnost upale gornjeg gastrointestinalnog trakta (45).

## **5.3.Radiološke pretrage**

Tehnike snimanja poprečnog presjeka poput magnetske rezonancije (MR), kompjutorizirane tomografije (CT), kao i ultrazvuka ne samo da omogućuju vizualizaciju cijelog crijeva, već i detaljnu procjenu stijenke crijeva i susjednih ekstramuralnih promjena uključujući komplikacije u zahvaćenim segmentima crijeva. Stoga su oni važni i u praćenju učinka liječenja bolesnika s IBD-om od prve dijagnoze i tijekom cijelog tijeka bolesti (46). Tehnologija je napravila veliki napredak u posljednjem desetljeću, a drugi modaliteti poput magnetske rezonancije (MR), skeniranja računalne tomografije (CT) i ultrazvuka (US) uspješno se koriste (47). Obične

rendgenske snimke abdomena mogu biti abnormalne u 60% pacijenata s IBD-om. Međutim, nalazi su vrlo nespecifični i mogu uključivati proširenje debelog crijeva, opstrukciju tankog crijeva i sliku otiska palca (eng. thumb-printing), što je osobina ishemijske bolesti. Kontrast se može koristiti za procjenu opsega bolesti debelog crijeva ako je potrebno.

Magnetska rezonancija (MR) postala je slikovni modalitet izbora za procjenu aktivnosti upalne bolesti crijeva kod djece i odraslih. MR je koristan za procjenu upale crijeva i komplikacija. Većina radiologa i gastroenterologa preferira MR u odnosu na enterografiju kompjuterizirane tomografije (CT) zbog mogućnosti razlikovanja aktivne upale od fibroznih striktura, te zbog izbjegavanja izloženosti ionizirajućem zračenju (48).

CT je obično preferirani izbor snimanja zbog svoje šire dostupnosti i mnogih prednosti kao što su kraće trajanje snimanja, bolja razlučivost, manje artefakata pokreta, sveprisutna dostupnost i niža cijena. Glavni nedostatak CT-a je izloženost ionizirajućem zračenju i povezani teoretski rizik od indukcije maligniteta. Ovaj rizik posebno je zabrinjavajući u djece s IBD-om zbog potrebe za ponovnim pregledima tijekom dugog tijeka bolesti. (49) Pacijenti s CD-om imaju tendenciju da budu izloženi većem zračenju, nego pacijenti s UC zbog distribucije bolesti u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta i nedostatka kurativne kirurške opcije.

Ultrazvuk je siguran, brz i jeftin, a može se koristiti za praćenje djece s IBD-om i za djecu sa sumnjom na IBD. Ultrazvuk crijeva je isplativ, vrlo precizan u otkrivanju upale i ne uključuje ionizirajuće zračenje ili sedaciju. Osobito je koristan u pedijatrijskoj populaciji i u praćenju aktivnosti bolesti tijekom vremena s obzirom na ove karakteristike. Međutim, nesuradljivost pacijenta, osobito mlađe djece može otežati pravilno izvođenje i utjecati na rezultat pretrage.

Ciljana procjena stijenke crijeva obično se provodi visokofrekventnom linearnom sondom. Kao i kod fluoroskopije, uz ultrazvuk, crijevne petlje se mogu promatrati tijekom vremena radi procjene peristaltike i funkcije. Ultrazvučni kriteriji za procjenu CD-a uključuju procjenu debljine stijenke, krutosti petlje, dilatacije crijeva, prisutnost ili odsutnost striktura, abnormalnu peristaltiku, prisutnost fistule ili apscesa i mezenterične upalne promjene. Priprema bolesnika obično nije potrebna, iako se ultrazvuk obično provodi dok je pacijent natašte. Loša vizualizacija rektuma i sigmoidnog kolona, zbog položaja ovih struktura u zdjelici, čini ultrazvuk manje prikladnim za procjenu UC (50).

## **6.Terapija**

### **Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi su učinkoviti za indukciju kliničke remisije kod CD-a i UC-a u djece; međutim, otprilike polovica pacijenata postat će ovisna o kortikosteroidima ili će im trebati kirurški zahvat. Manje od jedne trećine pacijenata s CD u kliničkoj remisiji uz liječenje kortikosteroidima postići će zacjeljivanje sluznice. Kortikosteroidi nisu prikladni kao terapija održavanja zbog mnoštva utvrđenih štetnih učinaka uz dugotrajnu primjenu. Budezonid je kortikosteroid visoke snage koji prolazi kroz opsežan metabolizam prvog prolaza u jetri, ograničavajući sistemsku bioraspodivnost i štetne učinke. Farmakološki oblici budezonida s kontroliranim otpuštanjem učinkoviti su za indukciju remisije u UC i CD; međutim, nisu učinkoviti kao terapija održavanja. Iako je budezonid privlačan zbog svog smanjenog profila nuspojava, nije učinkovit kao konvencionalni kortikosteroidi i rezerviran je za blagu do umjereno aktivnu bolest (51).

