

# Uloga nacionalnoga registra za djecu oboljelu od upalnih bolesti crijeva u određivanju incidencije i pedijatrijskoga fenotipa bolesti u Hrvatskoj

---

Njavro, Lana

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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:105:497067>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lana Njavro**

**Uloga nacionalnoga registra za djecu  
oboljelu od upalnih bolesti crijeva u  
određivanju incidencije i  
pedijatrijskoga fenotipa bolesti u  
Hrvatskoj**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lana Njavro**

**Uloga nacionalnoga registra za djecu  
oboljelu od upalnih bolesti crijeva u  
određivanju incidencije i  
pedijatrijskoga fenotipa bolesti u  
Hrvatskoj**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Sanja Kolaček

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Sanji Kolaček na iznimnom strpljenju i pruženoj stručnoj pomoći tijekom pisanja disertacije. Hvala doc. dr. sc. Ivi Hojsak i cijelom timu Referentnog centra za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb na brojnim korisnim savjetima i pomoći prilikom provođenja istraživanja. Hvala mojoj obitelji koja je uvijek uz mene.

*Mom Franu...*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.a. ZNAČAJKE KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U DJECE.....	2
1.a.1. <u>Etiologija i patogeneza</u> .....	2
1.a.1.1. Genetika.....	2
1.a.1.2. Okolišni čimbenici.....	8
1.a.1.3. Imunološki čimbenici.....	9
1.a.2. <u>Epidemiologija</u> .....	9
1.a.2.1. Incidencija i prevalencija kroničnih upalnih bolesti crijeva.....	9
1.a.2.2. Incidencija i prevalencija bolesti u pedijatrijskoj populaciji.....	10
1.a.2.3. Dobna i spolna raspodjela.....	11
1.a.2.4. Sjeverno – južni padajući gradijent.....	12
1.a.3. <u>Dijagnostički postupnik u djece sa sumnjom na kroničnu upalnu bolest crijeva</u> .....	13
1.a.3.1. Anamneza i klinička slika.....	13
1.a.3.2. Laboratorijske pretrage.....	20
1.a.3.3. Endoskopija i patohistološka dijagnostika.....	20
1.a.3.4. Radiološke metode.....	22
1.a.3.5. Diferencijalna dijagnoza.....	22
1.a.4. <u>Liječenje</u> .....	24
1.b. REGISTRI OBOLJELIH.....	25
1.b.1. <u>Povijest</u> .....	25
1.b.2. <u>Ustroj</u> .....	25
1.b.3. <u>Uloga i namjena</u> .....	26
1.b.4. <u>Nacionalni i internacionalni registri oboljelih</u> .....	27
1.b.5. <u>Uloga bolesnika u stvaranju registra</u> .....	27
1.b.6. <u>Razina dokaza dobivena registrima</u> .....	28
1.b.7. <u>Registri za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva</u> .....	28
1.b.7.1. Dosadašnja iskustva s nacionalnim registrima za djecu sa kroničnim upalnim bolestima crijeva.....	29
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>31</b>

<b>3. CILJEVI.....</b>	<b>32</b>
<b>4. ISPITANICI I METODOLOGIJA.....</b>	<b>33</b>
4.a. ISPITANICI.....	33
4.b. METODOLOGIJA.....	34
4.b.1. <u>Osnivanje nacionalnog registra za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva...</u>	34
4.b.2. <u>Osiguravanje upisa svih novodijagnosticiranih pacijenata na području cijele države.....</u>	35
4.b.3. <u>Forma registra.....</u>	36
4.b.4. <u>Upis podataka u registar.....</u>	37
4.b.4.1. Opći podatci bolesnika, anamneza i klinički pregled.....	37
4.b.4.2. Dijagnostički postupak.....	40
4.b.4.3. Obilježja fenotipa Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa na način definiran u Pariškoj klasifikaciji.....	40
4.b.4.4. Liječenje.....	40
4.b.4.5. Kontrolni podatci 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze.....	41
4.b.4.6. Kontrolni podatci 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze.....	41
4.b.5. <u>Izračun incidencije.....</u>	41
4.b.6. <u>Statistička analiza.....</u>	42
4.b.7. <u>Etička načela ispitivanja.....</u>	42
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>43</b>
5.1. <u>Osnovna obilježja novootkrivenih bolesnika: vrsta bolesti, dob i spol.....</u>	43
5.2. <u>Nacionalna incidencija.....</u>	45
5.3. <u>Incidencija prema županijama.....</u>	45
5.4. <u>Sjeverno južni padajući gradijent.....</u>	46
5.5. <u>Obilježja bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze.....</u>	48
5.5.1. Trajanje bolesti prije postavljanja dijagnoze.....	48
5.5.2. Obilježja kliničke slike: simptomi bolesti.....	48
5.5.3. Aktivnost bolesti.....	52
5.6. <u>Dijagnostička obrada.....</u>	54
5.7. <u>Fenotip bolesti.....</u>	54
5.7.1. Crohnova bolest.....	54
5.7.2. Ulcerozni kolitis.....	56

5.8. <u>Terapija</u> .....	57
5.8.1. Crohnova bolest – terapija aktivne forme bolesti kod dijagnoze.....	57
5.8.2. Crohnova bolest – terapija održavanja remisije.....	57
5.8.3. Ulcerozni kolitis – terapija aktivne forme bolesti kod dijagnoze.....	58
5.8.4. Ulcerozni kolitis – terapija održavanja remisije.....	58
5.8.5. Neklasificirana kronična upalna bolest crijeva – terapija aktivne bolesti i održavanja remisije.....	60
5.9. <u>Klinički tijek i terapija u prvih 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze</u> .....	60
5.9.1. Učestalost relapsa.....	60
5.9.2. Primjenjena terapija – Crohnova bolest.....	61
5.9.3. Primjenjena terapija – ulcerozni kolitis.....	61
5.9.4. Primjenjena terapija – neklasificirana upalna bolest crijeva.....	62
5.10. <u>Klinički tijek i terapija u prvih 12 mjeseci nakon postavljene dijagnoze</u> .....	62
5.10.1. Učestalost relapsa.....	62
5.10.2. Rizični čimbenici za nastanak relapsa.....	64
5.10.3. Potreba za kirurškim liječenjem.....	64
5.10.4. Razvoj ekstraintestinalnih manifestacija.....	65
5.10.5. Primjenjena terapija – Crohnova bolest.....	65
5.10.6. Primjenjena terapija – ulcerozni kolitis.....	65
5.10.7. Primjenjena terapija – neklasificirana upalna bolest crijeva.....	66
5.10.8. Učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva tijekom godine 2017./2018.....	66
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>67</b>
6.1. <u>Incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece do 18 godina u Republici Hrvatskoj</u> .....	68
6.2. <u>Uklapaju li se naši rezultati u sjeverno – južni padajući gradijent u Europi?</u> .....	75
6.3. <u>Postoji li u Hrvatskoj sjeverno – južni padajući gradijent?</u> .....	77
6.4. <u>Karakteristike bolesti pri postavljanju dijagnoze</u> .....	80
6.4.1. Pojavnost bolesti u odnosu na vrstu, dob, spol.....	81
6.4.2. Kliničko očitovanje bolesti.....	83
6.4.3. Aktivnost bolesti.....	86
6.5. <u>Dijagnostički postupak</u> .....	87
6.6. <u>Fenotip bolesti</u> .....	89



6.7. <u>Terapija</u> .....	91
6.8. <u>Rezultati jednogodišnjeg praćenja bolesnika</u> .....	93
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>95</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>96</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>97</b>
<b>10. LITERATURA</b> .....	<b>98</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>117</b>

## Popis kratica

AI – autoimuni

AD – autosomno dominantno

AR – autosomno recesivno

BMI – (*engl. Body Mass Index*) indeks tjelesne mase

CB – Crohnova bolest

CRP – C-reaktivni protein

CVID – (*engl. common variable immunodeficiency*) obična varijabilna imunodeficijencija

DZS – Državni zavod za statistiku

EBV – Epstein-Barr virus

EEN – (*engl. exclusive enteral nutrition*) isključiva enteralna prehrana

EIM – ekstraintestinalne manifestacije

EOIBD – (*engl. early onset inflammatory bowel disease*) upalna bolest crijeva sa ranom pojavom

ESPGHAN – (*engl. The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) Europsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

EUROKIDS Registry – Europski registar za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva

EVC – (*engl. endoscopy video capsule*) endoskopska videokapsula

GI – gastrointestinalni

HLH – hemofagocitna limfocitocitoza

IGF-1 – (*engl. insuline-like growth factor 1*) inzulinu sličan faktor rasta

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IL-10 – interleukin 10

IPEX – (*engl. immunodisregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*)

KKS – kompletna krvna slika

KUBC – kronične upalne bolesti crijeva

KDBZ – Klinika za dječje bolesti Zagreb

MRE – (*engl. magnetic resonance enterography*) enterografija magnetskom rezonancijom

NUBC – neklasificirana upalna bolest crijeva

NUTS – (fra. *Nomenclature des unités territoriales statistiques*) nomenklatura prostornih jedinica za statistiku

OIB – osobni identifikacijski broj

PCDAI – (engl. *Pediatric Crohn's disease activity index*) pedijatrijski indeks aktivnosti bolesti za Crohnovu bolest

PIBD – (engl. *pediatric inflammatory bowel disease*) pedijatrijska kronična upalna bolest crijeva

PUCAI – (engl. *Pediatric ulcerative colitis activity index*) pedijatrijski indeks aktivnosti bolesti za ulcerozni kolitis

RH – Republika Hrvatska

RTG – rentgenski

SBFT – (engl. *small bowel follow through*) RTG pasaža tankog crijeva

SCID – (engl. *severe combined immunodeficiency*) teška kombinirana imunodeficijencija

SE – sedimentacija eritrocita

SES-CD – (engl. *Simple endoscopic score - Crohn's disease*) jednostavni endoskopski bodovni sustav za Crohnovu bolest

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

Th1 – T-pomoćnički limfociti 1

Th2 – T-pomoćnički limfociti 2

Th17 – T-pomoćnički limfociti 17

TNF-alfa – tumor nekrotizirajući faktor alfa

UK – ulcerozni kolitis

UZV – ultrazvučni pregled

VEOIBD – (engl. *very early onset inflammatory bowel disease*) upalna bolest crijeva sa vrlo ranom pojavom

## 1. UVOD

Kronične upalne bolesti crijeva (KUBC) jesu relapsirajuće bolesti koje primarno zahvaćaju stijenku crijeva, ali mogu se očitovati i u drugim organima i organskim sustavima kao što su koža, zglobovi, jetra i žučni vodovi, oči, gušterača te rjeđe u plućima i bubrezima (1, 2). Karakterizira ih izrazita genotipska i fenotipska raznolikost. Dva osnovna oblika bolesti su Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK), a u manjeg broja bolesnika, u kojih se promjene prema dijagnostičkim kriterijima ne mogu potpuno uklopiti niti u jednu, bolest se označava kao neklasificirana upalna bolest crijeva (NUBC).

Prvi podatci o kroničnoj upali probavnog trakta objavljeni su 1913. godine (3), no tek 1932. Burril B. Crohn je definirao poseban klinički entitet, regionalni ileitis, kasnije nazvan Crohnova bolest (4). Ulcerozni kolitis prvi je puta opisao Sir Samuel Wilks 1859. godine (5). Sedamdesetih godina prošlog stoljeća prvi se put spominje nedeterminirani kolitis, u novije vrijeme zamijenjen terminom neklasificirana upalna bolest crijeva, kao treći oblik kroničnih upalnih bolesti crijeva (6, 7, 8).

Iako se za kronične upalne bolesti crijeva zna već dugo, posebna im se pažnja počinje pridavati u zadnjih 50-ak godina, kada je na temelju brojnih studija zamjećen globalni porast incidencije, kako u odraslih, tako čak i više u pedijatrijskoj populaciji (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Bolest u dječjoj dobi ima svoje specifičnosti, prvenstveno prošireniju formu i teži klinički tijek (1, 2, 16) koji u konačnici može dovesti do zaostatka u rastu i spolnom razvoju s negativnim utjecajem na psihosocijalni razvoj djece i kvalitetu njihovih života (17), ali i velikim troškovima za zdravstveni sustav.

Iako su dosad već definirane brojne specifičnosti KUBC, još uvijek je nepoznata etiopatogeneza, a nisu poznati niti uzroci porasta incidencije, poglavito u pojedinim dobnim skupinama i u pojedinim zemljopisnim područjima. Budući da u Hrvatskoj nije poznata incidencija u dječjoj dobi, kao niti fenotipska obilježja bolesti, ovim se radom nastoji ispraviti te nepoznanice, doprinijeti razjašnjenju etiopatogeneze, omogućiti usporedivost podataka s drugim europskim zemljama te poboljšati zdravstvenu zaštitu djece s KUBC.

## **1.a. ZNAČAJKE KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U DJECE**

### **1.a.1. Etiologija i patogeneza**

Trenutačna hipoteza o nastanku bolesti uključuje genetske i okolišne čimbenike koji uzrokuju poremećaj homeostaze između imunološkog sustava domaćina i crijevne mikroflore. Poremećena interakcija imunološkog sustava u genetski predisponiranog domaćina sa crijevnom mikroflorom i drugim antigenima u crijevnom lumenu uzrokuje kroničnu relapsirajuću upalu koja u UK zahvaća sluznicu debeloga crijeva, dok je u CB transmuralna i može zahvatiti bilo koji segment probavnog sustava od usta do anusa (18, 19, 20, 21, 22). Iako se o imunološkim mehanizmima u kroničnim upalnim bolestima crijeva danas puno više zna, etiopatogeneza bolesti i nadalje je nerazjašnjena.

#### **1.a.1.1. Genetika**

Mnoge su studije uputile na značajan utjecaj genetskih čimbenika u razvoju bolesti (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Prvo je uočeno da se bolesti češće pojavljuju unutar pojedinih obitelji. Pojedinci s oboljelim rođakom u prvom koljenu imaju čak 10 puta veću šansu da i sami razviju bolest (27), odnosno što je veći broj oboljelih rođaka to je veća šansa da pojedinac oboli (28). Djeca oba bolesna roditelja imaju rizik od oko 30% za razvoj bolesti (29). Stoga je pozitivna obiteljska anamneza jedan od naznačajnijih neovisnih rizičnih čimbenika za razvoj bolesti (29). Podaci o njezinoj učestalosti u obitelji vrlo su različiti, i kreću se od 2 - 22,5% (29, 30), no rezultati studija se uglavnom podudaraju u tome da je veća povezanost za CB negoli za UK (24, 26, 31, 32). Također, opisana je i dobna uvjetovanost obiteljske pojavnosti pa je ona jače izražena u djece koja su oboljela u ranijoj dječjoj dobi (33, 34).

Prvi gen za koji je utvrđena nedvojbeno povezanost sa Crohnovom bolešću, otkriven 2001. godine, je NOD2/CARD15 gen na kromosomu 16 (35, 36). Desetljeće nakon toga opisano je više od 163 genskih lokusa povezanih s KUBC. Zanimljiva je činjenica da se opisuje sve više genskih lokusa koji su zajednički objema bolestima, a veliki dio njih pokazuje jednak rizik za razvoj jedne ili druge bolesti (37, 38). Ipak, s nastankom Crohnove bolesti češće se vežu geni koji kodiraju proteine za sudjelovanje u autofagocitozi, dok u nastanku ulceroznog kolitisa sudjeluju geni odgovorni za funkcioniranje crijevne epitelne barijere. Smatra se da su KUBC poligenne bolesti u kojima navedeni geni manje ili više pridonose riziku za njihov

razvoj. Međutim, svi ti geni mogu objasniti samo mali udio u pojavnosti bolesti, koji za UK iznosi 7,5%, a za CB 13,6%. (sažeto u 39).

Posebnu skupinu čine rijetke monogenske bolesti kod kojih zbog poremećaja na razini receptora za interleukin 10 (IL-10), glavni protuupalni citokin, ili drugih genetskih mutacija koji djeluju na prirodenu ili stečenu imunost, dolazi do upale crijevne sluznice. Za razliku od tipične KUBC, monogeniski oblici se javljaju u ranijoj životnoj dobi, obilježeni su teškom kliničkom slikom, često refraktornom na standardnu medikamentnu terapiju s visokom stopom mortaliteta, zbog čega je pravodobno postavljanje dijagnoze od izuzetne važnosti (39, 40, 41, 42). Najvažnije monogenske bolesti koje se klinički mogu očitovati kao KUBC navedene su u tablici 1.1. (39).

Tablica 1.1. Monogenske bolesti s kliničkom slikom sličnom kroničnim upalnim bolestima crijeva (preuzeto iz 39)

Sindrom	Gen	Nasljedivanje	Gastrointestinalna manifestacija	Perianalna bolest/ strikture	Ostale značajke/simptomi
Epitelna barijera					
X-vezana ektodermalna imunodeficijencija	IKBKG	X	Kao CB, enterokolitis	-	Povećana sklonost infekcijama, autoimune bolesti
Distrofična bulozna epidermoliza	COL7A1	AR	Umjereni do jaki enterokolitis	Striktore	Bulozna epidermoliza kože
Kindlerov sindrom	FERMT1	AR	Kao UK	Striktore	Bulozna epidermoliza kože
Obiteljski proljev	GUCY2C može se javiti i u odrasloj dobi	AD	Enterokolitis, bolest slična CB	Striktore	Vrlo rani sekretoni proljev
ADAM17 deficijencija	ADAM17	AR	Enterokolitis	-	Promjene na koži, kosi i noktima

TTC7A deficijencija	TTC7A	AR	Enterokolitis	Strikture	Atreziya crijeva
Hiperimuni i autoimuni poremećaji					
Nedostatak mevalonat kinaze	MVK	AR	Enterokolitis	-	Periodička vrućica, bolovi u zglobovima, limfadenopatija, recidivirajuće infekcije, hipogamaglobulinemija, pridružene autoimune bolesti
Obiteljska mediteranska vrućica	MEFV	AR	Kao UK	-	Periodička vrućica, poliserozitis, autoimune bolesti
Obiteljska hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) tip V	STXBP2	AR	Enterokolitis	-	Vrućica, splenomegaliya, hemofagocitoza, citopenija
X-vezani limfoproliferativni sindrom tip 2	XIAP	X	Kao CB; tanko ili debelo crijevo	Može biti prisutna perianalna bolest	Simptomi slični HLH, često vezani uz EBV infekciju
X-vezani limfoproliferativni sindrom tip 1	SHD2D1A	X	Enterokolitis	-	Infekcije
Nedostatak fosfolipaze C- $\gamma$ 2	PLCG2	AD	Kao UK	-	Blaga imunodeficijencija, promjene na koži
Hermansky-Pudlak 1	HPS1	AR	Kao CB; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Okulokutani albinizam, poremećaj zgrušavanja, neutropenija
Hermansky-Pudlak 4	HPS4	AR	Kao CB; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Okulokutani albinizam, poremećaj zgrušavanja, neutropenija
Hermansky-Pudlak 6	HPS6	AR	Enterokolitis	-	Okulokutani albinizam, poremećaj zgrušavanja, neutropenija

Poremećaji fagocitoze					
Kronična granulomatozna bolest	CYBB	X	Kao CB; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Teške infekcije, ekcem kože
Kronična granulomatozna bolest	CYBA	AR	Kao CB; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija
Kronična granulomatozna bolest	NCF1	AR	Kao CB; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija
Kronična granulomatozna bolest	NCF2	AR	Kao CB; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija
Kronična granulomatozna bolest	NCF4	AR	Kao CB; granulomi	-	Infekcije, neutropenija
Kongenitalna neutropenija	G6PC3	AR	Kao CB	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija, oralne i genitalne ulceracije
Glikogenoza tip Ib	SLC37A4	AR	Kao CB; granulomi	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, neutropenija
Nedostatak leukocitnih adhezijskih molekula tip I	ITGB2	AR	Kao CB	Perianalna fistula, apsces	Infekcije, rana dob početka simptoma, oralne ulceracije
Poremećaji T i B limfocita					
CVID1	ICOS	AR	Kolitis	-	Infekcije, autoimune bolesti
CVID8	LRBA	AR	Kao CB	-	Infekcije, autoimune bolesti



Nedostatak IL-21	IL21	AR	Kao CB; granulomi	-	Respiratorne infekcije, infekcije kriptosporidijem
Agamaglobulinemija	BTK	X	Kao CB; kolitis	-	Infekcije, autoimune bolesti, smanjen broj B stanica na periferiji
Agamaglobulinemija	PIK3R1	AR	Kolitis	-	Infekcije, eritema nodozum, artritis. Potpuni nedostatak B stanica
Hiper IgM sindrom	CD40LG	X	Kolitis	Perianalna fistula, absces	Autoimune bolesti (uključujući i sklerozirajući kolangitis), oralne ulceracije, kronična neutropenija
Hiper IgM sindrom	AICDA	AR	Kao CB	-	Autoimune bolesti
Omenn sindrom	DCLER1C	AR	Kao CB	-	Eritrodermija, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, hipereozinofilija, povišen IgE, infekcije
SCID	ZAP70	AR	Kao UK	-	Višestruke alergije, teške infekcije, sklerozirajući kolangitis
SCID/Omenn sindrom	RAG2	AR	Kolitis	-	Teške infekcije
SCID	IL2RG	X	Enterokolitis	-	Teške infekcije
SCID	CD3gama	AR	Kolitis	-	Teške infekcije
Wiskott-Aldrich sindrom		X	Kao UK	-	Ekcem, trombocitopenija, sklonost infekcijama, autoimuna hemolitička anemija, neutropenija, artritis, vaskulitis
Hoyeraal-Hreidarsson sindrom	DKC1	X	Enterokolitis	Strikture	Diskeratoza, supresija koštane srži, poremećaj u razvoju
Hoyeraal-Hreidarsson sindrom	RTEL1	AR	Kolitis	Strikture	Diskeratoza, supresija koštane srži, poremećaj u razvoju
Hiper IgE sindrom	DOCK8	AR	Enterokolitis; granulomi	-	Atopijski dermatitis, sklonost infekcijama

Imunoregulacija					
IPEX	FOXP3	X	Enterokolitis	-	Poliendokrinopatija, ekcem, visoke vrijednosti IgE, učestale infekcije, autoantitijela
IPEX-like	IL2RA	AR	Enteropatija	-	Poliendokrinopatija, ekcem, visoke vrijednosti IgE, učestale infekcije, autoantitijela
IPEX-like	STAT1	AD	Enteropatija	-	Učestale infekcije, kandidijaza
Defekt signalizacije IL10	IL19RA	AR	Kao CB	Obimne destruktivne lezije/fistule, apscesi	
Defekt signalizacije IL10	IL10RB	AR	Kao CB	Obimne destruktivne lezije/fistule, apscesi	Krvavi proljev, folikulitis, oralne ulceracije, artritis
Defekt signalizacije IL10	IL10	AR	Kao CB	Obimne destruktivne lezije/fistule, apscesi	Krvavi proljev, folikulitis, oralne ulceracije, artritis

Legenda: AD – autosomno dominantno, AR – autosomno recesivno, CB – Crohnova bolest, CVID – obična varijabilna imunodeficijencija, EBV–Epstein-Barr virus, HLH–hemofagocitna limfocitocitoza, IL – interleukin, IPEX – engl. immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome, SCID – teška kombinirana imunodeficijencija, X–X vezano

### 1.a.1.2. Okolišni čimbenici

Nasljedna dispozicija jest vrlo bitan čimbenik u razvoju bolesti, no ona nažalost može objasniti samo manji dio varijabilnosti bolesti. To ujedno znači da ne samo da nije jedini, nego, štoviše, nije niti najvažniji uzročni čimbenik, već tu ulogu ima okoliš.

