Procjena aktivnosti Crohnove bolesti primjenom biokemijskih parametara

Kekez, Inka

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:785912

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Inka Kekez

Procjena aktivnosti Crohnove bolesti primjenom biokemijskih parametara

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Inka Kekez

Procjena aktivnosti Crohnove bolesti primjenom biokemijskih parametara

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za upalne bolesti crijeva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Željka Krznarića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis i objašnjenje kratica

5-ASA- Mesalazin

6-MP-6-merkaptopurin

Al-Aluminij

Anti-CBir1- Protutijela na flagelin

Anti-OmpC- Anti-outer membrane protein C hrv. Protutijela na vanjski dio membrane proteina C

ASCA- Anti Saccharomyces cerevisiae antitijela

AZA- Azatioprin

CB-Crohnova bolest

CDAI- The Crohne's Disease Activity index hrv. Indeks aktivnosti Crohnove bolesti

CDEIS- Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity hrv. Endoskopski indeks ozbiljnosti bolesti

CRP-C reaktivni protein

CT-Kompjuterizirana tomografija

DNK- Deoksiribonukleidna kiselina

FCP- Fekalni kalprotektin

GI-Gastrointestinalni

IBD-Inflammatory Bowel Disease hrv. Upalne bolesti crijeva

IBS-Irritable Bowel Syndrome hrv. sindrom iritabilnog crijeva

IL- Interleukin

JB-Johnova bolest

KKS-Kompletna krvna slika

MAP- Mycobacterium Avium Paratuberculosis

microRNK- Mikro ribonukleidna kiselina

MR-Magnetna rezonancija

MTX- Metotreksat

MZGP2- Glavni zymogen glikoprotein 2

NCCDS- The National Cooperative Crohn's Disease Study

NICE- The National Institute for Health and Care Institute

NPV-Negativna prediktivna vrijednost

PABs- Antigen specifična protutijela na gušteraču

pANCA- Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela

PPV-Pozitivna prediktivna vrijednost

SAA- Serumska amiloidaza

SES-CD- Simple Endoscopic Severity Index

SE-Sedimentacija eritrocita

TNF α- Tumor necrosis factor α hrv. Faktor tumorske nekroze α

UC-Ulcerozni kolitis

Sadržaj

1. UVOD.....1
   1.1. Definicija Crohnove bolesti.....1
   1.2. Rizični čimbenici.....2
2. KLINIČKA SLIKA..... 3
   2.1. Gastrointestinalne manifestacije..... 3
   2.2. Ekstraintestinalne manifestacije..... 3
3. DIJAGNOZA..... 4
   3.1. Diferencijalna dijagnoza..... 4
   3.2. Laboratorijski i slikovni nalazi..... 4
4. KRITERIJI ZA PROCJENU AKTIVNOSTI..... 6
5. BIOMARKERI U PROCJENI AKTIVNOSTI BOLESTI..... 11
   5.1. Biomarkeri iz krvi.....12
   5.2. Biomarkeri iz uzorka stolice.....13
   5.3. Klinička korist.....15
   5.4. Biomarkeri u budućnosti.....16
6. TERAPIJA..... 20
7. ZAKLJUČAK..... 23
8. ZAHVALE..... 24
9. LITERATURA..... 25
10. ŽIVOTOPIS..... 31

Sažetak

Procjena aktivnosti Crohnove bolesti primjenom biokemijskih parametara

Inka Kekez

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva čiji je uzrok još uvijek nepoznat ali neki okolišni čimbenici mogu povećati rizik (pušenje, oralna kontracepcija, apendektomija i dr.) Rad nas upoznaje sa upalnim bolestima crijeva a posebno sa Crohnovom bolešću. Ne postoji poseban test kojim bi se dijagnosticirala Crohnova bolest i veoma je važno razlikovati bolest od drugih stanja koja mogu imati slične simptome. Osobita pozornost posvećena je biomarkerima te njihovoj ulozi u dijagnostici, terapiji te praćenju aktivnosti bolesti. Prikazani su neki od indeksa za praćenje aktivnosti bolesti koji se koriste u rutinskoj kliničkoj primjeni (The Crohn's Disease Activity Indeks (CDAI), Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS), Simple Endoscopic Severity Index (SES-CD)) te njihova usporedba sa biomarkerima.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest, biomarkeri, indeksi aktivnosti, terapija, dijagnostika

Summary

Biomarkers in assessment of inflammatory bowel disease

Inka Kekez

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease (IBD). The exact cause is still unknown but some environmental factors can increase the risk (smoking, oral contraceptives, appendectomy etc.) The thesis introduces us with inflammatory bowel disease specifically with Crohn's disease.There is no specific test to diagnose Crohn's disease and it is very important to exclude other conditions that have similar signs and symptoms.Particular attention was given to biomarkers and their role in diagnostics, therapy and in activity monitoring. Some of the indexes for activity monitoring that are used in routine clinical practice (The Crohne's disease activity indeks (CDAI), Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS), Simple Endoscopic Severity Index (SES-CD)) are shown and compared with biomarkers.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, biomarkers, activity index, therapy, diagnostics

1. UVOD

1.1. Definicija Crohnove bolesti

Crohnova bolest(CB) pripada posebnoj skupini bolesti probavnog sustava nazvanim upalne bolesti crijeva (eng. Inflammatory bowel disease- IBD). Osim Crohnove bolesti u ovu skupinu se još ubrajaju ulcerozni kolitis (UC), nedeterminirani kolitis i mikroskopski kolitis. Radi se o upalnoj, idiopatskoj i kroničnoj bolesti probavnog sustava koja može izazvati upalu u bilo kojem dijelu probavnog sustava a najčešće (~75%) zahvaća tanko crijevo od čega je približno u 90% slučajeva zahvaćen ileum (1).Za CB je karakteristična transmuralna upala kao posljedica staničnog imunološkog odgovora gastrointestinalne sluznice(2).Točan uzrok bolesti još uvijek nije poznat a najraširenija hipoteza govori o utjecaju okolišnih čimbenika ili infekcije koji mogu promjeniti stanični odgovor gastrointestinalne sluznice koji posljedično vodi do gubitka tolerancije na intestinalne antigene (3). Incidencija i prevalencija CB su u porastu, a rizik za pojavu bolesti je veći kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom**.** U Europi se godišnja incidencija CB kreće oko 0,3-12.7/100000 osoba, a prevalencija 0,6-322/100000 osoba. CB se može javiti u bilo kojem razdoblju života ali najčešće se javlja između 20. i 30. godine (4).Prema posljednjem istraživanju incidencija u Hrvatskoj je iznosila 7,0/100000 (1). U usporedbi sa općom populacijom, bolesnici s CB imaju veći mortalitet,-a prema studiji Bewerta i suradnika standardizirani omjer mortaliteta (omjer broja smrti u bolesnika s CD i broja očekivanih smrti u općoj populaciji) iznosi 1.38 (95% interval pouzdanosti, od 1.23 do 1.55) (5).