### **Enteralna prehrana u Crohnoj bolesti**

Kao lijek izbora preporučuje se isključiva enteralna prehrana, budući da bolest uvodi u remisiju jednako uspješno kao primjena kortikosteroida, učinkovita je u cijeljenju sluznice (mucosal healing) i podupiranju rasta bolesnika, a nema nuspojava svojstvenih primjeni steroida (52).

U djece s blagom bolesti koja su ušla u kliničku remisiju, primjena djelomične enteralne prehrane (barem 50% dnevnih energetske potrebe) može produžiti remisiju (53). Djelomična enteralna prehrana uključuje primjenu enteralnog pripravka u dozi od barem 50% dnevnih energetske potrebe. Nedavno se primjenjuje djelomična enteralna prehrana s CDED dijetom, koja ima tri faze, stoga bi se faza 2 i 3 mogla koristiti u vrlo blagoj bolesti kao terapija održavanja, međutim, dokazi za to su vrlo limitirani (54, 55). Što se tiče enteralnog proizvoda, polimerički enteralni pripravak s cjelovitim bjelančevinama je jednako učinkovit kao semielementarni i elementarni te mu se, zbog boljeg okusa i prihvatljivije cijene, daje prednost (56, 57). Nakon dovršenja isključive enteralne prehrane bolesnik postupno, kroz nekoliko tjedana, prelazi na normalnu prehranu.

## **Aminosalicilati**

Aminosalicilati imaju lokalni protuupalni učinak na crijevnu sluznicu. Mogu se davati oralno putem tableta ili kapsula koje oslobađaju aktivni dio 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA) u tankom i debelom crijevu ili lokalno putem klizmi ili supozitorija. Sulfasalazin se koristi više od 40 godina za liječenje IBD-a, ali mnogi pacijenti ne mogu tolerirati nuspojave povezane sa sulfasalazinom (mučninu, glavobolju, groznicu i osip). Stoga su razvijeni noviji lijekovi 5-ASA bez sulfasalazina (mesalazin, balsalazid i osalazin) koji isporučuju visoke koncentracije 5-ASA u crijevnu sluznicu s manje štetnih učinaka. Lijekovi 5-ASA učinkoviti su za izazivanje i održavanje remisije kod odraslih s blago do umjereno aktivnim UC, ali je malo kliničkih ispitivanja provedeno na djeci. Balsalazid izaziva klinički odgovor nakon 8 tjedana u 45% djece s blago do umjereno aktivnim UC i remisiju u 12%. Rijetke nuspojave 5-ASA uključuju paradoksalno pogoršanje kolitisa, te pojavu intersticijalnog nefritisa, pankreatitisa, perikarditisa i pneumonitisa (58).

## **Imunomodulatori**

Tiopurinski lijekovi, uključujući azatioprin i njegov aktivni metabolit merkaptopurin (6-MP), koriste se za liječenje IBD-a više od 30 godina. S obzirom na njihov odgođeni početak učinka od nekoliko tjedana, tiopurini su uglavnom učinkoviti kao terapija održavanja. Značajno multicentrično, randomizirano kliničko ispitivanje pokazalo je da rano (unutar prvih 8 tjedana dijagnoze) uvođenje 6-MP smanjuje izloženost kortikosteroidima i poboljšava održavanje kliničke remisije u djece s CD-om. Na sličan način, opservacijske studije podupiru upotrebu tiopurina u djece s UC otpornim na 5-ASA lijekove. Nuspojave povezane s tiopurinima uključuju mijelosupresiju, povišene razine transaminaza i pankreatitis. Primijećen je mali povećani rizik od limfoma povezan s tiopurinima, s apsolutnim rizikom od 4,5 na 10 000 pacijent-godina u djece koja primaju tiopurine u usporedbi s 0,6 na 10 000 pacijent-godina u općoj pedijatrijskoj populaciji (59).