Dugo vremena kao potencijalni uzrok razmatrana je kronična infekcija, poglavito s mikobakterijama (*Mycobacterium paratuberculosis* i *Mycobacterium avium*) no danas se zna da je teorija o jednom patogenom organizmu koji bi bio jedinim uzrokom malo vjerojatna. Dapače, niti jedan specifični mikrobiološki patogen ne smatra se pojedinačnim čimbenikom u nastanku bolesti (18, 19, 21, 43, 44). Najčešći patogeni koji se danas povezuju s nastankom i egzacerbacijama bolesti su *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter concisus*, kao i Epstein-Barr i citomegalovirus te virus morbila, dok infekcija s *Helicobacter pylori*, smanjujući stvaranje proupalnih citokina, čini se, ima protektivnu ulogu u KUBC (45).

Kada govorimo o rizičnim čimbenicima u odrasloj dobi, studije pokazuju konzistentne podatke o pušenju, upotrebi nesteroidnih antireumatika, prethodno učinjenoj apendektomiji i životu u urbanim sredinama (46). Najčešće proučavani faktor rizika za razvoj bolesti je pušenje. Brojne studije pokazuju protektivan učinak pušenja na razvoj ulceroznog kolitisa; pušači imaju manje relapsa i manje potrebnih kolektomija, dok je prestanak pušenja povezan s većim rizikom od nastanka bolesti u vremenu od 2-5 godina od prestanka, s tim da taj rizik ostaje povećan kroz čak dvadeset godina. Nasuprot tome, pušenje u oboljelih od Crohnove bolesti dovodi do češće pojave relapsa i potrebe za kirurškim liječenjem (46, 47).

U dječjoj dobi puno veći naglasak stavlja se na okolišne čimbenike kojima su djeca izložena u najranijoj životnoj dobi, pa i na samom porodu. Sve se više istražuje tzv. „hygiene hypothesis“, odnosno pretpostavka da pojačana higijena i smanjena izloženost djece raznovrsnim mikroorganizmima putem utjecaja na razvoj imunološkog sustava znatno doprinosi riziku razvoja bolesti (39, 46). Tu je riječ o boljim životnim uvjetima, odnosno socioekonomskom statusu, boljoj educiranosti majke, posljedičnoj smanjenoj izloženosti crijevnim parazitima, češće rađanje djece carskim rezom, pojačanoj uporabi antibiotika u prvim mjesecima života te obilježjima dojenačke prehrane (kraće dojenje, dohrana) (48). Nažalost, rezultati studija nisu jednoznačni, štoviše, često su proturječni uz nedovoljnu kontrolu faktora zabune. Primjerice dugo se vremena dojenju pridavala protektivna uloga (49), dok se u najnovijim studijama opisuje da su djeca oboljela od KUBC dojena dulje nego njihovi zdravi

vršnjaci (48). Uzimajući u obzir rezultate svih do sada provedenih relevantnih studija, Europsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu (ESPGHAN) objavilo je smjernice za prehranu djece oboljele od KUBC kojim se još jednom ističe da se duljna dojenja ne može pouzdano povezati s razvojem bolesti (50).

Što se tiče prehrane u starijoj dječjoj dobi te u odraslih oboljelih osoba, rizičnim se smatra „zapadni način prehrane“ koji uključuje veći udio rafiniranih ugljikohidrata, nedostatak jednostruko nezasićenih i omega 3 nezasićenih masnih kiselina te manji udio voća i povrća (51).

### **1.a.1.3. Imunološki čimbenici**

Sluznica probavnog sustava kontinuirano je izložena brojnim antigenima iz hrane, ali i crijevnom mikrobiomu. Osnovni preduvjet za održanje crijevne homeostaze je primjeren odgovor imunološkog sustava, odnosno dendritičkih stanica, makrofaga i stanica crijevnog epitela na antigene i mikroorganizme crijevnog lumena. U slučaju prejakog ili nedovoljnog imunološkog odgovora i proizvodnje proupalnih citokina razvija se kronična upala sluznice, odnosno oštećenje tkiva tipično za KUBC (52).

Upalni odgovor u Crohnovoj bolesti posredovan je uglavnom T - pomoćničkim limfocitima - Th1 i Th17, a u ulceroznom kolitisu Th2 stanicama (53). Glavni citokini koji sudjeluju u nastanku KUBC su interleukin 1 (IL-1) skupina citokina, interleukin 6 (IL - 6), tumor nekrotizirajući faktor – alfa (TNF-alfa) te interleukin 17 (IL - 17) (54).

## **1.a.2. Epidemiologija**

### **1.a.2.1. Incidencija i prevalencija kroničnih upalnih bolesti crijeva**

Učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva u zadnjih pola stoljeća dramatično raste u cijelom svijetu. Kada govorimo o zapadnim zemljama, incidencija ulceroznog kolitisa je porasla na 8-14/100000/godinu s prevalencijom od 120-200/100000/godinu, dok se za Crohnovu bolest bilježi porast incidencije na 6-15/100000/godinu, a prevalencije na 50-200/100000/godinu (55). Iako je inicijalno incidencija Crohnove bolesti bila niža od incidencije ulceroznog kolitisa, tijekom navednog vremenskog perioda bilježi se njezin veći porast tako da su sada incidencije obje bolesti podjednake (55, 56). Jedna od bitnih specifičnosti upalnih bolesti crijeva je njihova različita zemljopisna rasprostranjenost. One se tradicionalno smatraju

bolestima bijele rase i razvijenih zemalja (57), što potvrđuju i podatci velike meta-analize iz 2012 (58). Najviše godišnje incidencije se bilježe u zemljama Europe i Sjeverne Amerike, a znatno niže u Aziji i na Bliskom istoku (58). Tako je najviša godišnja incidencija ulceroznog kolitisa (24,3/100000/godinu) nađena u Europi, a Crohnove bolesti u Sjevernoj Americi (20,2/100000/godinu), dok su na području Azije i jedna i druga bolest bile značajno rjeđe (UK 6,3/100000/godinu, CB 5/100000/godinu). Navedeno prate i podatci o prevalenciji pa je tako najviša zabilježena u Europi za UK 505/100000, a CB 322/100000, dok je najviša zabilježena u Aziji 168,3/100000 za UK i 67,9/100000 za CB (58).

### **1.a.2.2. Incidencija i prevalencija bolesti u pedijatrijskoj populaciji**

Incidencija bolesti u pedijatrijskoj populaciji u različitim zemljama svijeta kreće se od 1,39-23/100000/godinu (12, 14, 59, 60-77). Podataka o prevalenciji bolesti u dječjoj dobi ima relativno malo, a dostupni su za Kanadu (38,25/100000) (10), SAD (100-200/100000) (78) i Švedsku (75/100000) (79). Prema novijim spoznajama, trend rasta učestalosti bolesti u odraslih se stabilizirao, dok se u pedijatrijskoj populaciji i dalje bilježi znatan porast, kako u zapadnim zemljama kao što su Francuska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Kanada (9, 10, 12, 13, 62, 69), tako i u zemljama sjeverne i istočne Europe – Češkoj i Mađarskoj (65, 67). Najviši porast incidencije zabilježen je u Španjolskoj, u posljednjih 30-ak godina čak šesnaesterostruk (73, 80). Porast ukupne incidencije se uglavnom pripisuje češćoj pojavi Crohnove bolesti (67, 72, 73, 80 - 82), iako podatci studija nisu konzistentni, npr. u Italiji i Poljskoj je zabilježen značajan porast ulceroznog kolitisa (64, 74). Kao što je već napomenuto, uzrok takvom trendu vjerojatno leži u utjecaju okolišnih čimbenika, odnosno procesu urbanizacije i „zapadnom načinu života“. U prilog važnosti okolišnih čimbenika, odnosno zapadnog načina života govore i studije provedene na stanovništvu koje je migriralo iz zemalja u razvoju u razvijene zemlje. Ne samo imigranti, kod kojih se bolest pojavljivala ranije u odnosu na domicilno stanovništvo, nego i njihova djeca, rođena u razvijenim zemljama imala su značajno viši rizik za razvoj bolesti u usporedbi sa zemljom podrijetla njihovih roditelja (83, 84). Također, promjene su opažene i u suprotnom smjeru. Primjerice, studijom koja je proučavala populaciju koja je migrirala iz Farskih otoka koji imaju visoku incidenciju upalnih bolesti crijeva, u Dansku, gdje je incidencija manja, nađeno je da je rizik za razvoj bolesti u prvoj generaciji imigranata visok, no da se tijekom vremena i generacijski smanjuje, nešto brže u muškarca u odnosu na žene (85).

### 1.a.2.3. Dobna i spolna raspodjela

Kada govorimo o bolesti u pedijatrijskoj dobi nužno je osvrnuti se i na dobnu i spolnu uvjetovanost. Oko 25 – 30% KUBC klinički se očituje i dijagnosticira u dječjoj i adolescentnoj dobi (58, 72, 86, 87). Najčešća prosječna dob pri dijagnozi u raznim studijama varira od 9 do 14 godina (12, 66, 88). Jedna velika francuska studija je pokazala da je medijan dobi pri dijagnozi KUBC 14,3 godina, bez utvrđene značajne razlike za CB i UK (12). Nadalje, u istraživanju iz sjeverne Francuske utvrđen je značajan porast incidencije Crohnove bolesti u dobnoj skupini 10 – 19 godina (13). Nasuprot tome, u Kanadi je primjećeno da incidencija KUBC raste u djece dobi do 5 godina, ali značajna statistička razlika nije nađena kada su podatci obrađeni zasebno za CB i UK (10). Kada govorimo o zahvaćenosti probavnog sustava u Crohnovoj bolesti, utvrđeno je da djeca mlađa od 10 godina češće imaju zahvaćeno debelo crijevo u odnosu na adolescente, dok je kod mlađe djece oboljele od ulceroznog kolitisa češće prisutna ekstenzivna forma bolesti uz fenomen poštede rektuma (2, 12).

Uzimajući u obzir činjenicu da provedena istraživanja imaju svoje metodološke razlike i da svaka dobna skupina djece ima svoje različite rizične faktore koji utječu na pojavu bolesti, pa i različite uzroke bolesti (poligenska vs. monogenska bolest), neki autori čak predlažu promjene u dobnoj klasifikaciji bolesti (tablica 1.2.).

Tablica 1.2. Podgrupe bolesti s obzirom na dob (preuzeto iz 89)

Grupa	Klasifikacija	Dob
Pedijatrijska KUBC (PIBD)	Montrealaska A1	< 17 g.
Rana KUBC (EOIBD)	Pariška A1a	< 10 g.
Vrlo rana KUBC (VEOIBD)		< 6 g.
Dojenačka (i rano djetinjstvo) KUBC		< 2 g.
Novorođenačka KUBC		<29 dana

Godine 2018. objavljena je velika metaanaliza u koju su uključeni podatci iz čak 17 kohorti iz 16 različitih zemalja u kojoj su proučavane spolne razlike u oboljelih od KUBC, kako u dječjoj, tako i u odrasloj dobi (90). Rezultati su pokazali sljedeće: u dječjoj dobi CB je češći u muške djece u dobnoj skupini 5 – 9 godina, a ta razlika se još povećava u dobnoj grupi 10 – 14 godina, tako da djevojčice u navedenoj dobnoj skupini imaju 30% manju vjerojatnost razvoja CB. Ta razlika se u starijim dobnoj skupinama smanjuje, da bi u odrasloj dobi postala

potpuno obrnuta, što se pripisuje djelovanju spolnih hormona. Kada govorimo o UK u odrasloj dobi nije nađeno značajne spolne predominacije. Spolna predominacija nađena je upravo u djece, odnosno u skupini 5 – 9 godina kada su ženska djeca imala 22% veću vjerojatnost obolijevanja od UK u odnosu na mušku (90).

#### **1.a.2.4. Sjeverno – južni padajući gradijent**

Od devedesetih godina prošlog stoljeća opisuje se sjeverno – južni padajući gradijent u pojavnosti KUBC, prvi puta u SAD-u (91), a potom i u Europi (92). Shivananda i suradnici osmislili su studiju kojom je prvi puta prospektivno i simultano mjerena incidencija KUBC u zemljama Europe i to s posebnim osvrtom na razlike između sjevernih i južnih zemalja. Tada je nađena razlika u stopama incidencije za obje bolesti; stopa UK je bila 40% viša u sjevernim centrima, a stopa CB čak 80% (92). Potom su uslijedile brojne studije u kojima je postojanje sjeverno – južnog padajućeg gradijenta potvrđeno, kao npr. viša incidencija u Škotskoj u odnosu na ostatak Ujedinjenog Kraljevstva, s najvišim incidencijama u skandinavskim zemljama i Kanadi (9, 92).

Ono što je relativno novo jest da su sjeverno – južni padajući gradijenti pronađeni i unutar pojedinih država, kao što su Francuska (incidencija Crohnove bolesti je 2,1 puta viša na sjeveru zemlje), Španjolska (incidencija upalnih bolesti crijeva je 3,5/100000/godinu na sjeveru, a 2/100000/godinu na jugu zemlje), Finska (incidencija Crohnove bolesti je 1,2 puta viša na sjeveru zemlje) i Škotska (61, 72, 73, 93, 94).

Objašenja za postojanje gradijenta su različita – prema nekim autorima razlozi su u genetskoj podlozi stanovništva određenog područja. Na primjer, škotsko istraživanje ga povezuje s povijesnom raspodjelom „Vikinških gena“ (94). Kao drugi mogući uzroci spominju se manjak izloženosti sunčevoj svjetlosti i nedostatak vitamina D, češća upotreba antibiotika, prehrana te kao posljedica migracije (10, 95).

Nakon što je studijama potvrđeno postojanje sjeverno – južnog padajućeg gradijenta bolesti, provedena je velika kohortna studija u koju je bio uključen 31 europski centar, čiji rezultati govore u prilog postojanju i istočno – zapadnog rastućeg gradijenta s dvostruko većom incidencijom u centrima zapadne Europe (96).

### **1.a.3. Dijagnostički postupnik u djece sa sumnjom na kroničnu upalnu bolest crijeva**

Godine 2005. radna skupina za KUBC ESPGHAN-a donijela je preporuke za postavljanje dijagnoze bolesti u djece, pod nazivom „Porto kriteriji“ (23) koji su 2014. godine revidirani (97). Prema navedenim preporukama, dijagnostički postupnik, uz detaljnu anamnezu i klinički pregled, treba uključivati osnovne laboratorijske nalaze, slikovni prikaz tankog crijeva, a konačna dijagnoza postavlja se na temelju ezofagogastroduodenoskopije i ileokolonoskopije s patohistološkom analizom multiplih uzoraka sluznice iz svih dijelova probavnog trakta (97).

#### **1.a.3.1. Anamneza i klinička slika**

Prema revidiranim Porto kriterijima, na KUBC u djeteta treba posumnjati ako su tipični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljevaste stolice, rektalno krvarenje i gubitak tjelesne mase prisutni 4 i više tjedana ili ako se pojavljuju dva i više puta tijekom šest mjeseci (23, 97). Ostali simptomi koji mogu biti prisutni su vrućica, mučnina, zastoj u rastu i spolnom razvoju, artropatije, nodozni eritem i perianalna bolest (23).

Kliničko očitovanje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u djece je slično kao i u odraslih bolesnika, iako ima svoje specifičnosti. Osnovne razlike bolesti u dječjoj i odrasloj dobi navedene su u sljedećoj tablici.

Tablica 1.3. Osnovne razlike u bolesti u dječjoj i odrasloj dobi (modificirano prema 98)

KUBC u dječjoj dobi	KUBC u odrasloj dobi
<ul style="list-style-type: none"><li>• Viša učestalost CB</li><li>• Prošireni i teži oblik te promjenjivi tijek bolesti</li><li>• Češće zahvaćen gornji dio probavnog sustava</li><li>• Ograničeno trajanje bolesti</li><li>• Zastoj u rastu i/ili zakašnjeli pubertet</li><li>• Češća pojava ekstraintestinalnih manifestacija</li><li>• Češća pojava perianalne bolesti</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jednaki udio CB i UK</li><li>• Češće limitirana bolest</li><li>• Rjeđe zahvaćen gornji dio probavnog sustava</li><li>• Duže trajanje bolesti</li></ul>

Najčešći simptomi dječje dobi prisutni u obje bolesti su proljevaste stolice i bolovi u trbuhu. Ipak, u Crohnovoj bolesti se znatno češće nalaze opći simptomi poput slabosti, anoreksije, vrućice, gubitka na tjelesnoj masi i perianalne bolesti, dok se ulcerozni kolitis uglavnom prezentira krvavim stolicama uz tenezme (39, 99). Upravo zbog nespecifičnih simptoma Crohnova bolest nerijetko ostane neprepoznata, odnosno dijagnoza se postavlja sa



zakašnjenjem u odnosu na ulcerozni kolitis kod kojeg se zbog pojave krvi u stolici relativno brzo pristupa detaljnijoj obradi. Vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze KUBC je, prema većini dostupne literaure, otprilike tri mjeseca (12,72).

Tijekom fizikalnog pregleda posebnu pozornost treba posvetiti palpaciji abdomena zbog eventualnog postojanja palpabilnih masa, pregledu perianalne regije i znakovima zastoja u rastu i spolnom sazrijevanju te hipotrofije. Kronični postepeni gubitak na tjelesnoj masi koji dovodi do hipotrofije uz pojavu drugih simptoma sugestivan je za KUBC. No, ipak valja imati na umu da 25% djece s KUBC ima prekomjernu tjelesnu masu (100).

### Ekstraintestinalne manifestacije

Kao što je već spomenuto, određeni broj djece se primarno može prezentirati simptomima koji nisu vezani za probavni sustav, kao što su zastoj u rastu, anemija, perianalna bolest ili nekim drugim ekstraintestinalnim manifestacijama (EIM) koje mogu zahvatiti gotovo svaki organski sustav (101), čak i bez simptoma od strane probavnog sustava (86), što produljuje vrijeme do postavljanja dijagnoze, prvenstveno Crohnove bolesti. Iako je patogeneza nastanka EIM još uvijek prilično nejasna, najčešće zahvaćaju zglobove (artritis, artralgiya, ankilozantni spondilitis), kožu (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), oči (episkleritis, uveitis), usta (aftozni stomatitis) te jetru i žučne vodove (primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis) (101). Detaljan prikaz najčešćih naveden je u tablici 1.4. Bitno je napomenuti da je pojava bilo koje EIM pri postavljanju dijagnoze povezana s ozbiljnijim i agresivnijim tijekom Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa (102).