1.2. Rizični čimbenici

Iako je rizičnih čimbenika puno, pušenje je jedini sigurno dokazani čimbenik okoliša koji povećava šansu za oboljenje od CB. Aluminij (Al) se navodi kao jedan od kemijskih čimbenika koji bi mogao utjecat na patogenezu CB (6). Od bioloških čimbenika rizika važno je spomenuti infekcije posebno zbog uočavanja sličnosti između CB i Johnove bolesti (JB) koju uzrokuje Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP) što spomenutu bakeriju čini rizičnim čimbenikom za CB (7). Osobe preosjetljive na kvasac, odnosno Saccharomyces cerevisiae imaju veći titar IgA i IgG protutijela nego kontrolne skupine što bi ukazivalo na dodatan rizični čimbenik (8). U tablici 1 su navedeni neki od čimbenika okoliša povezani s nastankom upalnih bolesti crijeva.

Tablica 1. Čimbenici okoliša povezani s nastankom IBD

Izvor: Vucelić B, Čuković Čavka S (1)

Pušenje
Oralnikontraceptivi
Faktoriranogdjetinjstva
raniprekiddojenjapasivnopušenjehigijena infekcije
Infekcije
Mycobacterium paratuberculosis virusospica vakcinaprotivospicavirusrubeole
Operacijaslijepogcrijeva
Prehrana

rafiniranišećerimargarinkvasaccokolada Cola-pića

2. KLINIČKA SLIKA

S obzirom da CB može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, može imati vrlo kompleksnu kliničku sliku koja ovisi o lokalizaciji bolesti. Za CB je karakteristično da se prezentira sa periodima remisije i relapsa sa povratnim upalnim razdobljima tijekom kojih se razvijaju komplikacije(9).Osim gastrointestinalnih (GI) manifestacija, postoje i manifestacije izvan probavnog sustava. Najčešći prvi simptomi su kronični proljev s bolovima u trbuhu, vrućica, anoreksija i gubitak tjelesne težine.

2.1. Gastrointestinalne manifestacije

Transmuralna upala može dovesti do niza komplikacija CB: intraabdominalnih apscesa, upalnih striktura i fistula koje mogu postojati između vijuga crijeva, širiti se između crijeva i kože i prodirati u susjedne organe koji se nalaze uz crijevo (1). Trbuh može biti bolno osjetljiv na palpaciju a moguća je i prezentacija sa slikom akutnog abdomena dok otprilike 1/3 bolesnika ima perianalnu bolest o obliku perianalnih fistula ili fisura (2).

2.2. Ekstraintestinalne manifestacije

Nespecifični simptomi kao vrućica, slabost i anoreksija se često javljaju, a neki se pacijenti mogu prezentirati samo ekstraintestinalnim manifestacijama. Na IBD mogu ukazivati očne promjene, erythema nodosum, periferni artritis, aftozne lezije u ustima i pioderma gangrenosum (9).Ako bolest zahvaća tanko crijevo a osobito jejunum, česta je malapsorpcija s pridruženom metaboličkom bolesti kostiju, žučni kamenci i

oksalatni nefroliti (1). Kod djece je najčešća ekstraintestinalna manifestacija seronegativni artritis koji zahvaća velike zglobove donjih ekstremiteta (10).

3. DIJAGNOZA

Dijagnoza se dobiva na temelju kombinacije kliničke slike, laboratorijskih, radioloških, endoskopskih pretraga i patohistološkog nalaza bioptata crijeva. Krvne pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku (KKS), upalne parametre, jetrene enzime, biokemijske pretrage i razinu vitamina D.

3.1. Diferencijalna dijagnoza

Različite infekcije mogu oponašati kliničku sliku CB (*Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter, Yersinia, Salmonella...)*, određene maligne bolesti (limfom, sarkom, karcinoid, leukemija), celijakija, apendicitis, divertikulitis i dr.

3.2. Laboratorijski i slikovni nalazi

Tipični nalazi za CB su povišeni upalni parametri (C reaktivni protein (CRP), ubrzana sedimentacija eritrocita (SE)), anemija zbog manjka željeza te manjak vitamina B12 i folata.Koprokulture se uzimaju u svrhu identifikacije Clostridium difficile, parazita ili njihovih jajašaca kod pacijenata sa dugotrajnim proljevom. Endoskopske pretrage, kao ileokolonoskopija te biopsija su korisne u postavljanju dijagnoze. Nalazi uključuju diskontinuirane upalne ili ulcerirajuće promjene sluznice („cobblestone“). Daljnjim napredovanjem bolesti mogu se naći stenoze, fistule ili pseudopolipi. Histološki nalaz detektira razvoj granuloma i fokalna područja upale(11).Od radioloških pretraga koriste se i radiološka pasaža tankog crijeva koja može pokazati strikture („znak

vrpce“), prestenotičke dilatacije, fistule ili separaciju crijevnih vijuga. U slučaju kliničke slike koja ukazuje bolest kolona indicirana je irigografija koja može prikazati refluks barija uz iregularnosti i nodularnost sluznice te suženje lumena probavne cijevi. Bolesnicima koji imaju kliničku sliku akutnog abdomena treba učiniti snimku nativnog abdomena u stojećem i ležećem položaju te pretragu kompjuterizirane tomografije(CT) (2). Ultrazvučni pregled je koristan zbog uočavanja mogućih komplikacija na mokraćnom sustavu, bilijarnih kolika te ginekoloških promjena kod žena sa boli u donjem dijelu abdomena, te predstavlja koristan dijagnostički test u bolesnika sa sumnjom na CB, a osim toga može biti koristan za kasnije praćenje bolesnika sa CB. Magnetna rezonancija (MR) zdjelice se koristi za procjenu kompleksnosti bolesti u maloj zdjelici, a MR enterografija je metoda koja može bolje razučiti radi li se o upali ili fibrozi u tankom crijevu (1,2,3).