**Metotreksat** je još jedan imunomodulator koji se koristi s povećanom učestalošću s obzirom na povećan rizik od limfoma s tiopurinima. Velika retrospektivna kohortna istraživanja podupiru primjenu metotreksata kao učinkovitog u održavanju kliničke remisije u oko jedne trećine djece s CD-om. Metotreksat se također može koristiti za održavanje remisije kod pedijatrijskog UC. Neželjeni učinci metotreksata uključuju češće mučninu, a rjeđe i pri dugotrajnijoj primjeni, fibrozu pluća, hepatotoksičnost i mijelosupresiju. Obzirom da interferira

s metabolizmom folne kiseline, potrebna je njena supstitucija tijekom terapije metotreksatom. (60).

### **Biološka terapija**

Uvođenje terapijskih monoklonskih protutijela usmjerenih protiv TNF-a, glavnog proinflatarnog patogenog citokina u CD-u i UC-u, revolucioniralo je liječenje IBD-a. Ovi anti-TNF biološki lijekovi daju se infuzijom (infliksimab) ili supkutanom injekcijom (adalimumab, certolizumab pegol i golimumab). Infliksimab, prvi lijek protiv TNF-a uveden 1998. godine, proučavan je u dobro osmišljenim istraživanjima i indiciran je za liječenje umjereno do jako aktivnog CD-a i UC-a u djece. U djece s CD-om, 88% odgovara na infliksimab s 56% u remisiji nakon 1 godine. Adalimumab je također pokazao učinkovitost u liječenju umjereno do jako aktivnog CD-a u djece. Anti-TNF lijekovi se obično koriste u djece s IBD-om otpornim na kortikosteroide ili u onih koji su ovisni o kortikosteroidima unatoč imunomodulatornoj terapiji. Ponekad se koriste u kombinaciji s imunomodulatorima, a kod odraslih je kombinacija infliksimaba i azatioprina učinkovitija od primjene istih lijekova pojedinačno (61).

Kao prva linija terapije održavanja preporuča se i metotreksat u dozi od 15 mg/m<sup>2</sup> (maksimalna doza 25 mg), jednom tjedno subkutano ili intramuskularno (57, 62). Uz metotreksat daje se folacin u dozi od 5 mg (24-72h nakon primjene metotreksata ili 1 mg svakodnevno). Mnogi centri kod bolesnika s dobrim odgovorom kroz prva 4 mjeseca prelaze sa supkutanog na oralni metotreksat, čime se smanjuje nelagoda uboda u djece, ali i troškovi.

Do ranih 2000-ih, do jedne trećine pacijenata s umjerenim do teškim UC zahtijevala je kolektomiju unatoč liječenju kortikosteroidima. Međutim, tijekom posljednjih 20 godina infliksimab je doveo do uspješnog poticanja i održavanja remisije i cijeljenja sluznice u bolesnika s ulceroznim kolitisom te je spriječio potrebu za kolektomijom. Procjena buduće učinkovitosti anti-TNF $\alpha$  lijekova na temelju početnih kliničkih karakteristika bolesti, pokazala se uspješnom i kod odraslih i kod pedijatrijskih IBD bolesnika. Prediktori lošeg anti-TNF $\alpha$  odgovora u bolesnika s ulceroznim kolitisom uključuju tešku bolest, pretilost, duže trajanje bolesti (> 2 godine), prethodnu operaciju crijeva, pothranjenost, hipoalbuminemiju i anemiju. Mnogi od ovih kliničkih čimbenika vjerojatno utječu na farmakokinetiku anti-TNF $\alpha$  tretmana što rezultira nižom koncentracijom lijeka tijekom indukcije što dovodi do nedostatka odgovora na terapiju. U pedijatriji se genetski, serološki i mikrobiomski čimbenici također istražuju kao biomarkeri za predviđanje odgovora na terapiju (63).

**Ustekinumab** je monoklonsko protutijelo na interleukin 12 i 23 čija je učinkovitost u uvođenju i održavanju remisije Crohnove bolesti dokazana u više studija odraslih bolesnika koji su ranije liječeni anti-TNF terapijom (64-66). Meta-analiza ovih istraživanja utvrdila je da je ustekinumab učinkovit u uvođenju bolesti u remisiju (67). Podaci u djece su još uvijek oskudni. Doza za djecu prilagođena je površini tijela (uzimajući u obzir da je standardna površina tijela odrasle osobe  $1.73\text{m}^2$ ) svakih 8 tjedana (68). Sigurnost lijeka u odraslih, a prema još uvijek ograničenim podacima i u djece, vrlo je dobra.