Tablica 1.4. Ekstraintestinalne manifestacije nađene u djece sa upalnim bolestima crijeva i statistički značajne razlike među pojedinim tipovima bolesti (**bold**) (preuzeto iz 102)

EIM	Crohnova bolest (%)	Ulcerozni kolitis (%)
Bilo koja EIM	29,9	23,8
Artralgiya	17	14,9
<b>Aftozni stomatitis</b>	<b>9,9</b>	<b>3,2</b>
Artritis	4,4	1,8
<b>Erythema nodosum</b>	<b>3,6</b>	<b>0,71</b>
<b>Primarni sklerozirajući kolangitis</b>	<b>1</b>	<b>2,8</b>
Pankreatitis	0,7	1,4

Kronični aktivni hepatitis	0,3	1,4
Iritis/uveits	0,8	0,4
Ankilozantni spondilitis	0,5	0
Pyoderma gangrenosum	0,4	0

### **Zastoj u rastu i spolnom razvoju**

Najvažnije obilježje kliničke slike bolesti u dječjoj dobi jest zastoj u rastu i spolnom razvoju, pogotovo kada se uzme u obzir činjenica da se bolest u djece najčešće javlja točno u vrijeme ubrzanog rasta i spolnog razvoja. U djece oboljele od Crohnove bolesti zastoj rasta u 90% slučajeva prisutan je i prije postavljanja dijagnoze, a u 50% prije pojave bilo kakvih simptoma (103). Smanjen kalorijski unos, kronična upala koja dovodi do malapsorpcije, povećana produkcija citokina i smanjena koncentracija i neosjetljivost na hormon rasta koja nastaje kao posljedica poremećenog imunološkog odgovora – sve to zajedno doprinosi njegovom razvoju (104). Lokalizacija bolesti također korelira s razvojem zastoja u rastu. Neke ranije studije pokazale su da je zastoj u rastu češći u djece sa zahvaćenim tankim crijevom, prvenstveno jejunumom (22, 105). Može nastati kao posljedica dugotrajne bolesti koja zbog nespecifične kliničke slike može biti kasno dijagnosticirana ili neadekvatno liječena, ali može perzistirati i unatoč pravilnom liječenju i u konačnici dovesti do smanjenja očekivane visine u odrasloj dobi. Tome u prilog govore podaci iz švicarske kohorte gdje su muška djeca s dijagnosticiranom Crohnovom bolešću prije trinaeste godine života dosegla statistički značajnu manju konačnu visinu u odnosu na zdravu djecu. Za razliku od toga, statistička značajnost nije nađena kod ulceroznog kolitisa i ženske djece (106).

Razrješenje upalnog procesa osnovni je preduvjet sprječavanju zastoja u rastu. Prije se navedeno postizalo kirurškom resekcijom (107), no recentne studije koje proučavaju inzulinu sličan faktor rasta (IGF – 1) ukazuju na to da bi njegovo korištenje moglo imati povoljan učinak u liječenju djece čija bolest je refraktorna na standardnu terapiju (104). Budući da su rast i spolni razvoj djeteta međusobno uvjetovani, uvijek ih se treba pratiti zajedno. Zakašnjeli pubertet, osim što uzrokuje zastoj u rastu, dovodi i do smanjene mineralizacije kostiju (108). Neadekvatan spolni razvoj oboljele djece koji uzrokuje zastoj u rastu ima neupitan negativan učinak na njihov psihosocijalni razvoji kvalitetu života (104, 108).

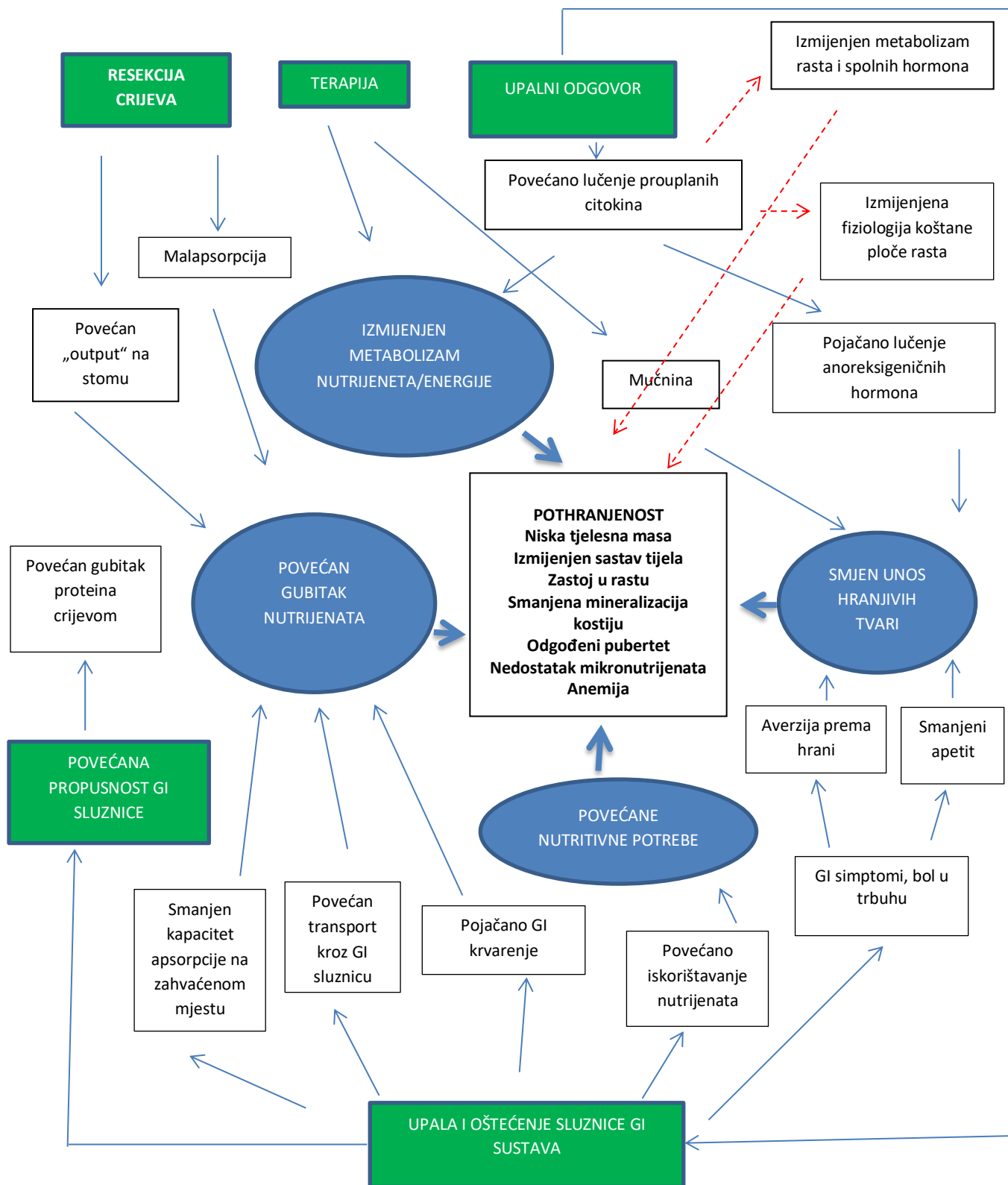
Tablica 1.5. Najčešći uzroci zastoja u rastu (prema 104)

• Smanjen kalorijski unos
• Postojanje kronične upale → malapsorpcija
• Povišene razine upalnih citokina
• Smanjena koncentracija IGF – 1/neosjetljivost stanica na hormon rasta
• Zakašnjeli pubertet
• Genetska podloga
• Vremensko trajanje simptoma prije postavljene dijagnoze
• Lokalizacija bolesti

### **Pothranjenost**

Pothranjenost u djece s KUBC je učestala pojava (105, 109, 110). Može se naći u oboljelih od ulceroznog kolitisa, no ipak je veći problem u oboljelih od Crohnove bolesti. Za razliku od ulceroznog kolitisa, koji zahvaća debelo crijevo i ima manji efekt na apsorpciju hranjivih tvari, kod oboljelih od Crohnove bolesti koja može zahvatiti bilo koji segment probavnog sustava, pothranjenost je puno češća (110).

Osnovni uzroci razvoja pothranjenosti uključuju smanjeni unos hranjivih tvari, njihov povećani gubitak probavnim sustavom, povećane potrebe i promijenjen metabolizam, a detaljan prikaz mehanizma razvoja pothranjenosti prikazan je u sljedećem grafikonu.



Legenda: Isprekidane strelice označavaju čimbenike koje nisu vezani uz prehranu u pothranjenosti pedijatrijskih upalnih bolesti crijeva, GI - gastrointestinalni

Grafikon 1.1. Etiologija pothranjenosti u pedijatrijskim upalnim bolestima crijeva (preuzeto iz 111)

Stupanj pothranjenosti ovisi o jačini upale sluznice, aktivnosti bolesti, trajanju i proširenosti bolesti. Bolesnici koji boluju od ulceroznog kolitisa uglavnom razvijaju pothranjenost dok je bolest aktivna, no oboljeli od Crohnove bolesti su pod povećanim rizikom i kad je bolest u remisiji (110).

### Fenotip bolesti

Brojne osobitosti bolesti u djece u odnosu na odrasle i nužnost njihovog pravilnog razvrstavanja u različite fenotipe dovela je do modificiranja Montrealske klasifikacije (112) za KUBC te je 2011. tiskana njezina pedijatrijska verzija, odnosno Pariška klasifikacija (113). U odnosu na raniju, Montrealsku, u Pariškoj klasifikaciji su napravljene detaljnije podgrupe koje se odnose na dob pri postavljanju dijagnoze, težinu kliničke slike, proširenost i narav bolesti te zaostajanje u rastu. Detaljni prikaz razlika naveden je u sljedećim tablicama (113).

Tablica 1.6. Usporedba Montrealske i Pariške klasifikacije kod Crohnove bolesti

	Montrealska klasifikacija	Pariška klasifikacija
Dob kod postavljanja dijagnoze	A1: mlađi od 17 godina	A1a: 0 - <10 godina
		A1b: 10-<17 godina
	A2: 17 – 40 godina	A2: 17-40 godina
	A3: stariji od 40 godina	A3: >40 godina
Lokacija	L1: terminalni ileum bez ili sa limitiranom cecalnom bolesti	L1: distalna 1/3 ileuma bez ili sa limitiranom cecalnom bolesti
	L2: kolonična forma	L2: kolonična forma
	L3: ilekolonična forma	L3: ilekolonična forma
	L4: izolirana zahvaćenost gornjeg probavnog sustava	L4a: zahvaćenost gornjeg probavnog sustava proksimalno od Treitzovog ligamenta
		L4b: zahvaćenost gornjeg probavnog sustava distalno od Treitzovog ligamenta i proksimalno od distalne 1/3 ileuma
Ponašanje	B1: nestrikurirajući nepenetrirajući oblik	B1: nestrikurirajući nepenetrirajući oblik
	B2: strikturirajući	B2: strikturirajući

	B3: penetrirajući	B3: penetrirajući
		B2B3: penetrirajući i strikturirajući oblik ili u isto ili u različito vrijeme
	p: perianalna bolest	P: perianalna bolest
Rast	/	G0: nema znakova zastoja rasta
		G1: prisutan zastoj u rastu

Tablica 1.7. Usporedba Montrealske i Pariške klasifikacije kod ulceroznog kolitisa

	Montrealska klasifikacija	Pariška klasifikacija
Proširenost	E1: ulcerozni proktitis	E1: ulcerozni proktitis
	E2: ljevostrani ulcerozni kolitis (distalno od lijenalne fleksure)	E2: ljevostrani ulcerozni kolitis (distalno od lijenalne fleksure)
	E3: ekstenzivni (proksimalno od lijenalne fleksure)	E3: ekstenzivni (distalno od hepatalne fleksure)
		E4: pankolitis (proksimalno od hepatalne fleksure)
Težina	S0: klinička remisija	S0: blaga forma *
	S1: blagi UK	S1: teška forma *
	S2: umjereni UK	
	S3: teški UK	

\* Težina bolesti je definirana pedijatrijskim indeksom aktivnosti bolesti za ulcerozni kolitis (PUCAI) gdje rezultat za tešku bolest treba biti veći od 65

Pravilna klasifikacija bolesti neophodna je za izradu dijagnostičkih kriterija, odlučivanje o uvođenju najprikladnije terapije te procjenu dugoročne prognoze bolesti. Prema većini istraživanja najčešći fenotip Crohnove bolesti u dječjoj dobi je ileokolična forma bolesti (L3), a čak jedno od troje djece ima zahvaćen i gornji dio probavnog sustava (L4) (1, 63, 114 - 118). U mlađe djece oboljele od Crohnove bolesti češće je zahvaćeno debelo crijevo (L2), a u adolescenata – slično odgovara odraslim osobama, samo terminalni ileum (L1) (1). Bolest u dječjoj dobi karakterizira ne samo inicijalno proširenija forma bolesti nego se i tijekom vremena mijenja iz blažeg u teži oblik (B2B3).

Kada govorimo o fenotipu ulceroznog kolitisa u dječjoj dobi, najčešća je pojava pankolitisa (E4) (2, 67), uz koji se ponekad može naći i blaga upala terminalnog ileuma (engl.

„backwash ileitis“) (2, 119). Posebnost fenotipa dječje dobi su tzv. pošteda rektuma (engl. „rectal sparing“), odnosno pojava makroskopski očuvane sluznice koja se češće nalazi u djece mlađe životne dobi (2, 117, 118) i engl. „cecal patch“ koji obilježava upalu sluznice ograničenu na cekum uz makroskopski uredan nalaz u priležećim distalnijim segmentima debelog crijeva (2).

Crohnova bolest u odrasloj dobi najčešće je ograničena samo na terminalni ileum. Tijekom vremena se lokalizacija uglavnom ne mijenja, ali, slično kao i u djece, ponavljane upale dovode do progresije iz upalnog u strikturirajući i penetrirajući oblik. Zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava je u odraslih rjeđa, tek u 1 – 4% oboljelih. Ulcerozni kolitis u odraslih najčešće je ograničen na rektosigmoid, dok se pankolitis, za razliku od djece nalazi u tek 20 – 30% bolesnika (120).

### **1.a.3.2. Laboratorijske pretrage**

Osnovni laboratorijski nalazi koji trebaju biti zastupljeni u dijagnostičkom postupniku su: kompletna krvna slika (KKS), sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), urea, kreatinin, proteinogram s imunoelktroforezom, jetreni i gušteračni enzimi te probir na celijakiju. Iako su nespecifični, povišeni upalni parametri, anemija, trombocitoza i hipoalbuminemija trebaju pobuditi sumnju na postojanje KUBC. Ipak, pojava abnormalnih nalaza je nešto češća u Crohnovoj bolesti, dok u bolesnika s ulceroznim kolitisom mogu biti i u granicama normale (23). Kao dodatni marker koristi se fekalni kalprotektin čija prisutnost u stolici označava upalu crijevnih sluznica, pa, iako može biti povišen u sklopu infektivne bolesti ili celijakije, osjetljivost mu je vrlo visoka, gotovo 98% (121), a od svih laboratorijskih nalaza koji pojedinačno doprinose postavljanju dijagnoze, fekalni kalprotektin ima najveću dijagnostičku vrijednost (122). Neke studije označavaju ga kao vrlo pouzdani indikator za procjenu aktivnosti bolesti i oporavka crijevnih sluznica (123 -126), a njegove vrijednosti dobro koreliraju s procjenom kvalitete života (127).

### **1.a.3.3. Endoskopija i patohistološka dijagnostika**

Konačnu dijagnozu upalne bolesti crijeva u djece nije moguće postaviti bez endoskopskog pregleda gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava i patohistološke analize bioptata sluznice. Ileokolonoskopija je najbitnija pretraga za razlikovanje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa i za procjenu lokalizacije i proširenosti bolesti, a podrazumijeva bioptate iz svih dijelova probavnog sustava (ileuma, cekuma, uzlaznog, poprečnog i silaznog kolona, te

sigme i rektuma). Gornja endoskopija uz bioptate jednjaka, želuca i duodenuma, preporuča se kod svih bolesnika u kojih postoji sumnja na KUBC, budući da izostanak simptoma od strane gornjeg dijela probavnog sustava ne isključuje mogućnost postojanja upale (23, 128). Provođenjem uniformnog dijagnostičkog postupka koji uključuje gornju endoskopiju utvrđena je značajna zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava u 22 – 31% u oboljelih od Crohnove bolesti, (1, 2, 129), pa čak i u ulceroznom kolitisu (2). Uspješnost endoskopske pretrage ovisi o dobroj suradnji bolesnika te ju je prema revidiranim Porto kriterijima preporučeno raditi u dubokoj sedaciji ili općoj anesteziji (97).

Makroskopski nalaz promjena tipičnih za Crohnovu bolest uključuje aftozne ulkuse, kaldrmastu sluznicu, segmentalne promjene, stenozе crijeva s prestenotičnom dilatacijom te perianalne lezije u vidu fistula, apscesa ili kožnih privjesaka, dok se u ulceroznom kolitisu vidi upaljena sluznica debelog crijeva koja se kontinuirano širi od rektuma prema proksimalno, izuzev nalaza „pošteđenog rektuma“ u djece mlađe dobi i cekalnog „patcha“. Endoskopske promjene nađene u Crohnovoj bolesti se prema jačini klasificiraju Simple Endoscopic Score-om (SES-CD, tablica 1.8.) koji bilježi veličinu nađenih ulkusa, površinu zahvaćenu upalom i ulkusima i postojanje stenoza. Za procjenu ulceroznog kolitisa koristi se endoskopski Mayo indeks (tablica 1.9.) kojim se promatra eritem i vulnerabilnost sluznice, izgled vaskularnog crteža te postojanje erozija, spontanog krvarenja i ulkusa.

Tablica 1.8. Simple endoscopic score (SES-CD)

Varijabla	0	1	2	3
Veličina ulkusa (cm)	Nije prisutan	Aftozni ulkusi (promjera 0.1-0.5)	Veliki ulkusi (promjer 0.5-2)	Vrlo veliki ulkusi (>2)
Ulcerirana površina	Nije prisutna	<10%	10-30%	>30%
Površina zahvaćena upalom	Nema zahvaćanja segmenta	<50%	50-75%	>75%
Prisutnost stenoze	Nije prisutno	Jedno suženje kroz koje se može proći endoskopom	Multipla suženja kroz koja se može proći endoskopom	Ne može se proći endoskopom

SES-CD = zbroj svih varijabli za 5 segmenata crijeva (vrijednosti se pridaju svakoj varijabli pregledanog segmenta crijeva)



Tablica 1.9. Mayo indeks

Mayo indeks	0	1	2	3
Učestalost stolica	Normalna	1-2 na dan	3-4 na dan	>5 na dan
Rektalno krvarenje	Nije prisutno	Primjese	Očito krvarenje	Uglavnom krv
Endoskopski nalaz sluznice	Normalna	Blago vulnerabilna	Umjerena vulnerabilnost	Spontano krvarenje
Težina - procjena liječnika	Normalni	Blagi	Umjereni	Teški

Na histološkim preparatima sluznice u Crohnovoj bolesti tipično se nalazi segmentalna akutna ili kronična upala koja najčešće zahvaća submukozu, ali može biti i transmuralna, a potvrdu dijagnoze predstavlja nalaz epitelioidnih nekazeoznih granuloma (97). U sluznice zahvaćene ulceroznim kolitisom mikroskopski je vidljiva poremećena struktura kripti, kriptitisi i kriptalni apscesi.

#### 1.a.3.4. Radiološke metode

Metoda izbora u slikovnoj dijagnostici pedijatrijskih KUBC je enterografija magnetskom rezonancijom (MRE) zbog sposobnosti verificiranja upalnih promjena u crijevnom zidu, ali i komplikacija bolesti kao što su fistule, apscesi i stenoze. U slučaju nemogućnosti izvođenja MRE, posebice u dijagnostici Crohnove bolesti, kao alternativa se preporuča endoskopija videokapsulom. U slučaju da endoskopski i patohistološki nalaz nedvojbeno upućuju na ulcerozni kolitis, MRE, odnosno slikovni pregled tankog crijeva nije nužan. Navedene metode su danas gotovo u potpunosti iz upotrebe istisnule rentgensku (RTG) pasažu probavnog trakta. Ultrazvučni pregled (UZV) abdomena, koji je neinvazivan, jeftin i vrlo dostupan može služiti kao metoda probira koja ima svoje mjesto u dijagnostičkom postupniku. Njegova dijagnostička vrijednost je veća ukoliko se radi o intestinalnom UZV ili doplerskom pregledu terminalnog ileuma, ali svakako treba biti nadopunjen osjetljivijim metodama, prvenstveno MRE (97). No, čak niti kombinacija UZV abdomena i MRE ne može zamijeniti endoskopiju, ni u postavljanju, niti u isključivanju dijagnoze (130).

#### 1.a.3.5. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza KUBC, s obzirom na veliki raspon simptoma i različite fenotipe kojima se može prezentirati je vrlo široka. U slučaju tipične prezentacije s bolovima u

trbuhu, proljevom i rektalnim krvarenjem, dijagnostičkom obradom se mora isključiti apendicitis te infektivni uzroci upale crijevne sluznice. No bitno je znati da identifikacija patogena ne isključuje dijagnozu KUBC jer prva epizoda ili egzacerbacija bolesti može biti potaknuta crijevnom infekcijom. Ako se dijete prezentira gubitkom na tjelesnoj masi i proljevom bez prisutnosti krvi potrebno je isključiti celijakiju. Intolerancija na laktozu može dovesti do kronične boli u trbuhu i čestih proljeva, ali uglavnom bez zastoja rasta i povišenja upalnih parametara. Također, potrebno je misliti i na poremećaje hranjenja, prvenstveno anoreksiju nervozu, ali i na onkološka stanja. Ipak, u najvećeg broja djece bolovi u trbuhu će ipak biti funkcionalne naravi (131 - 133). Detaljan prikaz cjelokupne diferencijalne dijagnoze nalazi se u sljedećoj tablici.