4. KRITERIJI ZA PROCJENU AKTIVNOSTI

Dugo vremena se pokušavalo identificirati klinički indeks koji bi mogao izmjeriti stupanj upalne aktivnosti bolesti i težine bolesti. Montrealska revizija Bečke klasifikacije predstavljena u Montrealu 2005. na Svjetskom gastroenterološkom kongresu danas se smatra internacionalnim standardom fenotipske klasifikacije CB (tablica 2).

Tablica 2. Usporedba Bečke i Montrealske klasifikacije

Izvor: Katičić M, (12)

Objašnjenje: *L4 je modificiran i može biti dodan L1-L3 lokalizaciji ako uz nju postoji i bolest gornjeg GI sustava, a „p“ se dodaje fenotipu B1-B3 ako uz njega postoji i perianalna bolest

	klasifikacija	
	Bečka	Montrealska
Dobkoddijagnoze	A1ispod40god.	A1ispod16god.
	A2 iznad40 god.	A2između17 i40god.
		A3 iznad40 god.
Lokalizacija	L1 ileum	L1 ileum
	L2kolon	L2kolon
	L3ileumikolon	L3ileumikolon
	L4gornjiGItrakt	L4samogornjiGItrakt*
Predominantni fenotip	B1nestrikturirajući,nepenetrirajući	B1nestrikturirajući,nepenetrirajući
	B2strikturirajući	B2strikturirajući
	B3penetrirajući	B3penetrirajući
		pperianalnabolestpromjenjeno†

Indeks aktivnosti bolesti temeljen na kliničkim i biokemijskim parametrima

The Crohn's disease activity indeks (CDAI) je jedan od nekoliko indeksa koji se nalaze u kliničkoj primjeni.Razvio ga je The National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS). Postoji 8 varijabli iz kojih se zbrojem dobije CDAI score (tablica 3)

Tablica 3. CDAI indeks-kliničke i laboratorijske varijable

Izvor: Katičić M, (12)

	Faktor težine
Brojtekućihilimekanihstolicasvakidantijekom7dana	x2
Bolutrbuhu(graduiranopojačiniod0do3)svakidantijekom7dana	x5
Općeosjećanje,subjektivnaprocjenaod0 (dobrostanje)do4(izrazitološestanje)svaki dantijekom7dana	x7
- Postojanjekomplikacija - artritisiliartralgija - iritisiliuveitis - *Erythemanodosum,Pyodermagangrenosum,Aphthousstomatitis* - analnafisura,fistulailiperirektalniapsces - drugecrijevnefistule - febrilitet(groznica)preko100stupnjevaFrtijekomproteklihtjedandana	x20
UzimanjeLomitilailiopijatazbogproljeva	x30
Nalazrezistenceutrbuhu(0akonema,2prisumnji,5sigurannalaz)	x10
Odstupanjevrijednostihematokrita47%zamuškarcei 42% zažene	x6
Postotakodstupanjaodstandardnetežine	x1

Tablica 4. CDAI-stupnjevi aktivnosti bolesti

Izvor: Katičić M, (12)

Objašnjenje: Prema CDAI zbroju bolest se klasificira u 3 skupine: blaga bolest ako je CDAI 150-200, umjereno teška bolest ako je CDAI 220-450 i teška bolest ako je CDAI >450

Blagabolesti	Umjereno aktivnabolest	Teškabolest
CDAI150–220	CDAI220–450	CDAI>450
Ambulantna obrada,jeloipiće - <10%gubitkatežine - Beznalazaopstrukcije, povišene temperature, rezistence utrbuhuili napinjanjastjenke, - CRPnajčešće povišeniznaddonjegranice	- Intermitentnopovraćanje - Gubitaktežine>10% - Nedjelotvornoliječenjezablagubolest - Nemaznakovaopstrukcije - CRPnajčešće povišeniznaddonjegranice	- Kaheksija,BMI<18kg/m^2ilinalazopstrukcijeili apscesa - Perzistiranjetegobaunatočintenzivnom liječenju - PovišenCRP
Upozorenje:simptomiopstrukcijenisuuvijekvezaniuzupalnu aktivnostitrebajubitivrednovanikaododatniparameter		

Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

Indeks (tablica 5) temeljen na procjeni endoskopske aktivnosti bolesti, koristi se kao ocjena endoskopskog izlječenja nakon terapije kortikosteroidima i infliksimabom. Što je veći zbroj bodova to je teži oblik bolesti no do sada još nije definirana granica koja bi označavala remisiju bolesti. Izračun CDEIS zbroja (tablica 6.) je kompliciran i preporuča se za kliničke studije koje prate endoskopsku aktivnost bolesti.

Tablica 5. Endoskopski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CDEIS)

Izvor: Katičić M (12)

Objašnjenje: indeks se temelji na procjeni stanja mukozne sluznice, odnosno mukoznog cijeljenja

Varijabla	Opisvarijable	Čimbeni ktežine	Zbroj
1	Brojrektokoloničkihsegmenata(rektum,sigmailijevikolon,transverzum,desnikolon,ileum) savidljivimdubokimulceracijama,podijeljensbrojempregledanihsegmenata	12	
2	Brojrektokoloničkihsegmenata(rektum,sigmailijevikolon,transverzum,desnikolon,ileum) sa vidljivim površnim ulceracijama, podijeljen s brojem pregledanih segmenata	6	
3	Površinasegmenata zauzetih bolešću. Stupanj bolesti na svakom se segmentu određujepremaprisustvu9lezija(pseudopolipi,izliječeneulceracije,eritem,edemsluznice, afte, površniulkusi,dubokiulkusi,neulceriranestenoze,ulceriranestenoze)iizračunabrojcmsluznices prisutnom 1 ili više lezija u reprezentativnih 10 cm svakog segmenta. Srednjasegmentalnazahvaćenostsluzniceizračunavasedijeljenjemzbrojazahvaćenosti površine pojedinihsegmenatasbrojempregledanihsegmenata	1	
4	Površinasegmenatazauzetihulceracijama.Stupanjulceracijanasvakomsesegmentu određujepremaprisustvuulceracija(afta,površnihulkusa,dubokihulkusa,ulceriranestenoze) iizračunabrojcm sluznicesprisutnomulceracijau reprezentativnih10cmsvakogsegmenta.Srednjasegmentalnazahvaćenostsluzniceulceracijamaizračunavasedijeljenjemzbrojaulkusimazahvaćenepovršinepojedinihsegmenatasbrojempregledanih segmenata	1	
5	Nalazneulceriranestenozenasvakompregledanomdijelucrijeva	3	
6	Nalazulceriranestenozenasvakompregledanomdijelucrijeva	3	
UkupnoCDEIS			