### **Talidomid**

Talidomid se pokazao uspješnim u indukciji remisije, a praćenjem je nakon 12 mjeseci u većine bolesnika utvrđena klinička remisija i cijeljenje sluznice (69). Međutim, primjena talidomida uvelike je ograničena nuspojavama koje uključuju sedaciju, perifernu neuropatiju te teratogenost. Stoga je primjena limitirana samo na vrlo pomno odabrane bolesnike koji nemaju odgovor na imunomodulatornu i biološku terapiju. Početna doza talidomida je 50 mg, a može se postupno povećati; uobičajene doze su 50 mg za djecu s tjelesnom masom nižom od 30 kg, 100 mg za one 30 do 60 kg, i 150 mg za one s više od 60 kg. Test na trudnoću i striktna kontracepcija jesu nužni kad god postoji i najmanja mogućnost za početak spolne aktivnosti.

### **Vedolizumab**

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje ima selektivni učinak na crijevo budući da je usmjereno prema  $\alpha 4\beta 7$  integrinu. Bolji učinak je utvrđen ukoliko se vedolizumab koristi kao prva biološka terapija. S druge strane, vedolizumab se u liječenju perianalne bolesti u odrasloj populaciji nije pokazao učinkovitim (70).

## 7. Prognoza

Iako je ključni koncept u liječenju IBD-a izazivanje i održavanje remisije, sveprisutni učinci IBD-a u djece upućuju da je holistička skrb neophodna, s obzirom na više aspekata bolesti i njegovih komplikacija. Osiguravanje ovih aspekata u terapijskom multidisciplinarnom pristupu usmjerenom na dijete (i obitelj) nužno je za osiguranje dobrih rezultata. Uz to, temeljni su ciljevi su uvođenje u remisiju (kontrola upale), a zatim održavanje remisije. Iako se remisija može razmatrati na kliničkoj (ublažavanje simptoma) i biokemijskoj razini (normalizacija sistemskih markera upale), histološka remisija (normalizacija histoloških promjena ili zacjeljivanje sluznice) smatra se idealnim ciljem terapije.

Kvaliteta života (QOL) pacijenata s UC je narušena tijekom razdoblja aktivne bolesti, a čak i tijekom remisije. Oko jedne trećine pacijenata i dalje imaju narušenu kvalitetu života zbog simptoma koji su u skladu sa sindromom iritabilnog crijeva. Zabrinutost specifična za bolest uključuje gubitak kontrole defekacije, nedostatak energije, nuspojave lijekova, pogoršanje bolesti i strah od kolektomije ili raka debelog crijeva, a sve to značajno utječe na društveno i psihičko funkcioniranje. Svakako, pacijenti s UC općenito se dobro prilagođavaju svojoj bolesti, a više od 90% pacijenata s UC smatra da imaju normalnu razinu tjelesne aktivnosti za svoju dob i da ostaju u potpunosti sposobni za posao (71). Pojedinačni pacijenti s UC imaju vrlo različito iskustvo i tumačenje njihove bolesti te, u svrhu uključivanja povjerenja i olakšavanja dugotrajnog terapijskog odnosa, liječnici bi trebali nastojati pitati i razumjeti utjecaj UC na obiteljske, društvene i profesionalne živote svojih pacijenata.

Dodatni cilj je osigurati da dijete može nastaviti s normalnim školskim ili drugim aktivnostima. Obrazovanje za specifične bolesti, aktivnosti vršnjačke podrške i pristup psihosocijalnoj podršci također su važne komponente. Pružanje ovih ključnih aspekata koje pruža multidisciplinarni tim usmjeren na djecu i obitelj na čelu s pedijatrijskim gastroenterologom optimalno je za osiguravanje vrhunskih rezultata. Ključni članovi tima, uz gastroenterologa trebali bi biti dječji kirurg, medicinska sestra, dijetetičar, psiholog i socijalni radnik.