Tablica 1.10. Prikaz diferencijalne dijagnoze kroničnih upalnih bolesti crijeva (preuzeto iz 132)

Infektivni	C. difficile Salmonella Shigella Campylobacter Yersinia Giardia Cryptosporidium Enterovirusi Druge bakterijske, virusne ili parazitarne infekcije
Upalni	Apendicitis Celijakija Mikroskopski kolitis
Malapsorpcijski	Intolerancija glukoze Intolerancija fruktoze Bakterijsko prerastanje tankog crijeva
Alergijski/imunološki	Eozinofilni probavni poremećaji Enterokolitis uzrokovan proteinima iz hrane Primarna imunodeficijencija Stečena imunodeficijencija Autoimuna enteropatija
Reumatološki	Henoch-Schonlein purpura Bechetova bolest Sarkoidoza Sistemska eritematozni lupus
Drugi	Sindrom iritabilnog kolona

	Poremećaji hranjenja Zloupotreba laksativa Radijacijski enteritis Ishemija
--	---

#### **1.a.4. Liječenje**

Osnovni principi liječenja KUBC u djece su:

- uvesti bolest u remisiju
- produljiti remisiju i spriječiti relaps
- poduprijeti normalni rast i razvoj djeteta
- poboljšati kvalitetu života.

Postizanje remisije je primarni cilj liječenja KUBC. Može se verificirati klinički – nestankom simptoma ili biokemijski – kontrolom upalnih parametara. Ipak, danas kad govorimo o indukciji remisije teži se postizanju cijeljenja sluznice, budući da je ono prepoznato kao predisponirajući faktor za stabilnu kliničku remisiju (134). Liječenje se uvelike razlikuje s obzirom na tip bolesti, proširenost i težinu kliničke slike, a danas se u svrhu što ranijeg zaustavljanja upale nerijetko koristi agresivniji pristup liječenja odmah po otkrivanju bolesti. U indukciji remisije CB lijek prvog izbora je isključiva enteralna prehrana (EEN) u odnosu na kortikosteroide, a u iznimnim slučajevima i biološka terapija, dok se kod oboljelih od UK koriste aminosalicilati i kortikosteroidi. Kada je remisija jednom postignuta potrebno je usmjeriti liječenje na sprječavanje relapsa, što se postiže terapijom održavanja – aminosalicilatima, imunomodulatorima ili biološkom terapijom. Odabir terapije održavanja uvijek treba biti individualiziran s obzirom na fenotip bolesti, a osnovni postulat je da koristi terapije nadmašuju njezine nuspojave. Sljedeći cilj liječenja je osigurati djetetov normalni rast i razvoj, ne samo fizički, nego i psihosocijalni, kako bi se postigla što bolja kvaliteta života. Redovan odlazak u školu ili na druge aktivnosti, educiranje o bolesti, dostupna psihosocijalna podrška i multidisciplinarno praćenje su mehanizmi djelovanja kojima će se poboljšati kvaliteta života oboljelog djeteta (135). Nastupom adolescencije dolazi do promjena koje karakteriziraju prvenstveno nagli rast i spolni razvoj, ali i razvoj identiteta, stajališta i samostalnosti (136). Adolescenti postaju skloni rizičnom ponašanju, neredovitom uzimanju terapije te samim time smanjuju uspješnost liječenja bolesti. Zbog svega navedenog, a sa ciljem što bolje adherencije u liječenju bolesti osnivaju se Klinike za tranziciju koje omogućavaju postupan prijelaz iz skrbi pedijatra u skrb internista.

## **1.b. REGISTRI OBOLJELIH**

Registar oboljelih definira se kao organizirani sustav koji koristi metode opservacijske studije kako bi se prospektivno prikupljali unaprijed određeni podaci o specifičnoj populaciji bolesnika, a služi unaprijed predodređenoj znanstvenoj, kliničkoj ili pravnoj svrsi (137).

### **1.b.1. Povijest**

Prvi zapis o registru neke bolesti u literaturi datira još iz 30-ih godina prošlog stoljeća, a radilo se o registru dizenterije koji je osnovan sa ciljem proučavanja i sprječavanja širenja dizenterije nakon što je uočeno da je tijekom osam godina incidencija oboljelih porasla čak četrdeset puta (138). Nadalje, pojava i istraživanje tumorskih bolesti je također potaknula daljnje osnivanje registara, prvenstveno u Sjedinjenim Američkim Državama, ali i šire (139 - 145). 1947. godine u Kaliforniji je osnovan Registar za tumorske bolesti (engl. California Tumor Registry) u koji je bilo uključeno 37 bolnica u kojima je liječena gotovo polovica pacijenata te savezne države. Osnovna namjena navedenog registra bila je prikupiti informacije, specifične upravo za Kaliforniju, kako bi se omogućila profesionalna, ali i javna edukacija o tumorskim bolestima. Također, podatci iz registra bili su temelj za provedbu daljnjih epidemioloških istraživanja. Pomoću registra je uspostavljeno i kasnije održavano temeljito praćenje bolesnika, a provedene su i evaluacije programa za sprječavanje tumorskih bolesti (142).

Svi gore navedeni registri prikupljali su podatke za odrasle bolesnike; prvi registar s pedijatrijskim pacijentima osnovan je u Torontu, a istraživala se prevalencija srčanih bolesti u tamošnje djece (146).

### **1.b.2. Ustroj**

Kvalitetno ustrojeni registar zahtijeva pomno planiranje.

Nekoliko je bitnih koraka u planiranju osnivanja registra bolesnika:

- definirati namjenu i ciljeve registra
- odrediti područje djelovanja i ciljanu populaciju

- osigurati njegovu izvedivost i održivost
- osigurati financiranje.

Pri osmišljavanju izgleda registra ključno je definirati problem koji se želi istražiti te prema njemu odabrati dizajn studije, bolesnike koji će biti uključeni, odrediti je li potrebna kontrolna skupina, podatke koji će se upisivati te vrijeme kroz koje će se bolesnici pratiti. Također, izrazito je bitno razmotriti potencijalne izvore sistemske greške te ih kontinuiranom evaluacijom svesti na najmanju moguću mjeru. Pri odabiru podataka koji će se upisivati, bitno je ocijeniti njihovu pouzdanost i važnost za kasniju analizu primarnih ishoda te pokušati što više smanjiti opterećenje bolesnika (kako bi suradnja bila što bolja), a samim time i troškove istraživanja. Potrebno je odrediti koji su podatci nužni za istraživanje, a koji su poželjni, ali ne i esencijalni. Ako u istraživanju postoje ishodi koje prijavljuju sami bolesnici, važno je koristiti mjerna pomagala koje su pravilno validirana. Kada su podatci za upis odabrani, potrebno je provesti testiranje prikupljanja i upisa podataka. Testiranje omogućuje procjenu suradnje bolesnika, preciznost i opseg odgovora na pitanja te eventualna područja u kojima podatci nedostaju. U ovoj fazi je to izrazito bitno kako bi se prije samog početka prikupljanja podataka procijenili instrumenti za njihovo prikupljanje te pravodobno ispravile eventualne poteškoće. Tijekom upisa podataka potrebno je definirati mjere praćenja kvalitete unosa podataka i evaluirati ih tijekom vremena. Izvori podataka u registru mogu se klasificirati kao primarni i sekundarni. Primarni se odnose na one direktno vezane uz namjenu registra, dok se sekundarni mogu prikupljati iz drugih izvora i ne moraju biti vezani uz samu namjenu registra (147).

Pri osnivanju registra uvijek je potrebno rukovoditi se svim etičkim načelima, uključujući transparentnost aktivnosti, zaštitu podataka te što manje opterećenje ispitanika. Potreba potpisivanja informiranog pristanka za potrebe registra, u odnosu na klinička istraživanja, još uvijek je predmet rasprave. No, osnivači registra, pri planiranju postupaka informiranog pristanka, trebaju svakako voditi računa o povjerljivosti podataka, kao i bioloških uzoraka, ako postoje, te o mogućnosti gubitka bolesnika iz praćenja. Za uspjeh i održivost svakog registra nužno je pravilno regrutiranje i zadržavanje, odnosno praćenje bolesnika (147).

### **1.b.3. Uloga i namjena**

Namjena registara je vrlo raznolika, ali svima je zajedničko da su prvenstveno usmjereni na bolje razumijevanje bolesti, a time i na bolje zbrinjavanje bolesnika. Koriste se u

ispitivanju etiologije, incidencije i prevalencije bolesti, socio–demografskog profila bolesnika, određivanju fenotipa bolesti pri njezinoj dijagnozi, kliničkom praćenju bolesnika, mjerenju uspješnosti i sigurnosti dijagnostičkih postupaka i terapijskih metoda, praćenju provođenja kliničkih smjernica pri odabiru terapije, kvaliteti tih smjernica, ali i praćenju rada ustanova (147, 148). Osim što su registri izvor klinički relevantnih podataka za liječnike i znanstvenike, bolesnicima i udrugama bolesnika mogu poslužiti kao alat za edukaciju o samoj bolesti. Registri pružaju podatke o populacijama koje se inače rjeđe proučavaju, kao što su djeca, stariji ljudi ili trudnice (137). Mogu biti osnovani unutar jedne ustanove, više njih ili na nacionalnoj odnosno internacionalnoj razini.

#### **1.b.4. Nacionalni i internacionalni registri oboljelih**

Nacionalni registri služe za otkrivanje i opis nacionalnih obilježja bolesti, razlika unutar iste države te za izradu nacionalnih dijagnostičkih i terapijskih smjernica. Internacionalni registri objedinjuju i uspoređuju podatke i iskustva različitih zemalja, prate globalne trendove u pojavnosti bolesti, ali i učinkovitost dijagnostičkih i terapijskih smjernica te dosljednost u njihovoj primjeni. Što je područje koje registar pokriva veće, to su podaci koje iz njega možemo iščitati relevantniji, odnosno sličniji stvarnom stanju na nekom području.

#### **1.b.5. Uloga bolesnika u stvaranju registra**

Registre uglavnom stvaraju i vode istraživači (engl. research-generated), no u novije vrijeme sve je više registara (engl. patient-powered) koje su utemeljili sami bolesnici ili članovi njihovih obitelji u cilju boljeg kontroliranja prikupljanja podataka i sudjelovanja u različitim, pretežito dijagnostičkim i terapijskim istraživanjima. Smatra se da tako dobiveni podatci mogu bolje opisati bolest i pomoći bolesniku i njegovoj obitelji u donošenju određenih odluka (149). Međutim, loše su strane malen broj bolesnika dovoljno osviještenih i educiranih za sudjelovanje te činjenice da su tako dobiveni podatci vrlo podložni pogreškama iz čitavog niza razloga. Unatoč tome, „patient-powered“ registri značajno su pridonijeli istraživanjima o potrebama bolesnika i njihovih obitelji (149). No, neovisno o tome tko upravlja registrom, da bi on bio učinkovit, mora biti pomno osmišljen, s unaprijed određenim ciljevima i jasno definiranim metodama prikupljanja i analiziranja podataka.

### **1.b.5. Razina dokaza dobivena registrima**

U procjeni ishoda bolesti, registri i randomizirane kliničke studije imaju komplementarnu ulogu (150). Randomizirane kliničke studije ponekad je teško, pa čak i nemoguće provesti, kao što je to u slučajevima rijetkih bolesti ili kada etički nisu prihvatljive. Također, zbog strogih kriterija uključivanja / isključivanja i potrebom za bolesnicima koji su voljni sudjelovati u randomizaciji, rezultati dobiveni takvim istraživanjem ponekad se ne mogu u potpunosti generalizirati na opću populaciju pa nisu dovoljno informativni za donošenje određenih odluka (147). U usporedbi s tim, u registrima se prikupljaju podatci koji se mogu generalizirati na opću populaciju jer prikazuju postupke koji nisu unaprijed dodijeljeni ili određeni protokolom, nego preslikavaju postupke koji se sa bolesnicima na terenu zaista provode, pod uvjetom da se ti podatci interpretiraju u svjetlu detaljne analitičke metodološke obrade koja bi otkrila eventualne sistemske greške koje se inače mogu naći u opservacijskim studijama (151).

U strukturi znanstvenih dokaza, registri se smatraju visoko kvalitetnim, rigorozno provedenim, kohornim studijama, koje su osmišljene upravo zbog specifičnog pitanja. Stoga su u hijerarhiji znanstvenih dokaza pozicionirane na drugom mjestu, odmah iza randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih studija (147, 152), no, neki ih teoretičari znanstvenih dokaza smatraju jednako vrijednima (153, 154).

### **1.b.7. Registri za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva**

Svrhovitost i korisnost osnivanja registra oboljelih od KUBC rano je prepoznata. U prilog tome govori činjenica da su u posljednjih 15-ak godina utemeljeni brojni pedijatrijski registari za KUBC na području Sjedinjenih Američkih Država i Kanade, Japana i brojnih zemalja Europe. Svi do sada utemeljeni registri za djecu oboljelu od KUBC, s njihovim osnovnim obilježjima navedeni su u tablici u dijelu Rasprava.

Godine 2004., sa ciljem boljeg upoznavanja pedijatrijskog fenotipa bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze u Europi, osnovan je Europski registar za djecu oboljelu od KUBC (engl. EUROKIDS IBD Registry). Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb (KDBZ) suosnivač je tog registra, a ujedno i jedini centar u Republici Hrvatskoj koji u njemu sudjeluje od osnivanja. U EUROKIDS registar

uključeni su bolesnici čija je bolest dijagnosticirana prema Porto kriterijima, a regrutiraju se u 44 centra iz 18 zemalja Europe i Izraela. Do sada su prikupljeni podaci o više od 5000 bolesnika. Ciljevi ovog registra jesu upoznati fenotip Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u djece u trenutku postavljanja dijagnoze te na temelju praćenja po potrebi revidirati Porto dijagnostički algoritam prema kojemu je dijagnoza postavljana od početka. Štoviše, uloga je EUROKIDS registra objedinjavanje terapijskih iskustava te kontrolirano ispitivanje novih terapijskih i dijagnostičkih postupaka na relevantnom broju oboljele djece. Do ovog trenutka iz Referentnog centra za dječju gastroenterologiju i prehranu KDBZ u EUROKIDS registar uvršteno je ukupno 345 bolesnika s novodijagnosticiranom KUBC. Međutim, ono što ovaj registar ne može, niti je to bio zadani cilj, je odrediti nacionalna obilježja bolesti, nacionalnu incidenciju i prevalenciju i osigurati bolju povezanost centara unutar pojedine zemlje te ujednačiti dijagnostički i terapijski plan na nacionalnoj razini. Zbog toga većina razvijenih zemalja utemeljuje i vlastite nacionalne registre.

#### **1.b.7.1. Dosadašnja iskustva s nacionalnim registrima za djecu s kroničnim upalnim bolestima crijeva**

Pretragom literature pronađeno je 20 relevantnih registara koji su poslužili za istraživanja širokog spektra problematike vezane za KUBC u djece. Najveći registri postoje u Sjedinjenim Američkim Državama, no mnogobrojni su i u zemljama Europe.

Većina nacionalnih registara osnovana je prvenstveno radi određivanja nacionalne incidencije i prevalencije bolesti, ali i drugih epidemioloških podataka. U tablici 1.11. navedena su najčešća obilježja KUBC koja ih čine pogodnima za praćenje putem nacionalnih registara.

Tablica 1.11. Osobitosti bolesti koje se najčešće prate u registrima (preuzeto iz 98)

• Razlike u incidenciji i prevalenciji
• Uloga okolišnih čimbenika u pojavnosti bolesti
• Fenotipska obilježja bolesti
• Provođenje dijagnostičkih i terapijskih smjernica – izrada nacionalnih algoritama
• Praćenje bolesnika ( engl. long-term outcome)



Nacionalni registri za KUBC odigrali su posebno važnu ulogu u epidemiologiji bolesti, odnosno određivanju incidencije i prevalencije bolesti, praćenju globalnog kretanja učestalosti tijekom vremena, pojavi sjeverno – južnog padajućeg i istočno – zapadnog gradijenta. Nadalje, podatci iz registara pridonijeli su definiranju fenotipa bolesti i izradi klasifikacija, a uputili su i na neka obilježja bolesti koja su dobno i spolno uvjetovana pa će u budućim istraživanjima biti podrobnije proučena. Na temelju podataka iz registra donesene su preporuke za dijagnostički postupnik i terapijske protokole te je omogućeno nadgledanje pridržavanja navedenih protokola i proučavanje njihove učinkovitosti. Najveća pak vrijednost registara je u mogućnosti dugoročnog praćenja bolesnika i ishoda bolesti, uključujući i smrtnost, odnosno razvoju pojedinih komplikacija kao što su maligne bolesti, ali i mijenjanju i poboljšanju cjelokupne zdravstvene skrbi na temelju najnovijih znanstvenih spoznaja.

Upravo zbog tih prednosti nacionalnog registra te činjenice da za Hrvatsku opisani podatci ne postoje, a mogu bitno pridonijeti poboljšanju kvalitete zdravstvenog nadzora, odlučeno je da utemeljenje registra, određivanje nacionalne incidencije i upoznavanje fenotipa bolesti u naših bolesnika bude predmetom ove doktorske disertacije.

## **2. HIPOTEZA**

Osnivanjem registra i obradom prikupljenih podataka namjerava se provjeriti utemeljenost sljedeće hipoteze:

**Incidencija upalnih bolesti crijeva u djece u Republici Hrvatskoj je sličnija mediteranskim europskim nego drugim zemljama te pokazuje sjeverno – južni padajući gradijent pojavnosti bolesti, a fenotip bolesti karakterističan je za pedijatrijsku populaciju.**

### 3. CILJEVI

**Primarni je cilj** ovog istraživanja da se na temelju podataka dobivenih iz novoutemeljenog nacionalnog registra, u koji će biti upisan svaki pojedini novodijagnosticirani bolesnik u dobi do navršenih 18 godina na području Republike Hrvatske (RH) u vremenskom periodu od godine dana počevši s datumom 1.6.2016. godine do 31.5.2017. godine, utvrdi:

- incidencija
- fenotipska obilježja

KUBC (ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti i neklasificirane kronične upalne bolesti crijeva) u djece u Republici Hrvatskoj.

#### **Sekundarni ciljevi su:**

- usporediti dobivene podatke o incidenciji KUBC u djece u RH s podacima drugih europskih, a posebno mediteranskih zemalja te na taj način provjeriti uklapaju li se naši podatci u već opisani sjeverno – južni padajući gradijent pojavnosti bolesti u Europi
- utvrditi postoji li unutar RH sjeverno – južni padajući gradijent pojavnosti bolesti
- analizirati podatke o tijeku bolesti u sklopu jednogodišnjeg praćenja novodijagnosticiranih bolesnika (nakon 6 i 12 mjeseci) u odnosu na:
  - a) učestalost relapsa;
  - b) primjenjenu terapiju za postizanje remisije;
  - c) primjenjenu terapiju za održavanje remisije;
  - d) stanje uhranjenosti bolesnika;
  - e) potrebe za kirurškim liječenjem.

## 4. ISPITANICI I METODOLOGIJA

### 4.a. ISPITANICI

Ispitanici su svi pedijatrijski bolesnici u RH, kojima je prema revidiranim Porto kriterijima (97) do navršene 18. godine života postavljena dijagnoza KUBC, tijekom vremenskog perioda od jedne godine (1.6.2016. – 31.5.2017. godine).

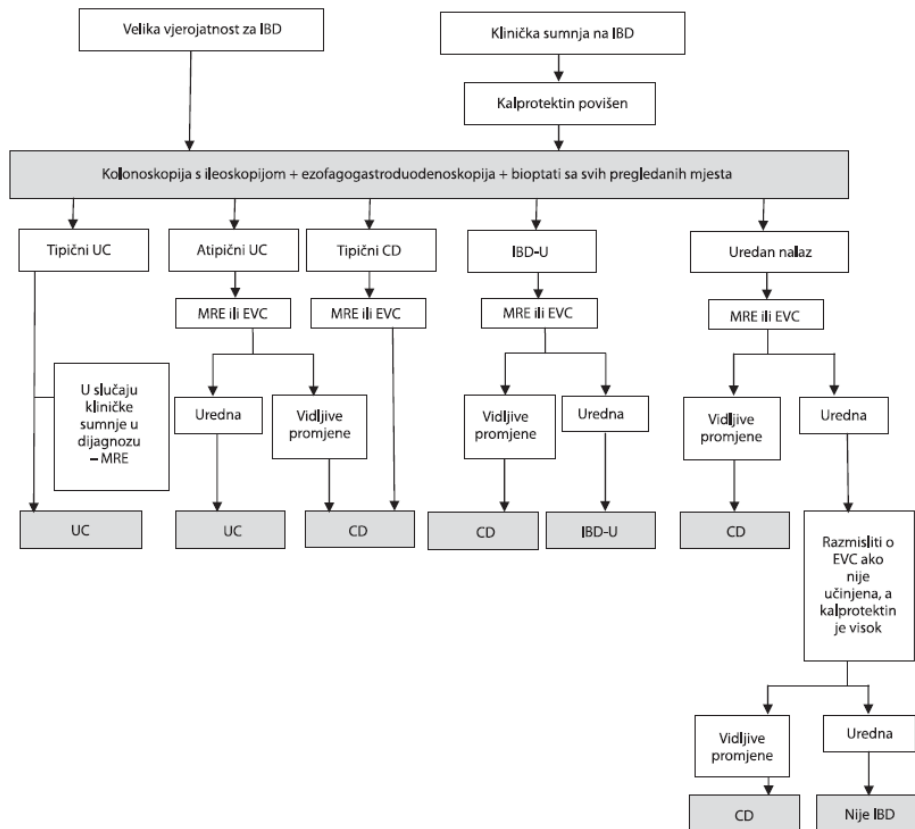
Ispitanici će biti regrutirani u svim hrvatskim centrima koji mogu provesti kompletni dijagnostički postupak, odnosno postaviti dijagnozu upalne bolesti crijeva prema validiranim europskim smjernicama (97), a to su:

- Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinike za dječje bolesti Zagreb
- Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Kliničkog bolničkog centra Zagreb
- Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju, poremećaje prehrane, neurologiju s epileptologijom i hematologiju, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice
- Zavod za nefrologiju, gastroenterologiju, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Kliničkog bolničkog centra Rijeka
- Odjel za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, pulmologiju, alergologiju i imunologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek
- Klinika za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

Kriteriji uključivanja:

- novodijagnosticirana Crohnova bolest, ulcerozni kolitis ili neklasificirana kronična upalna bolest crijeva
- dob bolesnika do navršениh 18 godina.