Tablica 6. Izračun CDESI zbroja

Izvor: Katičić M (12)

	Rektum	SigmaiLkolon	Transverzum	D-kolon	Ileum	Zbroj
Dubokeulceracije(12akoihima)Po						Suma1.
vršneulceracije(12akoihima)Povr						Suma2.
šinasluznicezauzetabolešću(cm)						Suma3.
Površinasluznicezauzetaulceracijama(cm)						Suma4.
Suma 1 + suma 2 + suma3 + suma 4						SumaA
Brojsegmenatakompletnoilidjelomičnopregledan						n
Suma A/n						SumaB
Akopostojiulceriranastenozanabilokojemmjestudodaj3						C
Akopostojineulceriranastenozanabilokojemmjestudodaj3						D
						CDEIS

Simple Endoscopic Severity Index (SES-CD)

U svrhu pojednostavljivanja kompliciranog CDEIS indeksa stvoren je SES-CD (tablica 7) koji se temelji na 4 endoskopske varijable sa zbrojem 0-3 u 5 segmenata predloženih u CDEIS.

Tablica 7. Simple Endoscopic Severity Index (SES-CD)

Izvor: Katičić M (12)

Varijable	SES-CDscore			
	0	1	2	3
Prisustvo ulkusa	Nema	Aftozniulkusi (ø0,1–0.5cm)	Velikiulkusi (ø0,5–2cm)	Vrlovelikiulkusi (ø>2cm)
Ulceriranapovršina	Nema	<10%	10–30%	>30%
Zahvaćenapovršina	Nezahvaćen aPovršina	<50%	50–75%	>75%
Prisustvostenoza	Nema	Jedna,možeseproći	Više,moguseproći	Nemogućprolaz
Brojzahvaćeni hsegmenata	Svevarijable=0	Barem1varijabla ≥1		

5. BIOMARKERI U PROCJENI AKTIVNOSTI BOLESTI

Biomarkerise smatraju mjerljivim indikatorima stvarnog stanja biološke ili fiziološke tjelesne funkcije i kao takvi smatraju se korisnima u procjeni aktivnosti bolesti kod pacijenata oboljelih od IBD. Ipak, trebaju se koristiti samo onda kada podatak o njihovoj aktivnosti ima kliničku i terapijsku važnost. Mogu biti od pomoći kada je već utvrđena dijagnoza IBD-a i kao pomoć pri razlikovanju CB i UC, kao prognstički čimbenik s obzirom na jačinu ili tijek bolesti, za uvođenje adekvatne terapije, evaluacija aktivnosti bolesti za vrijeme relapsa, za praćenje i prilagodbu trenutne terapije. Konačno, mogu se koristiti nakon kirurškog zahvata kako bi se predvidio ili dijagnosticirao relaps bolesti. Većina biomarkera koji se danas koriste nisu specifični za IBD. Ukazuju na patološki proces ili odgovor organizma kao što je upala, povišena razina leukocita/eritrocita ili trombocita, akutnu upalu koja se može javiti kod mnogih drugih bolesti(13). Neinvazivne, točne i jeftine pretrage intestinalne upale bi omogućile kliničarima prilagodbu terapije sa ciljem kontrole upale. Markeri iz krvi, urina i stolice su istraživani kao indikatori intestinalne upale kod pacijenata oboljelih od IBD-a. Iako niti jedan nije opće prihvaćen kao standard za dijagnozu, neki od njih su dobro istraženi a drugi obećavaju. Poznato je da simptomi bolesti nisu uvijek u točnoj korelaciji sa aktivnosti upale i terapija bazirana na simptomima može dovesti do pogrješke. Naime, simptomi mogu biti prisutni i kada upala nije značajno aktivna a suprotno tome aktivnu upalu ne moraju pratiti značajni simptomi. Za razliku od ileokolonoskopije i radioloških pretraga koje danas predstavljaju standard iako imaju svoja ograničenja (cijena samog postupka i invazivnost), laboratorijska testiranja su brza, neinvazivna, točna i standardizirana u procjeni stupnja upale (14).

5.1. Biomarkeri iz krvi

Akutna faza upale karakterizirana je povišenim vrijednostima proteina uključenih u fibrinolizu i koagulaciju (fibrinogen, plazminogen, faktor VIII i protrombin), sustava komplementa (C1 inbibitor, C1s, C2, C3, C4, C5 i C9), inhibitora proteinaze (alfa1 antitripsin), transportnih proteina (haptoglobin i ceruloplazmin), upalnih citokina (tumor necrosis factor(TNF), interferon beta, interleukin (IL) 1beta, 6, 8, 12, 17 i 23) te CRP-a, serumske amiloidaze (SAA), feritina, fibronektina i orsomukoida. Razina drugih serumskih proteina, kao što su albumin, transferin, alfa2 makroglobulin i Faktor XII, može biti snižena (15).Rutinski se u kliničkoj praksi koriste CRP, SE i feritin.

C reaktivni protein

C-reaktivni protein se proizvodi u hepatocitima, kao odgovor na djelovanje upalnih citokina IL-1 beta, TNF alfa i IL-6. S obzirom na njegovo kratko poluvrijeme života(~19h) CRP je bolji pokazatelj akutne upale od drugih reaktanata(16).U aktivnoj fazi Crohnove bolesti, vrijednosti CRP-a mogu značajno porasti. Nažalost, nije dovoljno specifičan te njegov porast mogu izazvati druga stanja kao što su infekcije, druge autoimune bolesti, maligne bolesti i stanična nekroza (17). Kod pacijenata sa dijagnozom IBD-a, porast CRP-a je u korelaciji sa aktivnom upalom potvrđenom endoskopskim i histološkim nalazima i koristan je u razlikovanju aktivne faze bolesti i remisije(18).