## 8. Zaključak

Incidencija dječje upalne crijevne bolesti (IBD) raste u cijelom svijetu, posebno u razvijenijim zemljama. Ova stanja imaju posebne značajke i obrasce kod djece u usporedbi s odraslima. Uz uobičajene gastrointestinalne simptome kao što su proljev, bol u truhu, gubitak težine, anemija i rektalno krvarenje, u djece se bolest može prezentirati ekstraintestinalne manifestacije, poput zastoja u rastu i odgođenog puberteta. Upalne bolesti crijeva dijagnosticiraju se kombinacijom kliničkih, patoloških, endoskopskih i seroloških značajki. Rano razmatranje moguće IBD važno je za postavljanje brze dijagnoze. Iako sugestivna povijest simptoma crijeva može biti prisutna, djeca mogu imati atipične simptome. Ključne diferencijalne dijagnoze koje treba razmotriti i isključiti uključuju crijevne viroze (osobito ako je anamneza kratka), funkcionalne poremećaje i druga GI stanja (npr. celijakija). Nakon pregleda anamneze i pažljivog kliničkog pregleda, početni testovi trebali bi se usredotočiti na isključivanje drugih mogućih stanja i mjerenje upalnih markera kako bi se podržala daljnja (invazivnija) istraživanja.

Ciljevi terapije kod pedijatrijskog IBD-a su potaknuti i održati kliničku remisiju, ublažiti simptome, optimizirati rast, poboljšati kvalitetu života i što je više moguće minimizirati toksičnost. Definicija remisije uključuje kliničku remisiju, duboku remisiju, koja uključuje cijeljenje sluznice i potpunu remisiju što znači kliničku, mukoznu i histološku remisiju. Rano razmatranje dijagnoze važno je kako bi se izbjegao dodatni štetni utjecaj na rast, prehranu i normalno funkcioniranje.

Nutritivni aspekti su kritični u cjelokupnom liječenju IBD-a. Cjelokupno praćenje rasta i prehrane ključni su elementi kontinuiranog liječenja. Pedijatrijska populacija IBD-a od posebnog je kliničkog interesa jer se približno četvrtini pacijenata s IBD-om dijagnosticira prije 20 godina, a vrhunac se javlja u adolescenciji. Djeca i adolescenti s IBD-om suočavaju se sa značajnim stresom povezanim s doživotnom bolešću koju karakterizira recidivirajući i nepredvidiv tijek bolesti i potencijalno neugodni simptomi. Brigu o djeci i adolescentima s IBD-om treba razmotriti u okviru multidisciplinarnog fokusa, s mnogo različitih zdravstvenih stručnjaka koji igraju važnu ulogu.

## 9.Literatura

1. Shih QD and Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(3): 390–400.
2. Law S., LI KK. Age-related differences in the clinical course of Crohn's disease in an asian population: A retrospective cohort review. *Indian Pediatr.* 2013 Dec;50(12):1148-52.
3. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jul;3(7):521–33.
4. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. U: Vucelić B i sur, ur. *Gastroenterologija i hepatologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 723-60.
5. M. Katičić: Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva, *Acta medica Croatia*, br. 2, studeni 2013, str. 93-110
6. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. U: Vrhovac B i sur, ur. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 794-804.
7. Međugorac M. Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva na biološkoj terapiji. *Diplomski rad.* Zagreb: Medicinski fakultet; 2014.
8. Sartor R. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB, eds. *Inflammatory Bowel Disease*, 5 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000;153-178.
9. Mikhailov TA, Furner SE. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 21;15(3):270-9.
10. Rogler G, Zeitz J, Biedermann L. The search for causative environmental factors in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2016;34:48-55.
11. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis.* 2013;45:89-94.
12. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, et al. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:31-64.
13. Van Der Woude C J, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9:107-24
14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. (citirano 22.02.2022.) Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050646/>
15. Langman MJS. Epidemiological overview of inflammatory bowel disease. In: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Fazio VW, eds. *Inflammatory Bowel Diseases.* New York, NY: Churchill Livingstone; 1997; 35–39.
16. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–1517.
17. Mahadevan U, Silverberg MS. Inflammatory Bowel Disease–Gastroenterology Diamond Jubilee Review. *Gastroenterology.* 2018 May;154(6):1555-1558. (citirano 22.02.2022) Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550591/>

18. Damjanov I, Seiverth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5 promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
19. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, Mićović V, Stimac D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000- 2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Apr;41(4):437- 44. [citirano 22.02.2022.]
20. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942-951. doi:10.3109/00365521.2015.1014407
21. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe?. *Postgrad Med J.* 2006;82(967):332-337.
22. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Infl amm Bowel Dis* 2011;17:423-39.
23. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142:46-54 e42; quiz e30.
24. Ruel J, Ru ane D, Mehandru S, et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:88-98
25. Lehtinen P , Ashorn M, Iltanen S, et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Infl amm Bowel Dis.* 2011;17:1778-83
26. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147:803-813 e7; quiz e14-5
27. Chouraki V , Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1133-42
28. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Incidence of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease diagnosed in pediatric patients. *Infl amm Bowel Dis.* 2010;16:638-644
29. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut.* 1993;34:939-43.
30. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1988;95:1523-7.
31. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res.* 2003;53:205-10.
32. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore).* 1976;55:401-12.
33. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7227-36.
34. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19:7-21.

35. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119:895–902.
36. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1598–1619.
37. Broide E, Dotan I, Weiss B, et al Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:714–717.
38. Bernstein CN. Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18:428–34.
39. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;357:1-7.
40. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, i sur. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133(2):423–32.
41. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, i sur. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):439–47.
42. Iva Hojsak, Sanja Kolaček, Zrinka Mišak i sur. Inflammatory bowel disease in children – from the diagnosis to the treatment Recommendations from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association. *Liječ Vjesn* 2022;144;suplement 1:50–70
43. Vandenplas Y. Management of Benign Esophageal Strictures in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20(4):211–15.
44. Manfredi MA; Jennigs RW, Anjum MW, Hamilton TE, Smith-ers CJ, Lightdale JR. Externably removable stents in the treatment of benign recalcitrant strictures and esophageal perforations in pediatric patients with esophageal atresia. *Gastrointest Endosc* 2014;80(2)246–52
45. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:445–58.
46. Sipponen T., Kolho K.-L. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;50(1):74–80.
47. Venkatesh K. Endoscopic modalities in pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P, editor. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 211–35.
48. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556–585.
49. Mackalski BA, Bernstein CN. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55:733–41.
50. Kilcoyne A, Kaplan JL, Gee MS. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 917– 932.

51. Huprich JE, Rosen MP, Fidler JL, et al. ACR appropriateness criteria on Crohn's disease. *J Am Coll Radiol* 2010; 7:94–102.
52. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD000542.
53. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, i sur. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020.
54. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, i sur. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157(2):440–50 e8.
55. Niseteo T, Sila S, Trivic I, Misak Z, Kolacek S, Hojsak I. Modified Crohn's disease exclusion diet is equally effective as exclusive enteral nutrition: Real-world data. *Nutr Clin Pract* 2021.
56. Hojsak I, Matic K, Sila S, Trivic I, Misak Z, Kolacek S. Characteristics of polymeric formula and route of delivery of exclusive enteral nutrition have no effect on disease outcome and weight gain in pediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2020;39 (4):1108–11.
57. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, i sur. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1179–207.
58. Calabrese E, La Seta F, Buccellato A, et al. Crohn's disease: a comparative prospective study of transabdominal ultrasonography, small intestine contrast ultrasonography, and small bowel enema. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:139-145.
59. Levine A, Weizman Z, Broide E, et al. Israeli Pediatric Gastroenterology Association Budesonide Study Group A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):248–252.
60. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H, NASPGHAN IBD Committee Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):298–305.
61. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(9):1443–1451.
62. Hojsak I, Misak Z, Jadresin O, Mocic Pavic A, Kolacek S. Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(10):1208–13.
63. Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2804–2812.
64. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, i sur. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375 (20):1946–60.
65. Sandborn W, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Panaccione R, Panes J, i sur. The Crohn's Disease-Ulcerative Colitis Clinical Appraisal Update: Emerging Trends in Clinical Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(9):e121–2.

66. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, *i sur.* Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367(16):1519–28.
67. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD007572.
68. Rosh JR, Turner D, Griffiths A, Cohen SA, Jacobstein D, Adedo-kun OJ, *i sur.* Ustekinumab in Paediatric Patients with Moder-ately to Severely Active Crohn's Disease: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Results from UniStar, a Phase 1 Study. *J Crohns Colitis* 2021;15(11):1931–42.
69. 84. Lazzerini M, Villanacci V, Pellegrin MC, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, *i sur.* Endoscopic and Histologic Healing in Children With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Thalidomide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(9):1382–9 e1.
70. Chapuis-Biron C, Bourrier A, Nachury M, Nancey S, Bouhnik Y, Serrero M, *i sur.* Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(7):719–27.
71. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e135.

## **10.Prilozi**

**Slika 1.** Prikaz razlika između Crohnove bolesti i Ulceroznog kolitisa u zahvaćenosti debelog crijeva.

<https://hucuk.hr/ibd-inflammatory-bowel-disease/>

**Slika 2.** Razlika između Ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u zahvaćenosti stijenke crijeva.

<https://img.medicineh.com/img/files/how-crohns-differs-from-ulcerative-colitis.jpg>