Dijagnoza KUBC mora biti postavljena prema revidiranim Porto kriterijima (97), tj. na temelju anamneze, kliničkog statusa, laboratorijskih, radioloških, endoskopskih i histoloških rezultata, sukladno algoritmu prikazanom na donjoj slici.



Legenda: CD – Crohnova bolest, EVC – endoskopska videokapsula, IBD – kronična upalna bolest crijeva, IBD-U – neklasificirana upalna bolest crijeva, MRE – enterografija magnetskom rezonancijom, UC – ulcerozni kolitis (preuzeto iz 39)

Slika 4.1. Prikaz algoritma za postavljanje dijagnoze kroničnih upalnih bolesti crijeva – modificirano prema revidiranim Porto kriterijima (97)

## 4.b. METODOLOGIJA

### 4.b.1. Osnivanje nacionalnog registra za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva

Koristeći iskustva brojnih drugih zemalja koje su utemeljile vlastite nacionalne registre, prikazane u tablici na stranicama 69. – 71. definirani su ciljevi i namjena ovog registra. Njegov primarni cilj je određivanje nacionalne incidencije i fenotipa KUBC u djece, a omogućeno je i praćenje tijeka bolesti u djece tijekom jedne godine nakon postavljene dijagnoze. Registar će se koristiti za ujednačavanje dijagnostičkih i terapijskih smjernica na nacionalnoj razini, praćenje njihove provedbe te time na poboljšanje zdravstvene skrbi djece u

RH. Određeni su podatci koji će se upisivati, dobna skupina djece te centri u kojima će se djeca regrutirati. Registar je utemeljen kao web baza podataka u koju će podatke upisivati svi liječnici koji postavljaju dijagnozu pedijatrijske KUBC na području cijele Hrvatske. Slijedom navedenoga, za uspjeh registra bilo je neophodno osigurati njihovu podršku i suradnju. S tim ciljem učinjene su sljedeće radnje:

- prikupljeni kontakti svih pedijatrijskih gastroenterologa koji su dopisom obaviješteni o nakani osnivanja registra
- o nakani osnivanja registra elektronski su obaviješteni i Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu, Hrvatsko gastroenterološko društvo i udruge bolesnika (Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis).

Nakon što su kontaktirani liječnici pismeno potvrdili svoje sudjelovanje u radu registra, daljnja komunikacija odvijala se elektronskim putem. Nadalje, osigurano je financiranje web baze podataka i konačno, pokrenuta je njezina izrada. Inicijalna baza podataka u nekoliko je navrata testirana, poteškoće u vidu programskih pogrešaka postupno su otklonjene i početkom godine 2016. registar je bio spreman za upis prvih podataka.

#### **4.b.2. Osiguravanje upisa svih novodijagnosticiranih pacijenata na području cijele države**

Budući da je za točan izračun incidencije neophodno da u registar budu upisana sva novodijagnosticirana djeca s područja cijele države, bilo je potrebno osigurati da se to dosljedno provede. S tim ciljem odvijale su se sljedeće radnje:

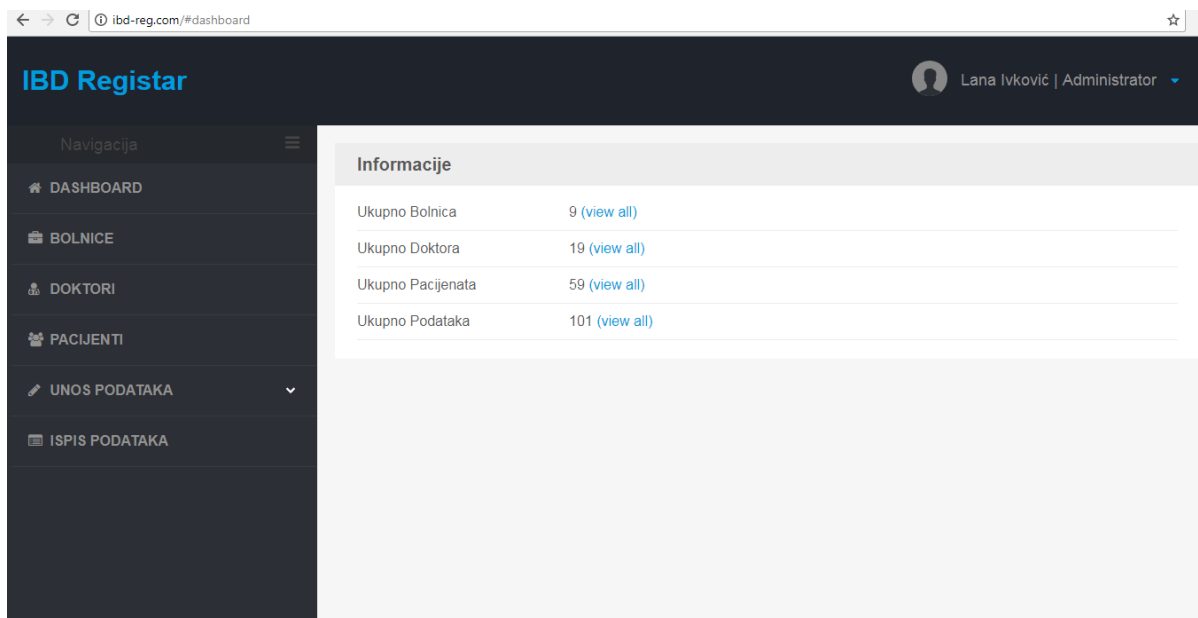
- ponavljajući telefonski i elektronski kontakti sa svim pedijatrijskim gastroenterolozima u RH
- posebna komunikacija s onim centrima gdje se upućuju djeca sa sumnjom na KUBC – inicijalna su ispitivanja pokazala da se kompletna dijagnostika bolesti u RH provodi u 6 ustanova koje su pobrojane u poglavlju Ispitanici
- od 1. lipnja 2016. godine, kada je upis bolesnika u registar započeo, redovito/namjesečnoj bazi elektronski su kontaktirani svi liječnici zaduženi za upisivanje podataka u registar
- budući da se djeca u dobi do 18 godina ponekad liječe i na internističkim odjelima, putem Hrvatskog gastroenterološkog društva, u suradnji s tajnicom Društva, o namjeri

osnivanja registra elektronski su obaviješteni svi članovi Društva, pročelnici zavoda na klinikama te šefovi odjela u općim i županijskim bolnicama. Svi su kontaktirani i telefonskim putem te zamoljeni za obavezan kontakt u slučaju postavljanja dijagnoze KUBC kod bolesnika mlađih od 18 godina.

#### 4.b.3. **Forma registra**

Nacionalni registar utemeljen je kao engl. „on-line“ baza podataka kojoj, sa svojim korisničkim imenom i šifrom mogu pristupiti svi pedijatrijski gastroenterolozi koji postavljaju dijagnozu KUBC (Klinika za dječje bolesti Zagreb te Klinički bolnički centri Zagreb, Sestre milosrdnice, Rijeka, Osijek i Split). Sa ciljem što bolje zaštite podataka, bazu se ne može naći preko standardnih internetskih tražilica nego joj se pristupa tek pravilnim unosom web adrese, a svaki korisnik u njoj može vidjeti samo podatke bolesnika iz svoje ustanove. Sve podatke može vidjeti samo administrator/doktorand koji provjerava točnost podataka te pomaže kod poteškoća u upisu i ispravlja eventualne nedoumice.

Baza podataka se nalazi na web adresi: <http://ibd-reg.com/>



Slika 4.2. Prikaz izgleda web stranice registra

#### **4.b.4. Upis podataka u registar**

Upis bolesnika uključuje sve nužne detalje o ispitaniku kao što su dob, spol, antropometrijske mjere, simptome, ekstraintestinalne manifestacije, fenotip bolesti prema Pariškoj klasifikaciji koja je prikazana u Uvodu (113), rezultate laboratorijske, radiološke, endoskopske i patohistološke dijagnostičke obrade te pedijatrijski indeks aktivnosti bolesti (engl. Pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) / engl. Pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI)).

##### **4.b.4.1. Opći podatci bolesnika, anamneza i klinički pregled**

Opći podatci bolesnika uključuju ime i prezime, adresu, kontakt broj u slučaju potrebe za dodatnim podacima, osobni identifikacijski broj (OIB), dob, spol. Pri prvoj hospitalizaciji uzimaju se podatci o eventualnom postojanju pozitivne obiteljske anamneze, antropometrijski podatci (visina i tjelesna masa), obilježja spolnog razvoja po Tanneru, uz provjeru je li spolni razvoj u skladu s dobi. Na temelju dobivenih podataka izračunava se indeks tjelesne mase (BMI), a potom prema važećim tablicama standardnog rasta Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2007. godine i Z-vrijednost BMI za dob i Z-vrijednost visine za dob. Z-vrijednost predstavlja standardnu devijaciju vrijednosti u odnosu na prosječnu vrijednost za dob (155).

Također, upisuje se i datum prvog pregleda, kao i datum dijagnoze kako bi se izračunao medijan vremena proteklog do postavljanja dijagnoze. Uz upis simptoma, pojavu EIM i perianalne bolesti, zasebno je izdvojeno i vrijeme trajanja simptoma u mjesecima. Aktivnost bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze i tijekom praćenja određena je izračunavanjem pedijatrijskih indeksa aktivnosti bolesti (PCDAI/PUCAI) (156 - 158). Obilježja temeljem kojih se izračunavaju indeksi za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis navedeni su u tablicama u nastavku (tablica 4.1. i tablica 4.2.). U oba indeksa se boduju pojava bolova u trbuhu, broj stolica i opće stanje djeteta. Kod određivanja indeksa aktivnosti Crohnove bolesti u obzir se uzimaju i odstupanja laboratorijskih nalaza te pojava perianalne bolesti, gubitka na masi i usporenje rasta, dok se u određivanju indeksa ulceroznog kolitisa posebna pažnja pridodaje konzistenciji stolice te pojavi krvi i noćnih stolica.



Tablica 4.1. Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) (preuzeto iz 157)

ZNAK	BODOVI
<b>Bol u trbuhu</b>	
Nije prisutna	0
Blaga (kratke epizode boli, ne ometa u obavljanju aktivnosti)	5
Umjerena/jaka (učestala ili trajno prisutna, sprječava u obavljanju aktivnosti)	10
<b>Stolice</b>	
0-1 tekuća stolica, bez prisutnosti krvi	0
2-5 tekućih ili do 2 kašaste stolice sa malo krvi	5
Jako krvarenje, >6 tekućih stolica ili noćni proljevi	10
<b>Svakodnevni život, opće stanje bolesnika</b>	
Bez sprječavanja u obavljanju aktivnosti, dobro opće stanje	0
Povremene poteškoće u obavljanju za dob prikladnih aktivnosti, blaže narušeno opće stanje	5
Učestalo otežano obavljanje aktivnosti, narušeno opće stanje	10
<b>KLINIČKI PREGLED</b>	
<b>Tjelesna masa</b>	
Dobivanje ili voljni gubitak na tjelesnoj masi	0
Nevoljni gubitak na tjelesnoj masi 1-9%	5
Gubitak na tjelesnoj masi >10%	10
<b>Tjelesna visina</b>	
I: brzina rasta >-1 SD	0
II: brzina rasta <-1 SD >-2 SD	5
III: brzina rasta <-2 SD	10
<b>Abdomen</b>	
Bez osjetljivosti i palpabilnih masa	0
Osjetljivost ili palpabilna masa bez osjetljivosti	5
Osjetljivost, nevoljno zauzimanje antalgicnog položaja, verificirana masa	10
<b>Perianalna bolest</b>	
Nije prisutna, asimptomatski kožni privjesci	0
1-2 neaktivne fistule, slaba drenaža, osjetljivost apscesa	5
Aktivna fistula, drenaža, osjetljivost apscesa	10
<b>EIM (tjelesna temperatura &gt;38.5 tijekom 3 dana u tjednu, artritis, uveitis, erythema nodosum ili pyoderma gangrenosum)</b>	
Nisu prisutne	0
Prisutna jedna EIM	5
Prisutne 2 EIM	10
<b>LABORATORIJSKI NALAZI</b>	
<b>Hematokrit (%)</b>	

<10 godina	11-14 godina (M)	11-19 godina (Ž)	15-19 godina (M)	
>33	>35	>34	>37	0
28-33	30-34	29-33	32-36	2.5
>28	>30	>29	>32	5
<b>Sedimentacija eritrocita (mm/hr)</b>				
<20				0
20-50				2.5
>50				5
<b>Albumini (g/L)</b>				
>35				0
31-34				5
>30				10

Tablica 4.2. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (preuzeto iz 156)

ZNAK	BODOVI
<b>1. Bol u trbuhu</b>	
Nije prisutna	0
Bol koja se može ignorirati	5
Bol koja se ne može ignorirati	10
<b>2. Rektalno krvarenje</b>	
Nije prisutno	0
Manje količine krvi u manje od 50% stolica	5
Manje količine krvi u većini stolica	10
Velike količine krvi (>50% sadržaja stolice)	20
<b>3. Konzistencija stolice</b>	
Formirana	0
Djelomično formirana	5
Potpuno neformirana	10
<b>4. Broj stolica tijekom 24 sata</b>	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
<b>5. Noćne stolice (koje uzrokuju buđenje)</b>	
Nisu prisutne	0
Prisutne	10
<b>6. Nivo aktivnosti</b>	

Nema ograničenja u obavljanju aktivnosti	0
Povremeno ograničenje u obavljanju aktivnosti	5
Teško ograničenje u obavljanju aktivnosti	10
Ukupni zbroj PUCAI 0-85	

#### 4.b.4.2. Dijagnostički postupak

Podatci o dijagnostičkom postupku uključuju:

1. Laboratorijske nalaze
  - vrijednosti hemoglobina, hematokrita, trombocita, leukocita, serumskog albumina
  - vrijednosti upalnih parametara (SE, CRP)
  - vrijednosti fekalnog kalprotektina
2. Makroskopske i mikroskopske nalaze gastroskopije
  - makroskopski nalaz jednjaka, želuca i duodenuma s patohistološkim nalazom bioptata iz svakog pojedinog dijela gornjeg probavnog trakta
3. Makroskopske i mikroskopske nalaze totalne kolonoskopije s ileoskopijom
  - makroskopski nalaz terminalnog ileuma, cekuma, uzlaznog, poprečnog i silaznog kolona te sigme i rektuma s patohistološkim nalazom bioptata iz svakog pojedinog dijela donjeg probavnog trakta
4. Vrijednosti zbroja endoskopskog bodovnog sustava (SES-CD/ Mayo score)
5. Nalaz radioloških pretraga koje uključuju:
  - UZV abdomena
  - MRE/RTG pasažu tankog crijeva
  - nalaz endoskopske videokapsule, ako postoji.

**4.b.4.3. Obilježja fenotipa Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa na način definiran u Pariškoj klasifikaciji** (prikazano u tablicama 1.6. i 1.7. na stranicama 18 i 19).

#### 4.b.4.4. Liječenje

Upisuje se sva terapija korištena za indukciju i za održavanje remisije.

#### **4.b.4.5. Kontrolni podatci 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze**

Upisuju se podatci o eventualnoj promjeni dijagnoze, indeks aktivnosti bolesti, nalazi endoskopije (ako je bilo potrebe za njom), endoskopski bodovni zbroj, broj relapsa te informacije o tome je li bolest inicijalnom terapijom uvedena u remisiju, je li bilo potrebe za promjenom terapije održavanja, kao i trenutna terapija.

#### **4.b.4.6. Kontrolni podatci 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze**

Ponovno se uzimaju antropometrijske mjere, indeks aktivnosti bolesti, broj relapsa od prethodne kontrole, nalazi endoskopije (ako je bilo potrebe za njom) i endoskopski bodovni zbroj, podatci o dosadašnjoj terapiji (potrebi za kortikosteroidima), pojavi EIM nakon postavljene dijagnoze i potrebi za kirurškim liječenjem.

#### **4.b.5. Izračun incidencije**

Zadnji službeni popis stanovništva Državnog zavoda za statistiku (DZS) u RH učinjen je 2011. godine. Prema njemu je u Hrvatskoj bilo 4 284 889 stanovnika. No, budući da je naše istraživanje rađeno tijekom 2016. i 2017. godine, a sa ciljem prikaza što vjerodostojnijih podataka za izračun nacionalne incidencije korišteni su podatci o procjeni stanovništva DZS iz 2017. godine ([https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2018/07-01-03\\_01\\_2018.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2018/07-01-03_01_2018.htm)). Razlozi zbog kojih su korišteni procijenjeni podatci iz 2017. godine, a ne zadnji službeni popis stanovništva su prvenstveno emigracija stanovništva koje se događa ulaskom RH u Europsku Uniju te posljedično smanjenje broja stanovništva. Prema navedenoj procjeni RH je tada imala ukupno 4 124 531 stanovnika, od čega su 1 990 341 bili muškarci, a 2 134 190 žene. Budući da incidencija kao mjera učestalosti mjeri udio novooboljelih među svima koji su izloženi mogućnosti obolijevanja, izražava se kao broj novooboljelih na nekom području u nekom vremenu – u našem slučaju riječ je o populaciji djece do 18. godine života u vremenskom periodu od jedne godine na području RH. Prema navedenoj procjeni, sredinom 2017. godine u RH je bilo 723 552 djece do navršениh 18 godina života, od čega 371 798 dječaka i 351 754 djevojčice.

#### **4.b.6. Statistička analiza**

U statističkoj analizi korišten je programski paket Statistica verzije 13.4 (TIBCO Software Inc. (2018) Statistica (data analysis software system), version 13.). Napravljena je analiza normalnosti raspodjele podataka s Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su na temelju analize izabrani odgovarajući određeni parametrijski ili neparametrijski testovi. Vrijednosti kvalitativnih varijabli prikazane su kontingencijskim tablicama. Vrijednosti metričkih varijabli prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija ili kao medijan s rasponom. Razlike u izmjerenim kvantitativnim vrijednostima između promatranih skupina analizirane su t-testom za neovisne uzorke ili Mann-Whitney te Kruskal-Wallis testom, a kategorijske i kvalitativne vrijednosti  $\chi^2$  testom. Incidencija je izračunata kao broj novooboljelih osoba podijeljen s ukupnim brojem djece i adolescenata, prvo u cijeloj RH, a zatim po regijama i županijama. Logistička regresija korištena je za modeliranje učinka potencijalnih prediktora na promatrani ishod, tj. relaps bolesti. Za potrebe regresijske analize varijabla spol kodirana je kao 0 i 1 umjesto „m“ i „ž“ (engl. dummy-coding). Sve p vrijednosti manje od 0,05 određene su kao statistički značajne.

#### **4.b.7. Etička načela ispitivanja**

Ispitivanje su odobrili Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Anonimnost podataka postignuta je na sljedeće načine:

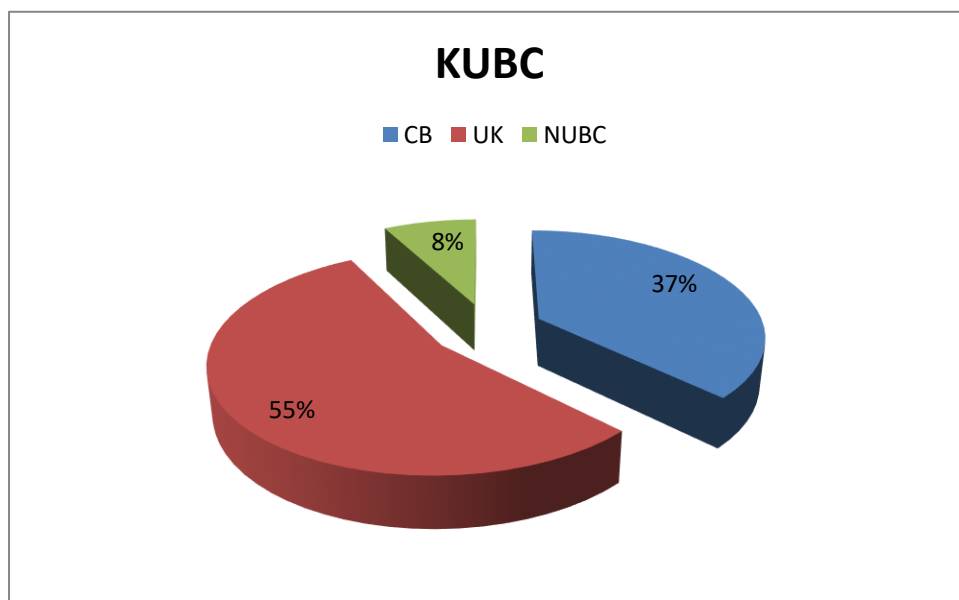
- baza podataka ne može se pronaći upisivanjem ključnih riječi u standardne tražilice na webu, odnosno da bi se baza našla, potrebno je u tražilicu pravilno upisati web adresu
- za pristup u bazu podataka potrebno je korisničko ime i šifra koju imaju samo korisnici
- svaki korisnik koji upisuje podatke u sustavu vidi podatke isključivo bolesnika iz svoje bolnice, odnosno one koje je sam upisao
- svi podatci o upisanoj djeci dostupni su samo ovom doktorandu, odnosno administratoru koji provjerava pravilnost upisa podataka i otklanja eventualno nastale probleme vezane za upis.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Osnovna obilježja novootkrivenih bolesnika: vrsta bolesti, dob i spol

Tijekom godine dana u Republici Hrvatskoj u 51 bolesnika u dobi do navršene 18. godine dijagnosticirana je KUBC, od kojih je:

- u 19 ispitanika dijagnosticirana Crohnova bolest (37,3%)
- u 28 ispitanika ulcerozni kolitis (54,9%)
- u 4 ispitanika neklasificirana upalna bolest crijeva (7,8%).