Sedimentacija eritrocita

Sedimentacija eritrocita je screening-test kod sumnje na upalnu reakciju. Ova vrijednost predstavlja brzinu kojom se eritrociti talože (sedimentiraju) na dno epruvete. Uzrokovana je većom gustoćom eritrocita od gustoće plazme. Zbog porasta koncentracije proteina akutne faze (fibrinogena i alfa globulina) dolazi do ubrzane sedimenatcije. Iako se fiziološki povišena sedimentacija eritrocita može naći kod anemija i za vrijeme trudnoće, u drugim stanjima smatra se patološkim nalazom. Kao i CRP, sedimentacija eritrocita je mjera sistemske upale ali nije specifična samo za IBD. U usporedbi sa CRP-om, vrijednosti SE rastu sporije i zbog toga su bolja mjera za pračenje aktivnosti bolesti ili odgovora na terapiju nakon prva 24h. Stanja kao anemija, trudnoća, infekcije i dr. mogu utjecat na SE (16).

Anti Saccharomyces cerevisiae antitijela (ASCA)

Visoke razine ASCA su specifične za CB dok su visoke razine perinuklearnih antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (pANCA) specifične za UC. Provedena meta-analiza 60 studija koje su određivale ASCA+ i pANCA- na 7860 pacijenata oboljelih od IBD-a i 3748 kontrola pokazala je sposobnost testa u razlikovanju pacijenata sa CB od onih sa UC, sa osjetljivosti od 55% i specifičnosti od 93%. Unatoč visokoj specifičnosti, -zbog niske osjetljivosti ASCA/pANCA test nije u rutinskoj kliničkoj primjeni (19).

5.2. Biomarkeri iz uzorka stolice

U usporedbi sa biomarkerima iz krvi, biomarkeri iz uzorka stolice imaju veću specifičnost za upalni proces lokaliziran u crijevima. Na oštećenje mukozne barijere ukazuju alfa 1 antitripsin i okultno krvarenje ali oni nisu točni kao drugi markeri koji

ukazuju na upalne promjene. Kao i sve pretrage i oni imaju svoja ograničenja zbog nesuradljivosti pacijenata pri prikupljanju stolice i nedostatnu specifičnost za IBD. (20). Kalprotektin i laktoferin su najviše istraženi i koriste se u kliničkoj praksi.

Fekalni kalprotektin(FCP)

Kalprotektin je protein koji veže cink i kalcij i pripada skupini S100 proteina koji je dobiven uglavnom iz neutrofila i monocita a također je prisutan u aktiviranim makrofazima (21) u slini, cerebrospinalnoj tekućini, urinu i fecesu (22). Radi se o izuzetno stabilnom proteinu a detekcija je moguća i u uzorku stolice starom 7 dana. Degranulacijom neutrofila na početku upale ispušta se kalprotektin što ga čini specifičnim za GI upalu (23). Rezultati jedne meta-analize su pokazali specifičnost FCP-a za dijagnostiku IBD-a od 91% i osjetljivost od 95% (24). The National Institute for Health and Care Institute(NICE) preporučuje korištenje FCP-a za razlikovanje IBD-a od sindroma iritabilnog crijeva (IBS) (25). Korištenjem FCP-a može se smanjiti potreba za endoskopskim pretragama. Zaključak meta-analize koja je uključila 13 studija je da određivanje razine FCP-a rezultira 67% smanjenjem broja endoskopija koje su potrebne odraslim pacijentima. Međutim, dijagnoza je bila kasnije postavljena u 8% slučajeva zbog lažno negativnih rezultata (26). Palvidis i sur. (27) su proveli kohortnu studiju među odraslim pacijentima sa svrhom određivanja granične vrijednosti iznad koje bi se test proglasio pozitivnim. Za razinu od 50 µg/g, negativna prediktivna vrijednost (NPV) iznosila je 98% a pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) 28%. Povećanjem razine na 150 µg/g dobili su rezultate od 97% NPV i 71% PPV.

Fekalni laktoferin

Protein koji veže željezo, prekriva većinu mukoznih površina. Nalazi se u neutrofilnim granulocitima i aktivira se u stanju akutne upale (28). Slično kao i FCP, stabilan je do 5 dana u uzorku stolice i pomaže diferencijalno dijagnostički u razlikovanju IBD-a od IBS-a (29). Sidhu i sur. (30) su proveli studiju sa svrhom utvrđivanja razine fekalnog laktoferina u tankom crijevu pacijenata oboljelih od CB koji su podvrgnuti endoskopiji videokapsulom. Rezultat je PPV od 100% a NPV 83%.

5.3. Klinička korist

Upalni biomarkeri mogu biti korisni u različitim kliničkim stanjima i u različitim fazama postupanja sa pacijentom (slika 1.) U najširem smislu koriste se kod pacijenata sa simptomima IBD-a kao dijagnostičko sredstvo ali i za praćenje aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju u upalnim bolestima crijeva (14).

Razlika IBD i IBS

U nedavno provedenoj meta-analizi istražene su koristi CRP-a, SE, fekalnog kalprotektina i laktoferina u razlikovanju ove dvije bolesti. Pacijenti sa CRP<0,5 mg/dl ili FCP≤40 μg/g su imali ≤1% šanse za dijagnozu IBD-a. SE i laktoferin nisu imali toliku korist u razlikovanju bolesti (31).

Praćenje aktivnosti bolesti

Nakon postavljenedijagnoze u stanjima koja zahtjevaju objektivno mjerenje proširenosti ili ozbiljnosti upale (kategorizacija bolesti prema stupnju upale, praćenje poboljšanja/pogoršanja, povratak bolesti nakon kirurške terapije) biomarkeri pokazuju svoju korist čak više nego sami simptomi.

Kategorizacija aktivnosti bolesti

Gotovo su sva istraživanja pokazala da su biomarkeri u većoj korelaciji s endoskopski potvrđenom upalom nego sa simptomima bolesti. To je posebno vidljivo u usporedbi razine biomarkera sa Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) ili Simple Endoscopic Severity Index (SES-CD), gdje su razine biomarkera značajno veće nego u usporedbi sa CDAI (14) Kalprotektin je u većoj korelaciji sa stupnjem upale i proširenosti bolesti potvrđenom scintigrafijom nego izmjerenom CDAI indeksom (32). Kalprotektinom se mogu razlikovati pacijenti sa neaktivnom bolesti potvrđenom endoskopskim pretragama od onih sa blagom upalom (104 ± 138 nasuprot 231 ± 244 mg/g, P < .001), blagu upalu od umjereno aktivne bolesti(23 ± 244 nasuprot 395 ± 256 mg/g, P Ľ .008)i umjerenu od teške bolesti(395 ± 256 nasuprot718 ± 320mg/g, P < .001). Za postavljenu granicu od 70 µg/g, FC ima 87% točnost pri detekciji endoskopski aktivne bolesti (33).