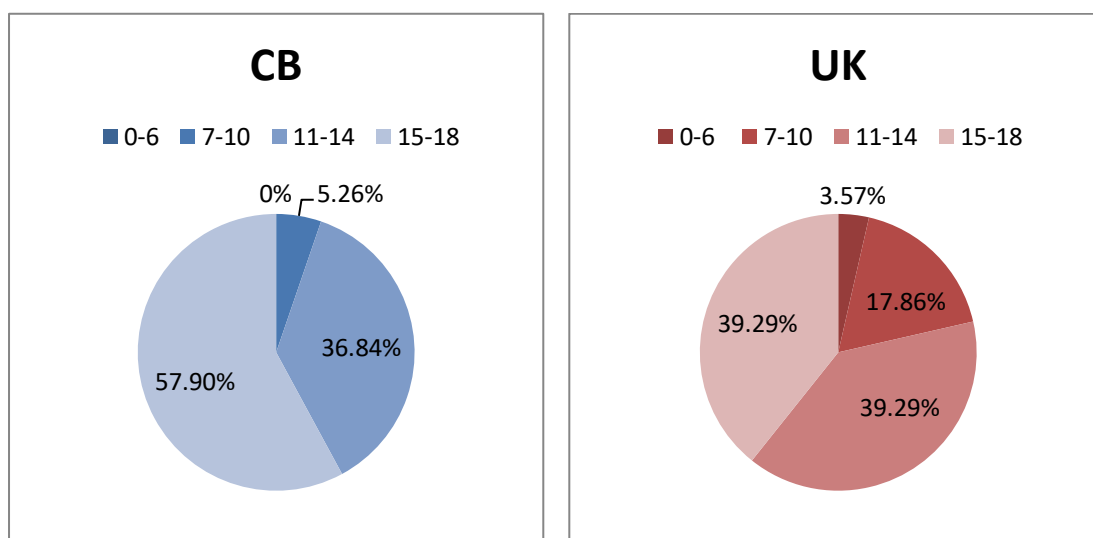
Grafikon 5.1. Prikaz novodijagnosticiranih bolesnika prema tipu upalne bolesti crijeva

Više je novodijagnosticiranih slučajeva bilo u muške djece, i to za sva tri oblika bolesti: CB 52,6%, UK 60,7%, NUBC 75% (tablica 5.1.). Medijan dobi ispitanika pri postavljanju dijagnoze KUBC bio je 14,8 godina (raspon 5,4 - 17,8), pri čemu su djevojčice u prosjeku bile nešto starije od dječaka (M 13,7; Ž 15,3), ali razlike među spolovima nisu bile statistički značajne ( $p=0,279$ , Mann-Whitney test). Prikaz podjele prema spolu i dobi prikazan je u tablici 5.1.

Tablica 5.1. Prikaz bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva prema dijagnozama, spolu i dobi kada je postavljena dijagnoza

Vrsta bolesti	Ukupni broj (udio; %)	Broj muških (udio; %)	Medijan dobi u godinama
CB	19 (37,3)	10 (52,6)	15,3 (8,8 – 17,8)
UK	28 (54,9)	17 (60,7)	13,9 (5,4 – 17,5)
NUBC	4 (7,8)	3 (75)	14,5 (12,8 – 16,7)
Ukupno	51 (100)	30 (58,9)	14,8 (5,4 – 17,8)

U sljedećim grafikonima je prikazana zastupljenost ispitanika prema određenim dobnim skupinama (0 – 6, 7 – 10, 11 – 14 i 15 – 18 godina) zasebno za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Kod Crohnove bolesti najviše ispitanika je bilo u dobnjoj skupini od 15 – 18 godina (57,9%), dok je ulcerozni kolitis jednako često dijagnosticiran u dobnjoj skupini 11 – 14 i 15 – 18 godina (39,3%).



Grafikon 5.2 i 5.3. Zastupljenost ispitanika prema dobnim skupinama za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis

## 5.2. Nacionalna incidencija

Nacionalna incidencija je izražena kao broj novooboljele djece do 18 godina u RH tijekom jedne godine. Podatci korišteni u izračunu su oni o procjeni stanovništva DZS iz 2017. godine. Razlozi za navedeno su detaljno opisani u dijelu Metodologija. Prema navedenoj procjeni sredinom 2017. godine u našoj interesnoj skupini u RH je bilo 723 552 djece, od čega 371 798 dječaka i 351 754 djevojčice. Broj novodijagnosticiranih bolesnika bio je 51. **Prema izračunu, nacionalna incidencija u RH je 7,05/100000 djece do 18 godina/godinu.**

## 5.3. Incidencija prema županijama

Rezultati zemljopisnog rasporeda novootkrivenih slučajeva prema županijama na 100000 djece do 18 godina/godinu prikazan je u tablici 5.2. i na pripadnom slikovnom prikazu. Najniže incidencije nađene su u Dubrovačko-neretvanskoj i Splitsko-dalmatinskoj (4,50 – 4,85/100000 djece do 18 godina/godinu). Najviša incidencija utvrđena je u Međimurskoj županiji (22,80/100000 djece do 18 godina/godinu).

Tablica 5.2. Prikaz incidencije upalnih bolesti crijeva po županijama na 100000 djece do 18 godina/godinu

Županija	Slučajeva	Populacija	Incidencija/100000 djece do 18 godina/godinu
Dubrovačko-neretvanska županija	1	22216	4,50
Splitsko-dalmatinska županija	4	82462	4,85
Bjelovarsko-bilogorska županija	1	19515	5,12
Karlovačka županija	1	18837	5,30
Istarska županija	2	32899	6,08
Zadarska županija	2	30525	6,55
Varaždinska županija	2	29520	6,77
Primorsko-goranska županija	3	42659	7,03
Zagreb	10	141593	7,06
Virovitičko-podravska županija	1	13870	7,20
Sisačko-moslavačka županija	2	25833	7,74



Zagrebačka županija	5	57077	8,76
Vukovarsko-srijemska županija	3	30141	9,95
Osječko-baranjska županija	6	49484	12,12
Krapinsko-zagorska županija	3	21518	13,94
Međimurska županija	5	21926	22,80



Slika 5.1. Slikovni prikaz incidencija upalnih bolesti crijeva po županijama prema tablici 5.2.

#### 5.4. Sjeverno – južni padajući gradijent

U cilju utvrđivanja sjeverno – južnog padajućeg gradijenta RH smo podijelili u dvije regije – južnu/jadransku koja obuhvaća 7 priobalnih županija (Primorsko – goransku, Ličko -senjsku, Zadarsku, Šibensko – kninsku, Splitsko – dalmatinsku, Istarsku, Dubrovačko – neretvansku) i sjevernu/kontinentalnu Hrvatsku koja obuhvaća Grad Zagreb i preostalih 13 županija. Popis gradova iz kojih su dolazili naši ispitanici na dvije regije prikazana je u tablici 5.3.

Tablica 5.3. Popis gradova iz kojih dolaze ispitanici prema regijama

Regija	Gradovi iz kojih dolaze ispitanici
--------	------------------------------------

sjeverna/kontinentalna	Čakovec, Donji Kraljevec, Đakovo, Glina, Ivanić Grad, Kneževi Vinogradi, Krapinske Toplice, Lasinja, Lučko, Mačinec, Našice, Novi Marof, Osijek, Prelog, Samobor, Sveti Križ Začretje, Tenja, Trnovec Bartolovečki, Velika Gorica, Veliki Grđevac, Vinkovci, Virovitica, Zagreb, Zaprešić, Županja
južna/jadranska	Čilipi, Imotski, Kaštel Gomilica, Matulji, Novigrad, Poreč, Split, Stobreč, Viškovo, Zadar

Tablica 5.4. prikazuje populaciju stanovništva u dobi od 0 do 18 godina prema regijama iz koje ispitanici dolaze i koja je napravljena prema procjeni stanovništva RH DZS iz 2017. godine.

Tablica 5.4. Populacija djece 0 - 18 godina prema regijama

Regija	Broj stanovnika 0 –18 godina	%
sjeverna/kontinentalna	489 035	67,6
južna/jadranska	234 517	32,4
Ukupno	723 552	100

U tablici 5.5. prikazan je udio novodijagnosticiranih slučajeva prema regijama Republike Hrvatske. Od ukupno 51 slučaja, 41 je bio u sjevernoj, a 10 u južnoj regiji. Tako je prema izračunu **incidencija KUBC u sjevernoj regiji iznosila 8,38/100000 djece do 18 godina/godinu, a u južnoj regiji samo 4,26/100000 djece do 18 godina/godinu. Opisani brojevi ukazuju na prisutnost trenda sjeverno – južnog padajućeg gradijenta za KUBC u Hrvatskoj, no statističkom obradom podataka postignuta je granična statistička značajnost ( $\chi^2$  test,  $p=0,051$ ).**

Tablica 5.5. Broj novodijagnosticiranih slučajeva prema regijama

Regija	Broj slučajeva	%
sjeverna/kontinentalna	41	80,4
južna/jadranska	10	19,6
Ukupno	51	100

## **5.5. Obilježja bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze**

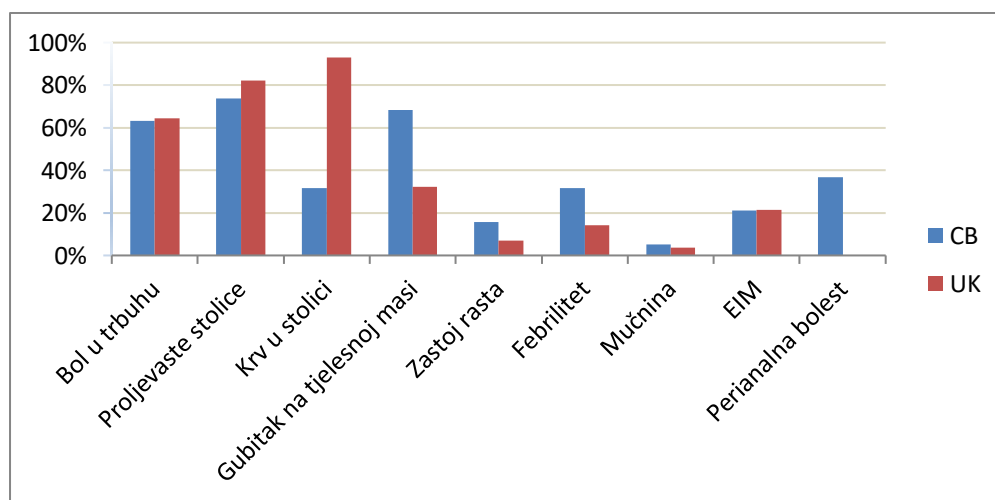
### **5.4.1. Trajanje bolesti prije postavljanja dijagnoze**

Medijan trajanja simptoma prije postavljanja dijagnoze KUBC iznosio je 2 mjeseca (raspon 0 - 24). Bio je nešto veći kod ispitanica (2,5:2 mjeseca), ali bez statističke značajnosti (Mann Whitney test;  $p=0,670$ ). Važno je napomenuti da se muški i ženski ispitanici nisu razlikovali po dobi (Mann Whitney test;  $p=0,296$ ).

Medijan trajanja simptoma se razlikovao s obzirom na tip KUBC; za Crohnovu bolest iznosio je 5 (raspon 1 - 14), a za ulcerozni kolitis 2 mjeseca (raspon 0 - 24). Za neklasificiranu upalnu bolest crijeva bio je između dvije navedene vrijednosti, tj. iznosio je 2,5 mjeseca (raspon 1 - 12). Međutim, s obzirom na odstupanje od normalne razdiobe i mali broj mjerenja, razlike nisu bile statistički značajne (Kruskal Wallis ANOVA;  $p=0,253$ ).

### **5.5.2. Obilježja kliničke slike: simptomi bolesti**

Razlike u učestalosti pojedinih simptoma u Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu prikazane su u grafikonu 5.4.

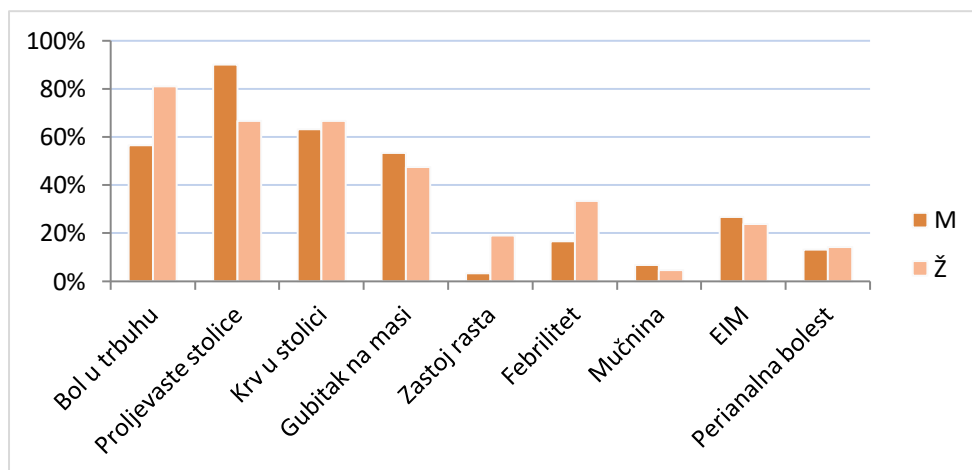


Grafikon 5.4. Razlike u učestalosti pojave pojedinih simptoma u Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu

Najčešći simptomi koji su se pojavljivali u oboljelih od ulceroznog kolitisa su proljevaste stolice (82,1%) s pojavom krvi u stolici (92,9%), a oboljeli od Crohnove bolesti su

se najčešće prezentirali s boli u trbuhu (63,2%), proljevastim stolicama (73,7%) i zamijećenim gubitkom na tjelesnoj masi (68,4%) koje su imali i svi bolesnici sa NUBC. Statistički značajna razlika ( $\chi^2$  - test) uočena je za prisutnost krvi u stolici koja se znatno češće pojavljivala kod oboljelih od ulceroznog kolitisa (UK 92,6%:CB 31,6%,  $p<0,001$ ) te gubitka na tjelesnoj masi (CB 68,4%:UK 32,1%,  $p=0,006$ ) koja je češće nađena kod Crohnove bolesti.

Kada se promatraju razlike u učestalosti određenih simptoma s obzirom na spol, statistička značajnost je nađena samo za prisutnost proljevastih stolica koje su znatno češće bile kod muških ispitanika (Ž 66,7%: M 90%,  $p=0,038$ ). Učestalost pojedinih simptoma s obzirom na spol prikazana je u grafikonu 5.5. Pojava određenih simptoma s obzirom na dob nije pokazala statistički značajnu razliku niti za jedan od ispitivanih simptoma.



Grafikon 5.5. Razlike u učestalosti pojave simptoma prema spolu (M - muški, Ž - ženski)

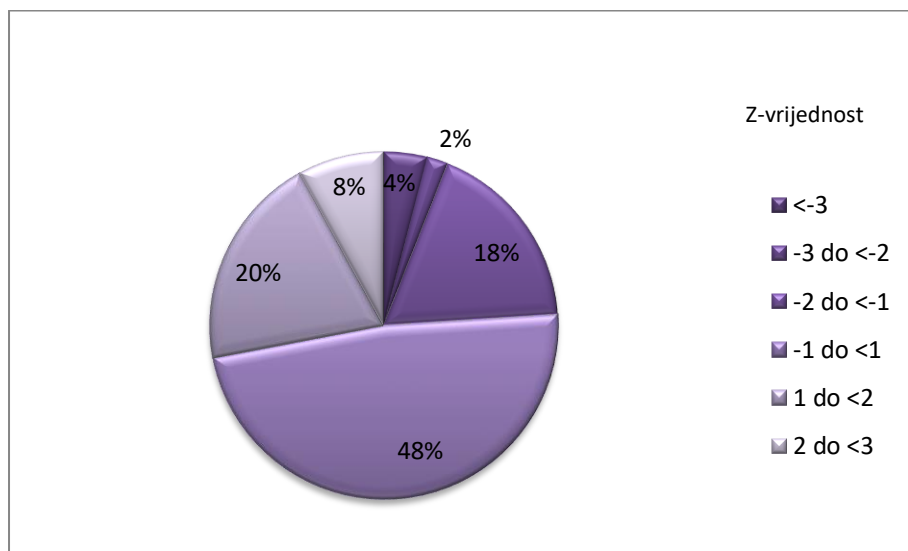
### Obilježja stanja uhranjenosti

Stanje uhranjenosti određeno je u trenutku postavljanja dijagnoze na temelju Z – vrijednosti BMI za dob koji predstavlja odstupanje BMI od srednje vrijednosti populacije prema standardima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2007. godine. Od ukupno 51 novodijagnosticiranog bolesnika Z – vrijednosti su izračunate za 50 ispitanika, budući da su u jednog bolesnika nedostajali podatci za njegovo određivanje. Iz grafikona 5.6. razvidno je da je nešto više od polovice ispitanika (N=28, 56%) imalo negativnu Z – vrijednost BMI za dob. Prema referentnim vrijednostima SZO iz 2007. godine koje su prikazane u tablici 5.6, najveća skupina naših ispitanika imala je normalnu tjelesnu masu (Z – vrijednost -1 do <1), njih 48%. Devet ispitanika, odnosno njih 18% bilo je blaže, jedan je bio umjereno pothranjen, a dva

ispitanika su imala tešku pothranjenost. S druge strane, čak 10 bolesnika (20%) je bilo preuhranjeno, dok su 4 bila pretila.

Tablica 5.6. Referentne vrijednosti SZO za djecu 5-19 godina (SZO, 2007.)

Z-vrijednosti za dob	Klasifikacija SZO
<-3	Teška pothranjenost
>-3 i <-2	Umjerenjena pothranjenost
>-2 i <-1	Blaga pothranjenost
>-1 i <1	Normalna tjelesna masa
>1	Prekomjerna tjelesna masa



Grafikon 5.6. Udio ispitanika prema Z – vrijednostima indeksa tjelesne mase za dob

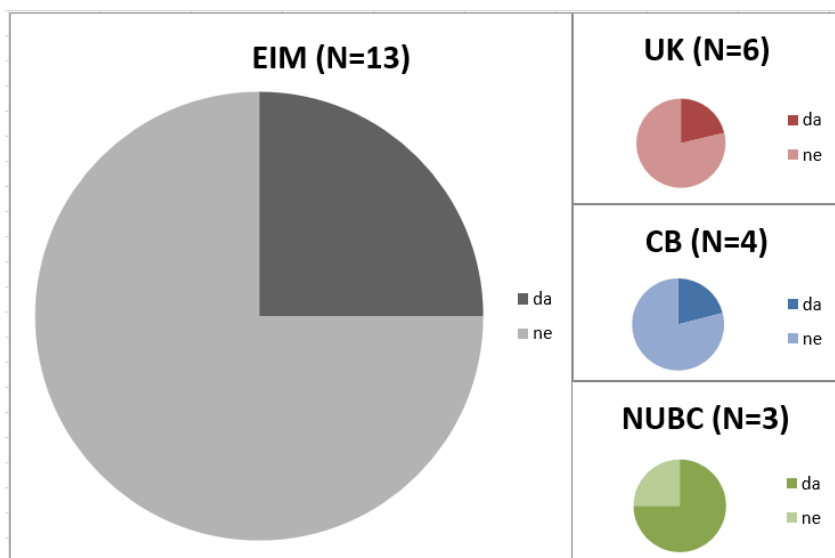
Z – vrijednosti BMI za dob nisu se statistički značajno razlikovale prema vrsti KUBC (Kruskal – Wallis ANOVA,  $p=0,238$ ) niti su ovisile o spolu (Studentov t-test,  $p=0,942$ ) i dobi (Spearmanova korelacija,  $p=0,706$ ). Međutim, djeca kod kojih obilježja puberteta nisu bila razvijena u skladu s dobi, tj. koja su imala zakašnjeni pubertetski razvoj imala su nižu Z – vrijednost BMI za dob, ali je razlika bila na granici statističke značajnosti ( $p=0,051$ ).

## Zastoj u rastu

Zastoj u rastu u trenutku postavljanja dijagnoze određen je kao visina koja je za dvije standardne devijacije manja od medijana standardnih vrijednosti za rast prema SZO iz 2007. (Z – vrijednost visine za dob < od -2). Od naših ispitanika u samo jednoga je nađen zastoj u rastu (Z – vrijednost visine za dob -2,68), a radilo se o djevojčici oboljeloj od Crohnove bolesti.

## Učestalost ekstraintestinalnih manifestacija

EIM su prilikom postavljanja dijagnoze zabilježene u 13 naših ispitanika (25%), s jednakom pojavnosti kod ulceroznog kolitisa (21,5%) i kod oboljelih od Crohnove bolesti (21%). Međutim, čak 3 od 4 ispitanika sa NUBC je imalo zabilježenu EIM i to artritis, leziju jetre i nodozni eritem. Prikaz učestalosti EIM prikazan je grafikonom 5.7.



Grafikon 5.7. Prikaz učestalosti ekstraintestinalnih manifestacija ukupno i prema vrsti bolesti

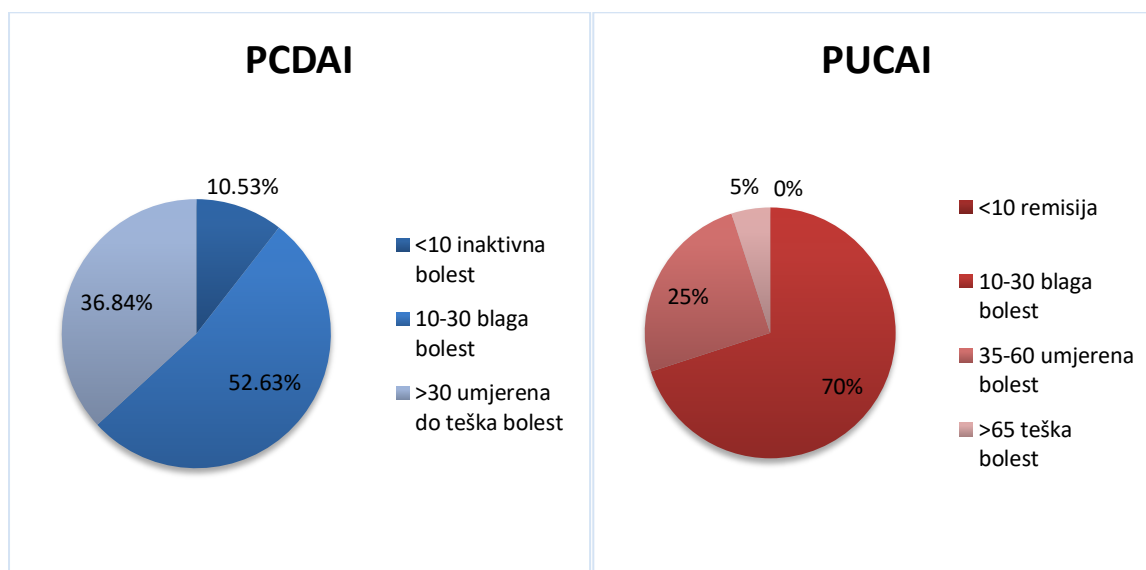
Vrste ekstraintestinalnih manifestacija u pojedinim oblicima KUBC prikazane su u narednoj tablici.

Tablica 5.7. Prikaz ekstraintestinalnih manifestacija prema pojedinim oblicima upalnih bolesti crijeva

Vrsta KUBC	EIM	Broj ispitanika
CB	Artritis	2
	Aftozni stomatitis	1
	Nodozni eritem	1
UK	AI hepatitis	2
	Sindrom preklapanja	1
	Nespecificirana lezija jetre	2
	Artritis	2
NUBC	Artritis	1
	Nespecificirana lezija jetre	1
	Nodozni eritem	1

### 5.5.3. Aktivnost bolesti

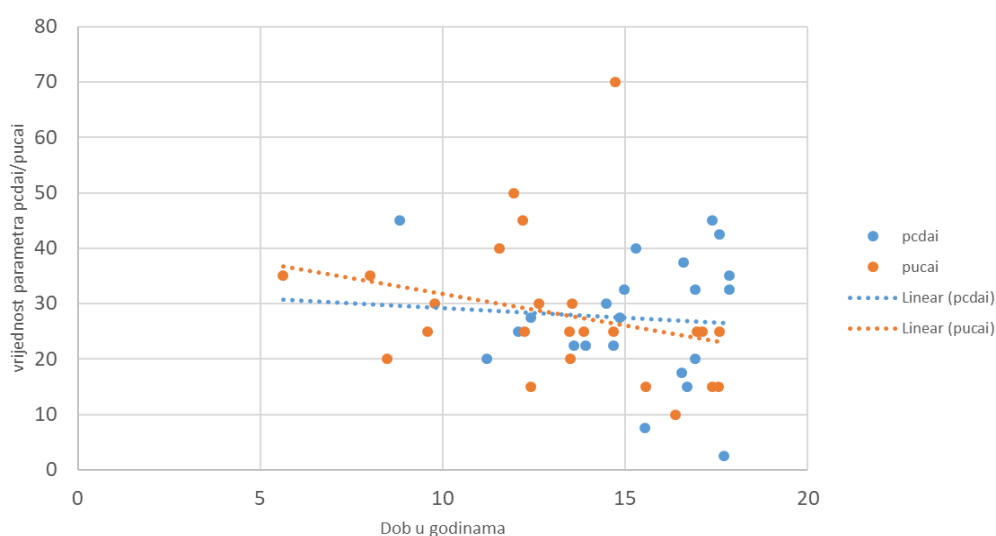
Aktivnost bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze ispitana je indeksima aktivnosti bolesti (PCDAI/PUCAI), a učestalost blage, umjerene i teške bolesti prikazana je u sljedeća dva grafikona. Vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti kod ulceroznog kolitisa bile su dostupne za 20 naših ispitanika, dok je indeks aktivnosti Crohnove bolesti određen u svih 19 ispitanika. Iz grafikona je razvidno da je većina naših ispitanika imala blagi oblik bolesti. Ipak, čak 37% bolesnika sa CB i 30% s UK u trenutku postavljanja dijagnoze imalo je umjerenu do tešku formu bolesti.



Grafikon 5.8. Prikaz aktivnosti bolesti prema pedijatrijskom indeksu aktivnosti za Crohnovu bolest

Grafikon 5.9. Prikaz aktivnosti bolesti prema pedijatrijskom indeksu aktivnosti za ulcerozni kolitis

Na slikovnom prikazu u nastavku opisana je korelacija indeksa aktivnosti bolesti s dobi bolesnika. Spearmanova korelacija nije bila značajna za PCDAI ( $r=0,096$ ;  $p=0,669$ ), ali je uočena značajna i negativna korelacija za parametar PUCAI ( $r=-0,481$ ;  $p=0,017$ ), odnosno da je klinička slika ulceroznog kolitisa teža što je oboljelo dijete u trenutku postavljanja dijagnoze bilo mlađe.



Grafikon 5.10. Korelacija dobi bolesnika s indeksima aktivnosti bolesti



## **5.5. Dijagnostička obrada**

**U naših ispitanika potpuna dijagnostička obrada prema važećim smjernicama učinjena je u samo njih 15 (29,4%).** Endoskopski pregled gornjeg dijela probavnog sustava učinjen je u 42 bolesnika (82,4%); ista pretraga nije učinjena u 9 ispitanika kod kojih je na temelju nalaza kolonoskopije postavljena sumnja na ulcerozni kolitis. Biopsati iz svih segmenata gornjeg dijela probavnog sustava nisu uzeti u 21 ispitanika (50%). U svih ispitanika učinjena je endoskopija donjeg probavnog sustava, ali terminalni ileum nije pregledan u 12 ispitanika (23,5%). Od svih ispitanika kojima je učinjena totalna kolonoskopija s ileoskopijom, u 7 bolesnika nisu uzeti biopsati iz svih segmenata donjeg dijela probavnog sustava (17,9%). RTG pasaža tankog crijeva nije učinjena niti jednom ispitaniku, dok je UZV abdomena učinjen u čak 52,9%. Pregled endoskopskom videokapsulom kao opcija za vizualizaciju promjena u tankom crijevu učinjena je u dva ispitanika. Kod jednog od njih je postavljena dijagnoza CB, a u drugoga NUBC. MRE, kao prvi izbor u slikovnoj dijagnostici, učinjena je tek u 37,2% ispitanika. Ipak, kada gledamo podjelu s obzirom na tip bolesti, učinjena je znatno češće prilikom postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti (52,4%), za razliku od ulceroznog kolitisa (25%), iako razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,135$ ;  $\chi^2$  - test).

## **5.7. Fenotip bolesti**

### **5.7.1. Crohnova bolest**

Proširenost bolesti prema Pariškoj klasifikaciji prikazana je u tablici 5.8. Nešto više od polovice (52,6%) imalo je ileokoloničnu formu bolesti (L3), dok je najrjeđe dijagnosticirana bila bolest koja zahvaća samo debelo crijevo (L2). Od 19 ispitanika s dijagnosticiranom Crohnovom bolešću, 18 ih je imalo zahvaćen donji dio probavnog trakta, dok je kod jedne ispitanice forma bila ograničena na gornji dio probavnog sustava distalno od Treitzovog ligamenta i proksimalni dio ileuma (L4b). Zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava nađena je u 8 ispitanika (42,1%) sa značajno češćom zahvaćenošću lokalizacije L4a (87,5%), odnosno dijela proksimalno od Treitzovog ligamenta. Podatci o ponašanju bolesti bili su dostupni za 17/19 ispitanika. 68,4% inicijalno se prezentiralo s inflamatornom formom bolesti (B1), dok su ostali imali strikturirajući oblik bolesti (B2). Penetrirajućih (B3) i strikturirajuće –

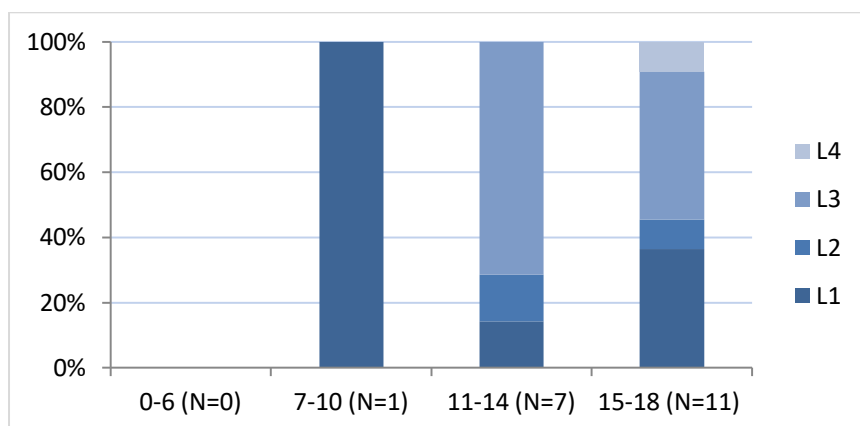
penetrirajućih oblika (B2B3) nije bilo. Pojava perianalne bolesti je nađena u 7 ispitanika (36,8%).

Zastoj u rastu utvrđen je u 3 ispitanika što je iznosilo 15,8%. Također, bitno je istaknuti da su 6 od 7 ispitanika s perianalnom bolesti i sva 3 sa zastojem u rastu bila iz dobne skupine djece 10 –17 godina (A1b). Stoga je ispitana ovisnost fenotipa bolesti i pojave zastoja u rastu o dobi bolesnika, no, niti za jedan parametar nije nađena statistički značajna razlika (Kruskal-Wallis ANOVA, a p – vrijednosti su kako slijedi: p=0,724 (lokacija promjena L1 – L3); p=0,513 (lokacija promjena L4a – L4b); p=0,821 (ponašanje bolesti); p=0,314 (rast)).

Tablica 5.8. Fenotip Crohnove bolesti prema Pariškoj klasifikaciji

CB	Broj (%)	A1a	A1b	A2
L1	6 (31,6)	2	3	1
L1+L4	2	1	1	0
L2	2 (10,5)	0	1	1
L2+L4	1	0	0	1
L3	10 (52,6)	0	8	2
L3+L4	4	0	3	1
L4b izolirano	1 (5,3)			1
B1	13 (68,4)	1	9	3
B2	4 (21,1)	1	1	2
B3	0	0	0	0
B2B3	0	0	0	0
P	7 (36,8)	0	6	1
G1	3 (15,8)	0	3	0

Učestalost pojedinih oblika fenotipa u naših ispitanika po dobnim skupinama (0 – 6, 7 – 10, 11 – 14, 15 – 18 godina) prikazan je u sljedećem grafikonu. U dobnoj skupini od 0 – 6 godina nije bilo ispitanika, dok je u dobnoj skupini od 7 – 10 godina bio jedan ispitanik sa bolešću ograničenom na terminalni ileum. U dobnoj skupini 11 – 14 godina najviše ispitanika imalo je ileokoloničnu formu bolesti (71,4%), dok je po jedan ispitanik imao zahvaćen samo terminalni ileum ili samo debelo crijevo. U dobnoj skupini 15 – 18 godina podjednaka je bila zastupljenost ileokolonične forme bolesti (50%) i one koja je ograničena samo na terminalni ileum (40%), a u toj skupini je i ispitanica s bolešću ograničenom samo na gornji dio probavnog sustava (L4b lokalizacija).



Grafikon 5.11. Prikaz učestalosti fenotipa Crohnove bolesti prema dobnim skupinama

### 5.7.2. Ulcerozni kolitis

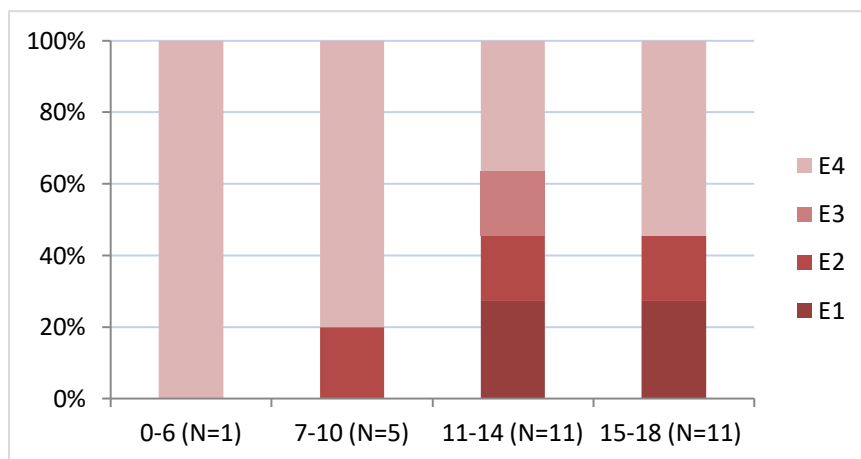
Proširenost bolesti prema Pariškoj klasifikaciji prikazana je u tablici 5.9. iz koje je vidljivo da je kod naših ispitanika najčešće dijagnosticiran pankolitis (E4), u više od 50% slučajeva, a više od 90% njih imalo je blagu do umjereno tešku formu bolesti (S0, PUCAI <65). Samo 2 naša ispitanika su se prezentirala s teškom formom bolesti (S1). Iako postoje razlike u srednjoj dobi u odnosu na proširenost bolesti, one nisu bile statistički značajne ( $p=0,499$ ; Kruskal-Wallis ANOVA).

Tablica 5.9. Fenotip bolesti kod ulceroznog kolitisa prema Pariškoj klasifikaciji

Proširenost bolesti	Broj ispitanika (%)	Medijan dobi u godinama (raspon)
E1	6 (21,4)	14,5 (11,3 – 17,3)
E2	5 (17,9)	13,9 (8,3 – 17)
E3	2 (7,1)	11,7 (11,6 – 11,8)
E4	15 (53,6)	14,7 (5,4 – 17,4)
S0	26 (92,9)	13,5 (5,4 – 17,5)
S1	2 (7,1)	16,1 (14,8 – 17,4)

Prikaz fenotipa u naših bolesnika po dobnim skupinama (0 – 6, 7 – 10, 11 – 14, 15 – 18 godina) prikazan je u sljedećem grafikonu. U dobnj skupini od 0 – 6 godina bio je samo jedan ispitanik koji je imao pankolitis. U dobnj skupini od 7 – 10 godina, 4 od 5 ispitanika

također su imali pankolitis. U dobnoj skupini 11 – 14 godina bila su zastupljena sva četiri fenotipa bolesti: E1 27,3%, E2 18,2%, E3 18,2% i E4 36,4%. U najstarijoj dobnoj skupini (15 – 18 godina) najveći dio ispitanika imao je pankolitis (54,6%), nešto manje od jedne trećine je imalo proktitis (E1 27,3%), a 18,2% je imalo ljevostrani kolitis.



Grafikon 5.12. Prikaz učestalosti fenotipa ulceroznog kolitisa po dobnim skupinama

## 5.8. Terapija

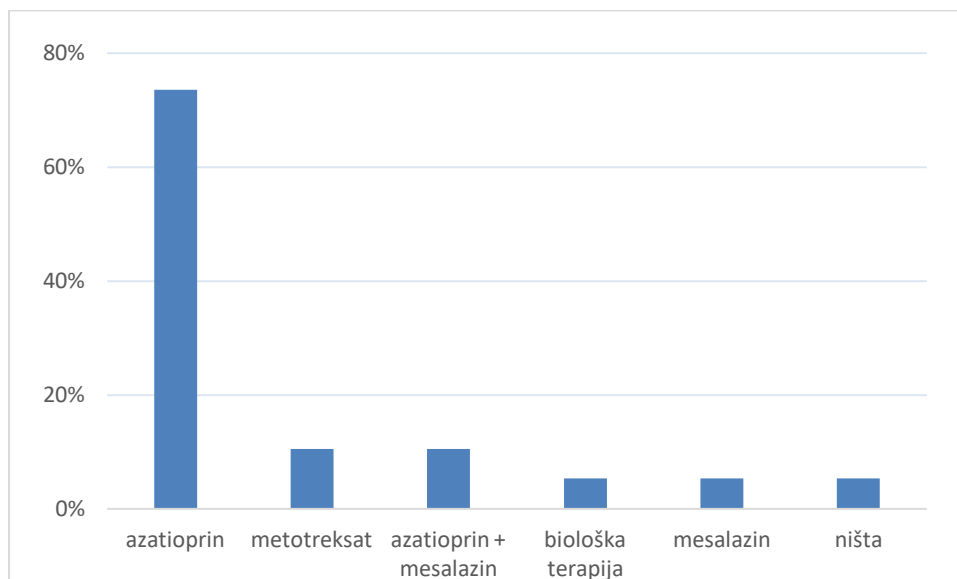
### 5.8.1. Crohnova bolest – terapija aktivne bolesti kod dijagnoze

Inicijalna terapija uvođenja u remisiju najčešće je bila EEN (84,2%), uz koju nije postignuta remisija samo u 4 ispitanika te su oni zahtijevali naknadnu primjenu kortikosteroida. To ujedno znači da je EEN bila inicijalno učinkovita u 75% bolesnika u kojih je primijenjena. Kortikosteroidi kao inicijalna terapija uvođenja u remisiju korišteni su u 3 ispitanika (15,8%). U jednog od njih bolest je bila rezistentna na kortikosteroide, te je zahtijevao daljnje liječenje biološkom terapijom, a dva ispitanika su kortikosteroidnom terapijom uvedena u remisiju.

### 5.8.2. Crohnova bolest – terapija održavanja remisije

U skoro 3/4 bolesnika remisija je održavana azatioprinom (73,7%). 2 ispitanika dobivala su metotreksat, 1 biološku terapiju, 1 mesalazin, a 1 ispitanik nije koristio ništa na vlastiti zahtjev. Biološka terapija primijenjena je samo kod jednog bolesnika u kojega remisija nije postignuta uporabom kortikosteroida. U 2 ispitanika kao terapija održavanja rabljena je

kombinacija azatioprina i mesalazina. Antibiotička terapija, uz terapiju održavanja koja je uključivala azatioprin (3 ispitanika), biološku terapiju (1 ispitanik) i metotreksat (1 ispitanik), korištena je u 5 ispitanika (26,3%), najčešće metronidazol kao monoterapija ili u kombinaciji sa ciprofloksacinom ili amoksicilinom.