5.4. Biomarkeri u budućnosti

Anti-outer membrane protein C (anti-OmpC) je protutijelo usmjereno na vanjsku membranu porina C u transportnom proteinu *Escherichiae coli*. Anti-OmpC je pozitivan kod 55% pacijenata s CB i mogao bi dobiti na većoj važnosti pri postavljanju dijagnoze kod ASCA negativnih pacijenata (34). U takvim slučajevima, prevalencija anti-OmpC iznosi 5-15% (35).

Protutijela na flagelin (anti CBir1)

Kod atipičnih pANCA pozitivnih pacijenata sa CB u 40-44% slučajeva pacijenti su imali pozitivne vrijednosti antiCBir1. Detekcija anti-CBir1bi u budućnosti mogla pomoći; neovisno o ASCA; u razlikovaju atipičnih pANCA pozitivnih pacijenata sa CB od UC (36). Ovaj biomarker se povezuje sa zahvaćanjem ileuma u CB neovisno o drugim markerima te bi u budućnosti mogaopomoći u detekciji bolesnika koji će razviti stenozirajući fenotip Crohnove bolesti (37).

Fragment bakterijske deoksiribonukleidne kiseline (DNK) I2 nalazi se u lamini proprii mononuklearnih stanica aktivnih u CB koje su povezane sa infekcijom *Pseudomonas fluorescence* a protutijela na I2 komponentu su pozitivna kod 30-50% pacijenata sa CB (34, 35, 36).

Protutijela na gušteraču

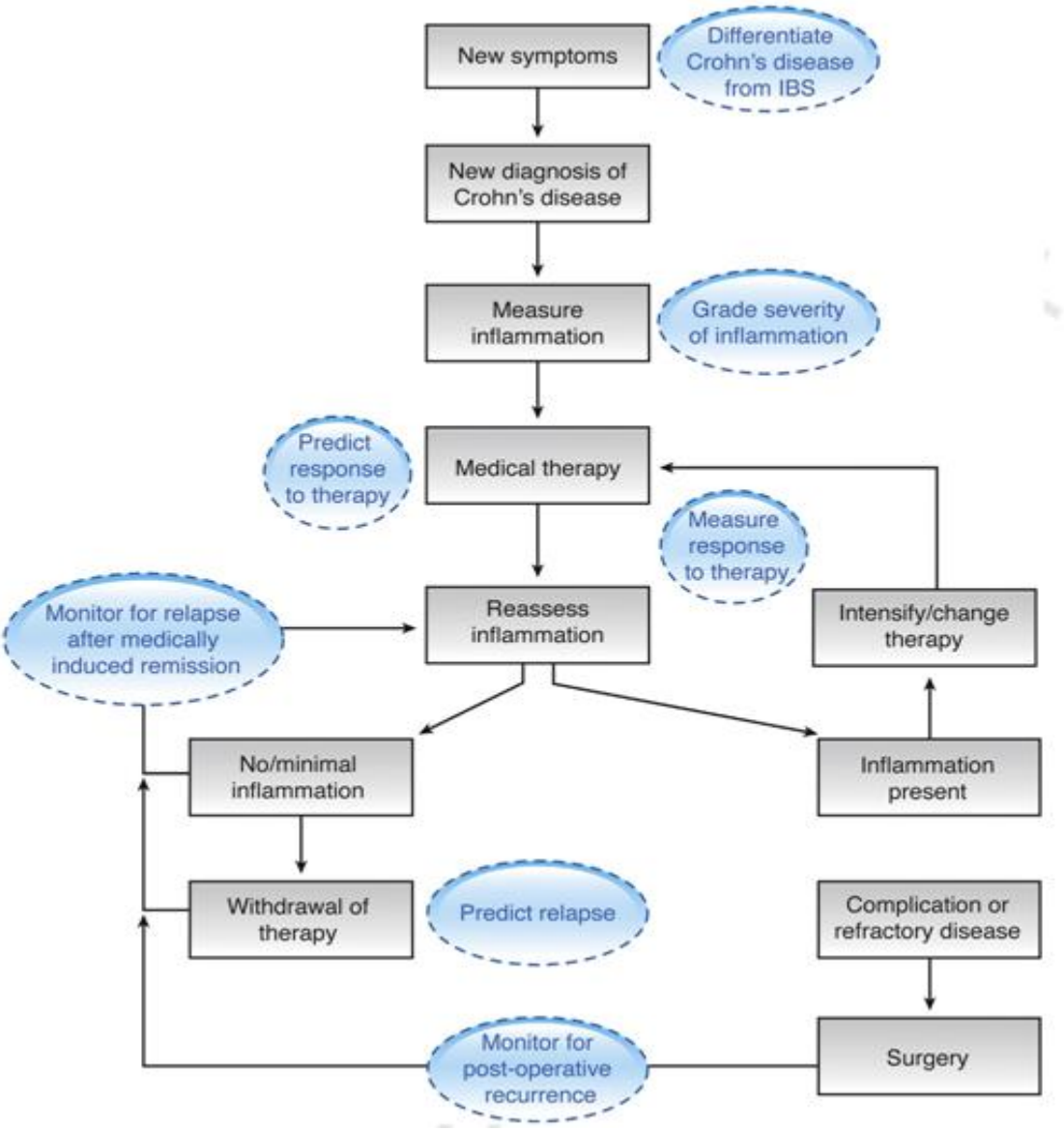
Antigen specifična protutijela na gušteraču (PABs) usmjerena na egzokrini dio gušterače pozitivna su u 20-30% pacijenata sa CB a samo 2-9% kod pacijenata sa UC (37, 38). Glavni zymogen glikoprotein 2 (MZGP2) je nedavno identificiran kao primarni autoantigen PAB-a i potaknuo je razvoj tehnologije za njegovu detekciju u rutinskoj praksi (39). Pavlidis i sur. (40) 2014. su potvrdili visoku specifičnost protutijela anti-MZG2 kod pacijenata sa CB. IgA protutijela imaju veću prevalenciju kod pacijenata sa ranijim početkom bolest i anti MZGP2 pozitivni pacijenti češće imaju opsežnu bolest koja zahvaća ileum.

Epigenetika

Epigenetika opisuje interakcije između gena i okoline koja zahvaća ekspresiju gena ali ne radi promjene u DNK sekvencijama. Micro ribonukleidna kiselina (micro-RNK) je nekodirajuća RNK, sadrži oko 22 nukleotida i ostala je očuvana tijekom razvoja. Micro RNK regulira gensku ekspresiju i velik broj bioloških procesa kao stanična proliferacija, diferencijacija i stanična smrt. Schafer i sur. (41) su pronašli promjenu uekspresiji 6 micro RNK kod CB i 9 kod UC u uzorcima krvi i sline. Budući da prema istraživanju postoji različita ekspresija micro RNK kod oboljelih od CB i UC predložili su da bi bilo dobro razmotriti prednosti micro RNK analize iz krvi i sline kod pacijenata u svrnu praćenja ili dijagnosticiranja bolesti.

Proteomika

Radi se o novije istraživanom naprednom području u identifikaciji novih biomarkera. Temelji se na analizi ekspresije proteina kod uzoraka bolesnih i zdravih tkiva. Pilot studije proteomike pokazuju korist u identifikaciji serumskih proteina koji razlikuju IBD od IBS i potencijalno odgovor na terapiju (14).



Slika 1. Uloga biomarkera u dijagnostici i praćenju pacijenata oboljelih od CB

Izvor: Sands BE (14)

Objašnjenje: Biomarkeri mogu biti korisni u različitim fazama praćenja bolesti. Njihova moguća klinička primjena se nalazi u ovalnim poljima dok se rutinski postupak dijagnosticiranja nalazi u kvadratnim poljima.

6. TERAPIJA

Terapija CB ovisi o nekoliko čimbenika, o lokalizaciji upale, simptomima, kliničkim i laboratorijskim parametrima te o mogućim komplikacijama. Terapija ima svrhu postizanja i održavanja remisije bolesti a sastoji se od općih mjera, medikamentozne terapije i ukoliko je potrebno kirurškog zahvata. Od lijekova danas su dostupni kortikosteroidi, biološka terapija, imunomodulatori, antibiotici i aminosalicilati.

Pod pojmom „opće mjere“ podrazumjeva se prekid pušenja, dijetoterapija, nadoknada željeza u obliku tableta, intravenska nadoknada hranjivih tvari, analgetici, vitamini i drugi postupci simptomatskog liječenja.

Protuupalni lijekovi se uglavnom koriste kao prva linija terapije.

Aminosalicilati-učinkovitiji su ako bolest zahvaća kolon nego tanko crijevo. U ovu skupinu pripadaju sulfasalazin i mesalazin (5-ASA). Postoje mnoge nuspojave koje se javljaju u čak i do 45% slučajeva na terapiji sulfasalazinom i njihovom neuspjehu kao terapija održavanja nakon lijekovima inducirane remisije.

Kortikosterodi-snažni protuupalni lijekovi koji nažalost imaju puno nuspojava. Prednizon u dozi od 1-2mg/kg; maksimalna doza 60mg/dan; je danas terapija izbora za indukciju remisije kod umjerenog do teškog oblika bolesti. U svrhu smanjenja nuspojava razvijen je nesustavni budesonid. Nedostatak budesonida je njegova učinkovitost samo ako je bolest ograničena na ileum ili desnostrani kolon i manje je učinkovit od prednizona. Kortikosteroidi se ne mogu upotrebljavati dugoročno.

Imunomodulatori

Azatioprin (AZA) i 6-merkaptopurin (6-MP) su jedni od najkorištenijih imunomodulatora u terapiji IBD-a te pripadaju skupini tiopurina. U slučaju da su pacijenti refrakterni na terapiju kortikosteroidima, 70-80% pacijenata ce ući u remisiju bolesti nakon uvođenja 6-MP u terapiju.

Metotreksat (MTX) se primjenjuje u liječenju pacijenata kod kojih su se AZA i 6-MP pokazali neučinkoviti a imaju iste indikacije. Početna doza je 25mg/tjedan a primjenjuje se subkutano ili intramuskularno.

Antibiotici- najčešće se koriste metronidazol i ciprofloksacin, prvenstveno za liječenje septičkih komplikacija, apscesa ili kod perianalne bolesti.

Biološka terapija

Infliximab- pripada skupini TNF inhibitora, kimeričko monoklonalno protutijelo koje svoj učinak temelji na protuupalnom djelovanju i apoptozi upalnih stanica. Početna terapija je 5mg/kg kroz 0, 2, 6 tjedana. Moguće je postić bolji odgovor na terapiju istodobnim uvođenjem imunosupresora (AZA, MTX, 6-MP). Problem može nastati ukoliko se razviju protutijela na infliximab i razvoj oportunističkih infekcija. Kontraindiciran je u slučaju akutne infekcije (1).

Ostali biološki lijekovi registrirani u RH za liječenje upalnih bolesti crijeva su adalimumab, golimumab i vedolizumab.

Terapija održavanja

Kod nekih bolesnika moguće je postići remisiju samo primjenom 5 ASA te ga oni mogu nastavit uzimat i u terapiji održavanja. U težim slučajevima gdje se već u akutnoj terapiji zahtjeva primjena kortikosteroida ili infliximaba za terapiju održavanja preporuča se AZA, 6-MP ili MTX. Remisija se kontrolira praćenjem simptoma i laboratorijskih i biokemijskih parametara**.**

Kirurška terapija

Postupak rezerviran za one pacijente kod kojih medikamentozna terapija nije bila uspješna ili u slučaju razvoja komplikacija kao perforacija crijeva, razvoj fistula ili striktura, masivno krvarenje, perianalna bolest koja ne reagira na medikamentnu terapiju, opstrukcija debelog crijeva ili karcinom kolona. Čak 70% pacijenata s Crohnovom bolesti treba barem jedan kirurški zahvat. Na žalost, kirurško liječenje u CB nije kurativno. Gotovo svim bolesnicima se poboljša kvaliteta života ako je kirurška terapija provedena sukladno indikacijama (42).

7. ZAKLJUČAK

Upalne bolesti crijeva značajno otežavaju život oboljelih. Još uvijek postoji puno nepoznanica vezanih uz uzrok bolesti no novija istraživanja na području genetike obećavaju u budućnosti. Današnjom terapijom nastoji se smanjiti simptome i upalu kod pacijenata te što duže održati bolest u remisiji.Zbog toga što klinička slika odnosno simptomi i aktivnost upale često ne koreliraju dobro potrebno je pronaći objektivne, brze i neinvazivne dijagnostičke testove i metode za procjenu aktivnosti upale. Biomarkeri su se istaknuli kao važno sredstvo upravo u ovom segmentu. Istraživanja na području biomarkera u upalnim bolestima crijeva značajno napreduju posljednjih nekoliko godina i postoji nada će u budućnosti pridonjeti bržoj dijagnostici i boljem praćenju oboljelih te tako pomoći kliničarima u svakodnevnoj praksi.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mom mentoru prof.dr.sc. Željku Krznariću, dr.med. i dr.med. Ani Kunović na pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Najviše hvala mojoj obitelji, prijateljicama Luciji i Aneri i dečku Zvonimiru na velikoj podršci tijekom studija.

9. LITERATURA

1. Vucelić B, Čuković-Čavka S (2008) Upalne bolesti crijeva. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak

2. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M, The Merck manual of diagnosis and therapy, 18. Izdanje, New York, Merck research laboratories, 2006

3. Kaistha A, Levine J (2014) Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2014 Dec;44(11):328-34. doi: 10.1016/j.cppeds.2014.10.003.

4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142:46-54.e42; quiz e30.

5. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. Inflamm BowelDis 2013;19:599-613.

6. Garnot PO. Aluminum: possible etiologic agent in Crohn's disease. In: Jarnerot G, editor. Inflammatory bowel disease. New York: Raven Press; 1987:119-128.

7. Selby WS. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis bacteraemia in patients with inflammatory bowel disease. Lancet 2004; 364: 1013-1014.

8. Main J, i sur Antibody to Saccharomyces cerevisiae (bakers' yeast) in Crohn's disease. Br Med J 1988; 297: 1105-1106.

9. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR i sur. Identification of a prodromal period in Crohn’s disease but not ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2000;95:3458-62.

10. Passo MH,FitzgeraldJF,BrandtKD.Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children.Relationship of the joint disease to activity and severity of Polynesian. Dig DisSci 1986;31:492.

11. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF i sur. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: current management. J Crohns Colitis 2010;4:28-62.

12. Katičić M, Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva, Acta Med Croatica 67, (2013) 93-110

13. Rogler G, Biedermann L. Clinical Utility of Biomarkers in IBD.
Curr Gastroenterol Rep. 2015 Jul;17(7):26. doi: 10.1007/s11894-015-0449-x.

14. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1275-1285.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.003. Epub 2015 Jul 9.

15. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut 2006;55:426-431

16. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33 Suppl 3: S158-S173 [PMID: 20117339 DOI: 10.1016/S0399-8320(09)73151-3]

17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111: 1805-1812 [PMID: 12813013 DOI: 10.1172/JCI200318921]

18. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 707-712 [PMID: 16043984 DOI: 10.1097/01.MIB.0000173271.18319.53]

19. Reese GE i sur. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2410-2422 [PMID: 16952282 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x]

20. Lehmann FS,BurriE, BeglingerC.The roleandutilityoffaecalmarkersininflammatoryboweldisease.TherapAdvGastroenterol 2015;8:23–36.

21. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 756-762 [PMID: 12795745 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03014.x]

22. Tibble JA, Bjarnason I. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation. Drugs Today (Barc) 2001; 37: 85-96 [PMID: 12783101 DOI: 10.1358/dot.2001.37.2.614846]

23. Boussac M, Garin J. Calcium-dependent secretion in human neutrophils: a proteomic approach. Electrophoresis 2000; 21: 665-672 [PMID: 10726775 DOI: 10.1002/(SICI)1522-2683(20000201)21:3]

24. von Roon AC i sur. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. Am J Gastroenterol 2007; 102: 803-813 [PMID: 17324124 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01126.x]

25. National Institute for Health and Care Excellence. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICEDiagnostics Guidance 2013; 11: 1-58

26. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3369 [PMID: 20634346 DOI: 10.1136/bmj.c3369]

27. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. Scand J Gastroenterol 2013; 48: 1048-1054 [PMID: 23883068 DOI: 10.3109/00365521.2013.816771]

28. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, Camilleri M, Hanauer SB. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1309-1314 [PMID: 12818275 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x]

29. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 247-255 [PMID: 17217454 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03184.x]

30 Sidhu R, Sanders DS, Wilson P, Foye L, Morley S, McAlindon ME. Faecal lactoferrin, capsule endoscopy and Crohn's disease. Is there a three way relationship? A pilot study. J Gastrointestin Liver Dis 2010; 19: 257-260 [PMID: 20922188]

31. Menees SB, Powell C, Kurtlander J i sur. A meta-analysis of the utility of c-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude infalmmatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol 2015; 110:444-454

32. Gaya DR,LyonTD, DuncanA, i sur.FaecalcalprotectinintheassessmentofCrohn'sdiseaseactivity.QJM2005;98:435 –441.

33.Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A i sur. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes and the CDAI. Am J Gastroenterol 2010; 105:162-169

34. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. Gastroenterology 2002; 123: 689-699 [PMID: 12198693 DOI: 10.1053/gast.2002.35379]

35. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? World J Gastroenterol 2007; 13: 2028-2036 [PMID: 17465443 DOI: 10.3748/wjg.v13.i14.2028]

36. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliauskas E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response

that is associated independently with complicated Crohn's disease. Gastroenterology 2005; 128: 2020-2028 [PMID: 15940634 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.046]

37. Klebl FH, Bataille F, Huy C, Hofstädter F, Schölmerich J, Rogler G. Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 73-77 [PMID: 15647645]

38. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefridis G, Claessens G, Pierik M, Vlietinck R, Aerts R, Rutgeerts P, Bossuyt X. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 771-777 [PMID: 15626896]

39. Roggenbuck D i sur. Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. Gut 2009; 58: 1620-1628 [PMID: 19549613 DOI: 10.1136/gut.2008.162495]

40. Pavlidis P i sur. Diagnostic and clinical significance of Crohn's disease-specific anti-MZGP2 pancreatic antibodies by a novel ELISA. Clin Chim Acta 2015; 441: 176-181 [PMID: 25512163 DOI: 10.1016/j.cca.2014.12.010]

41. Schaefer JS i sur. MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. BMC Immunol 2015; 16: 5 [PMID: 25886994 DOI: 10.1186/s12865-015-0069-0]

42. Mayo Clinic on digestive health, treće izdanje, SAD, Mayo Clinic 2011. http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/basics/treatment/con-20032061

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2. listopada 1991. u Zagrebu.

Nakon završene osnovne škole upisala sam Opću gimnaziju Matije Antuna Reljkovića u Vinkovcima. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2010.

Aktivno se služim engleskim jezikom te osnovno poznajem njemački.