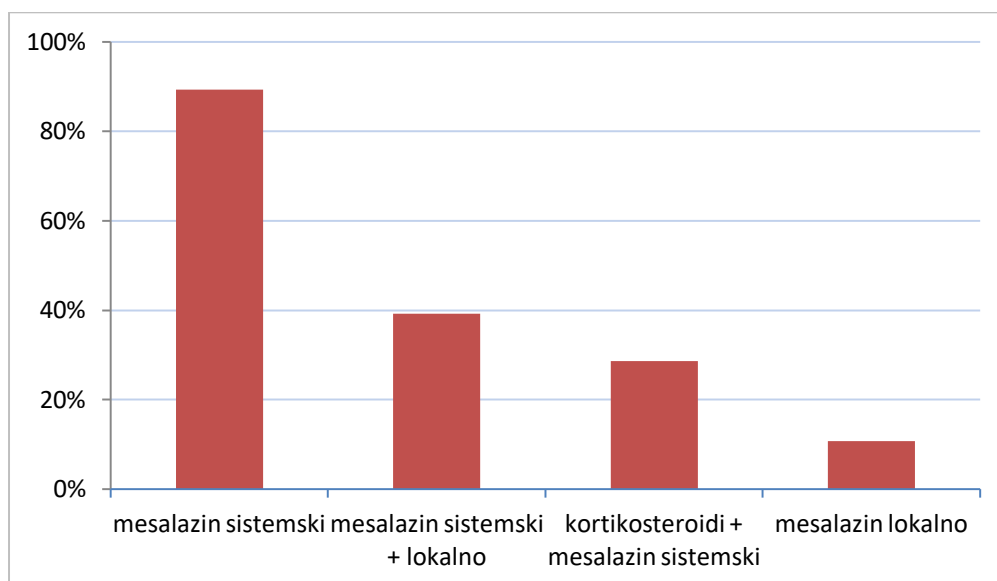


Grafikon 5.13. Terapija održavanja remisije u Crohnovoj bolesti

### 5.8.3. Ulcerozni kolitis - terapija aktivne forme bolesti kod dijagnoze

U 28 bolesnika s UK, nakon postavljanja dijagnoze započeta je sljedeća terapija sa ciljem uvođenja u remisiju (grafikon 5.14.):

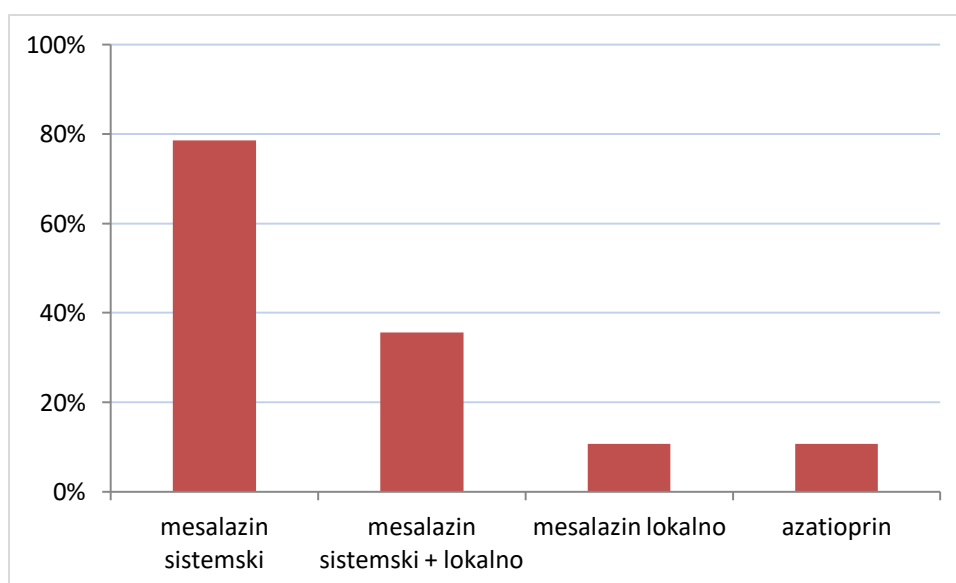
- 89,3% bolesnika liječeno je aminosalicilatima, odnosno sistemskim mesalazinom
- 39,2% bolesnika primalo je istodobno i sistemski i topički mesalazin
- 1/3 ispitanika (28,6%) koristila je sistemske kortikosteroide uz istodobnu primjenu sistemskog mesalazina
- 10,7% ispitanika liječeno je samo lokalnim pripravkom aminosalicilata.



Grafikon 5.14. Terapija uvođenja u remisiju za ulcerozni kolitis

#### 5.8.4. Ulcerozni kolitis - terapija održavanja remisije

Grafikonom 5.15. prikazani su lijekovi propisani sa ciljem održavanja remisije kod ulceroznog kolitisa. Najčešće je korišten mesalazin sistemski (78,6%) – u 35,7% u kombinaciji s lokalnim pripravkom, dok je azatioprin korišten tek u 3 ispitanika (10,7%). Antibiotici, kao dodatna terapija, korišteni su u 4 ispitanika, što iznosi 14,8%, od toga su 2 ispitanika dobivali metronidazol, a 2 kombinaciju metronidazola i ciprofloksacina.



Grafikon 5.15. Terapija održavanja remisije kod ulceroznog kolitisa

### 5.8.5. Neklasificirana upalna bolest crijeva – terapija aktivne bolesti i održavanja remisije

Udio dijagnosticiranih NUBC u naših ispitanika je bio relativno nizak – 4 ispitanika (7,8%). U terapiji uvođenja u remisiju u 3 bolesnika korišteni su kortikosteroidi, a 1 ispitanik je inicijalno liječen mesalazinom.

U terapiji održavanja sulfasalazin su primala 2 bolesnika, jednako kao i azatioprin, a u jednog bolesnika uz terapiju održavanja azatioprinom korišten je i metronidazol.

## 5.9. Klinički tijek i terapija bolesti u prvih 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze

### 5.9.1. Učestalost relapsa

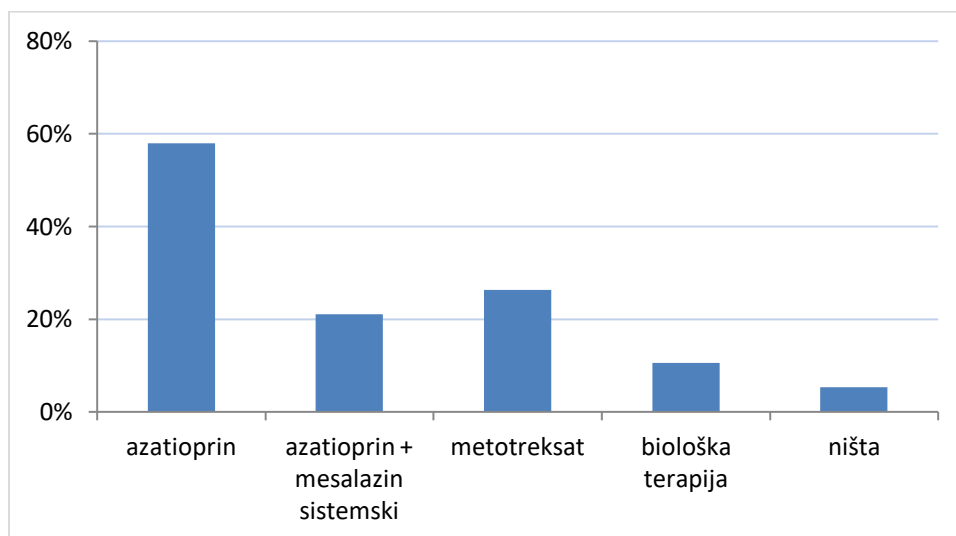
Na sljedećoj tablici prikazan je broj, odnosno postotak relapsa bolesti u prvih 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze KUBC. Najviše bolesnika, u sva tri oblika bolesti, tijekom prvih 6 mjeseci nisu imali relapse, njih 33, odnosno 64,7%. Otprilike jedna trećina bolesnika s ulceroznim kolitisom (35,71%) i Crohnovom bolešću (31,58%) već unutar prvih 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze imali su relaps, dok je 1 ispitanik s neklasificiranom upalnom bolešću crijeva imao čak 2 relapsa. Razlike u broju relapsa s obzirom na oblik bolesti nisu bile statistički značajne ( $p=0,125$ ;  $\chi^2$  - test).

Tablica 5.10. Učestalost relapsa prema vrsti bolesti u prvih 6 mjeseci

		Broj relapsa			
	Dijagnoza	0	1	2	Ukupno
N	CB	12	6	1	19
%		63,2	31,6	5,3	
	UK	18	10	0	28
%		64,3	35,7	0	
N	NUBC	3	0	1	4
%		75	0	25	
N		32	15	2	51

### 5.9.2. Primjenjena terapija - Crohnova bolest

Kada uspoređujemo terapiju održavanja koja je ordinirana pri postavljanju dijagnoze i nakon 6 mjeseci (grafikon 5.13. i grafikon 5.16.) vidljivo je da je ona tijekom prvih 6 mjeseci mijenjana, prvenstveno na račun azatioprina koji je kod nekih bolesnika zamijenjen metotreksatom, a u jednom slučaju i biološkom terapijom. Kod ispitanika kod kojeg je inicijalno bio korišten samo mesalazin u terapiju održavanja dodan je i azatioprin.

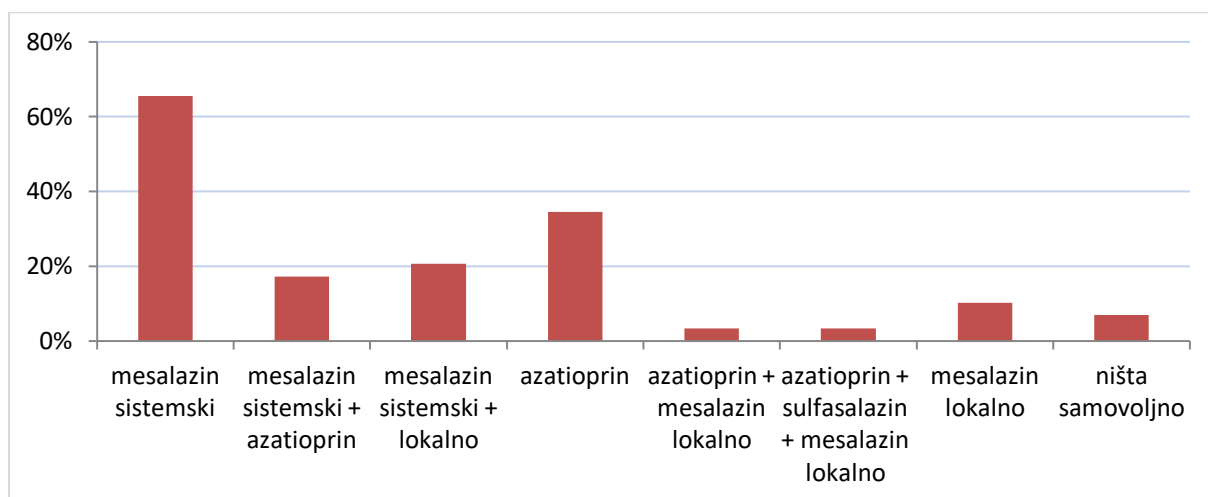


Grafikon 5.16. Terapija održavanja 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze Crohnove bolesti

### 5.9.3. Primjenjena terapija - ulcerozni kolitis

Tijekom prvih 6 mjeseci nakon inicijalno postavljene dijagnoze NUBC kod jednog ispitanika je došlo do promjene dijagnoze u UK pa je ukupni broj bolesnika iznosio 29. Na kontrolnim pregledima 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze ulceroznog kolitisa utvrđeno je da je 8 ispitanika, odnosno 27,6% imalo potrebu za uvođenjem kortikosteroidne terapije. Kao terapija održavanja najčešće se koristio mesalazin sistemski (65,6%), u 8 ispitanika kao monoterapija (27,6%), a u ostalih ili u kombinaciji s lokalnim pripravkom (20,7%) mesalazina ili s azatioprinom (17,2%). Azatioprin je korišten 10 ispitanika (34,5%), no tek u 1/3 njih kao monoterapija.





Grafikon 5.17. Terapija održavanja 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze ulceroznog kolitisa

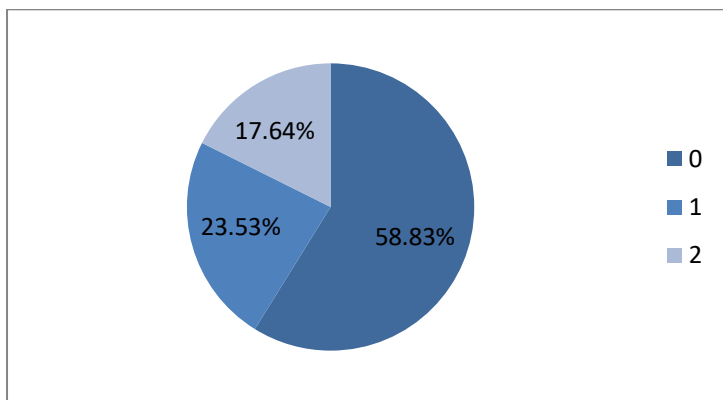
#### 5.9.4. Primjenjena terapija - neklasificirana upalna bolest crijeva

Tijekom prvih 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze, kod jednog ispitanika inicijalna dijagnoza NUBC je promijenjena u UK. Terapija održavanja nakon 6 mjeseci kod 2 ispitanika je ostala ista (kod jednog sulfasalazin, a drugog azatioprin), dok je kod jednog od njih inicijalna terapija sulfasalazinom promijenjena u mesalazin.

### 5.10. Klinički tijek i terapija u prvih 12 mjeseci nakon postavljene dijagnoze

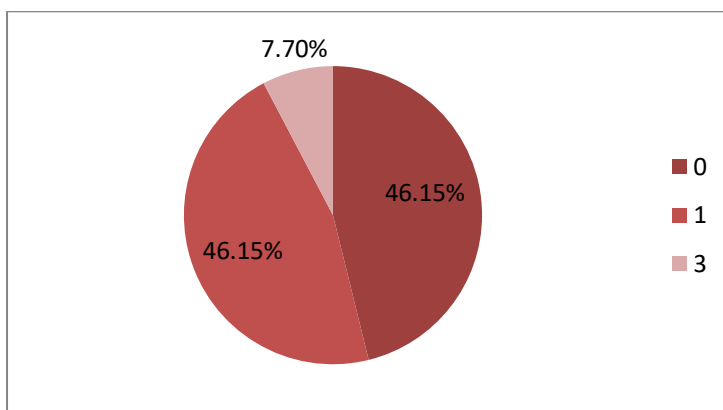
#### 5.10.1. Učestalost relapsa

Ukupni broj relapsa za CB u prvih 12 mjeseci bio je 10, od čega je četiri bolesnika imalo po jedan relaps (23,6%), a njih tri po dva relapsa (17,7%). Važno je naglasiti da od ukupnog broja bolesnika sa CB nešto više od polovice (58,8%) nije imalo niti jedan relaps tijekom i nakon uvođenja u remisiju u prvoj godini praćenja.



Grafikon 5.18. Broj relapsa u prvih 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti

Ukupni broj relapsa za UK u prvih 12 mjeseci bio je 18 od čega je 12 ispitanika (46,2%) imalo po jedan relaps, dok je njih dva imalo po tri relapsa (7,7%). Nešto manje od polovice (46,2%) naših ispitanika tijekom prve godine praćenja nije imalo niti jedan relaps bolesti.



Grafikon 5.19. Broj relapsa u prvih 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze ulceroznog kolitisa

Kada govorimo o neklasificiranoj upalnoj bolesti crijeva ukupni broj relapsa tijekom prve godine praćenja bio je tri. Od troje naših ispitanika, jedan od njih nije imao relaps, drugi je imao jedan, a treći dva relapsa.

### 5.10.2. Rizični čimbenici za nastanak relapsa

Potencijalni čimbenici rizika za nastanak relapsa ispitani su modelom logističke regresije. Kako bi se konstruirao odgovarajući model prvo je ispitana statistička značajnost razlika vrijednosti potencijalnih prediktorskih parametara s promatranim ishodom, tj. ukupnim brojem relapsa u promatranom periodu od 12 mjeseci. Promatrani su sljedeći parametri: dob, spol, Z – vrijednost BMI za dob, Z – vrijednost visine za dob, indeks aktivnosti bolesti, fenotip te EEN u terapiji Crohnove bolesti. Rezultati inicijalnog testiranja su kako slijedi:

- Dob pri postavljanju dijagnoze nije bila povezana s relapsom ( $p=0,769$ ; Mann-Whitneyev test),
- Spol pokazuje statistički graničnu povezanost s relapsom ( $p=0,091$ ;  $\chi^2$  test; relapsi su bili češći u djevojčica),
- Z – vrijednost BMI za dob nije bila povezana s relapsom ( $p=0,914$ ; Mann-Whitneyev test),
- Z – vrijednost visine za dob pokazala je statistički graničnu povezanost s relapsom ( $p=0,087$ ; Mann-Whitneyev test; Z – vrijednost bila je prosječno viša u djece s relapsom),
- PCDAI na početku liječenja nije bio povezan s relapsom ( $p=0,947$ ; Mann-Whitneyev test),
- PUCAI na početku liječenja nije bio povezan s relapsom ( $p=0,245$ ; Mann-Whitneyev test),
- Povezanost liječenja s EEN s relapsom nije bila značajna ( $p=0,605$ ;  $\chi^2$  test).

Na osnovu gornjih podataka, smislen model logističke regresije mogao bi uključivati varijable spol i Z – vrijednost visine za dob. Uvrštavanjem ovih parametara kao prediktora u konačni model dobiva se model koji nije statistički značajan ( $p=0,162$ ). Ipak, promatrajući p vrijednosti pojedinih uvrštenih parametara (tj. Z – vrijednost visine za dob i spol), ne može se isključiti mogućnost da bi ovakav model postao statistički značajan ukoliko bi na raspolaganju bilo više podataka ili podatci za nekoliko godina.

### 5.10.3. Potreba za kirurškim liječenjem

Što se tiče kirurškog liječenja, ono je u prvoj godini nakon postavljene dijagnoze bilo potrebno u 2 ispitanika oboljela od CB. Radilo se o liječenju jednog glutealnog i jednog

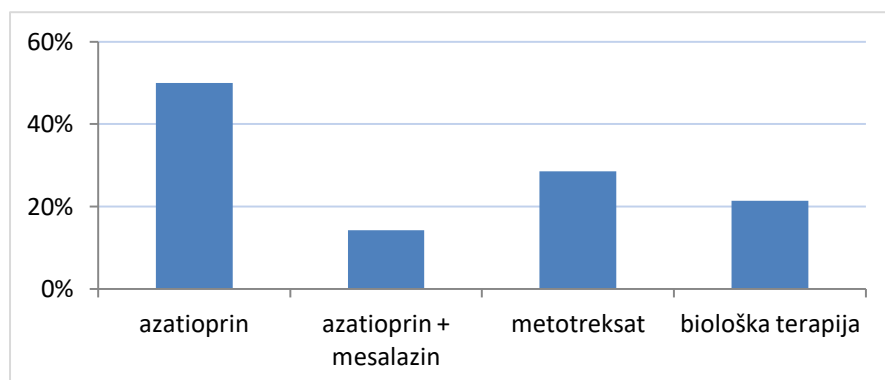
perianalnog apscesa. Niti jedan ispitanik s UK niti sa NUBC tijekom prve godine praćenja nije zahtijevao kirurško liječenje.

#### 5.10.4. Razvoj ekstraintestinalnih manifestacija

Kada promatramo pojavu ekstraintestinalnih manifestacija u bolesnika tijekom prve godine bolesti, samo u jedne ispitanice se tijekom praćenja razvila nova. Radilo se o ispitanici s ulceroznim kolitisom u koje se razvio sklerozirajući kolangitis.

#### 5.10.5. Primjenjena terapija - Crohnova bolest

Iz sljedećeg grafikona vidljivo je da je i nakon 12 mjeseci u terapiji održavanja najčešće korišten azatioprin (50%) - kao monoterapija u 35,7% ispitanika. Metotreksat je dobivalo 28,6% ispitanika, a biološku terapiju njih 21,4%. Terapija održavanja nakon 12 mjeseci u odnosu na onu primjenjenu tijekom prvih 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze bila je promijenjena samo u dva ispitanika. U jednog je azatioprin zamijenjen metotreksatom, a u drugog je umjesto metotreksata uvedena biološka terapija.

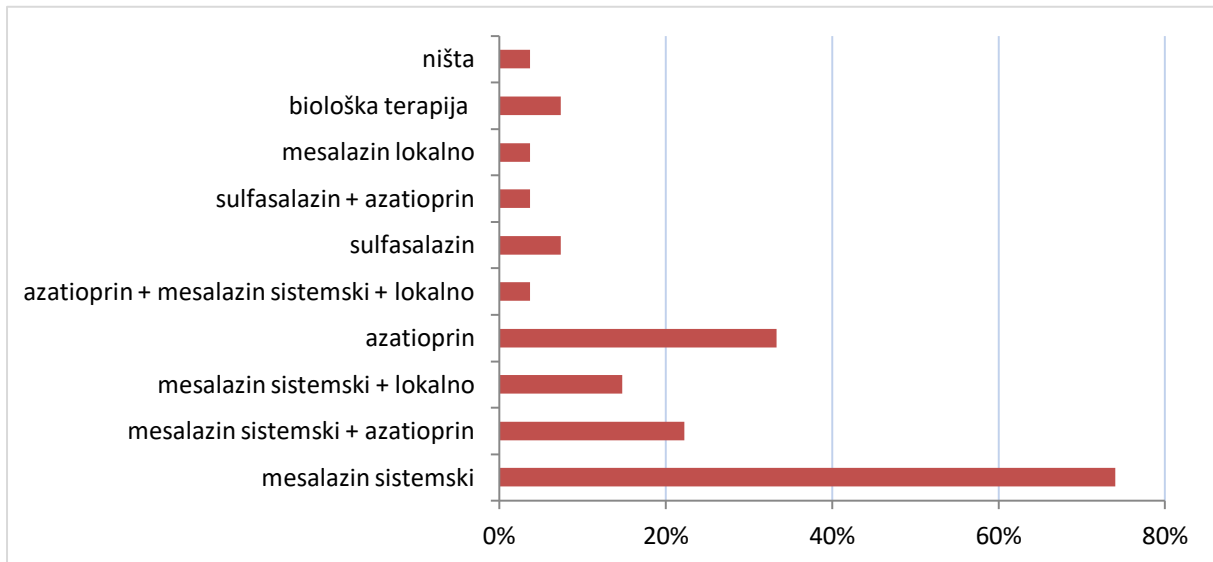


Grafikon 5.20. Terapija održavanja 12 mjeseci nakon postavljene dijagnoze Crohnove bolesti

#### 5.10.6. Primjenjena terapija - ulcerozni kolitis

12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze u skoro  $\frac{3}{4}$  naših ispitanika kao terapija održavanja remisije korišten je sistemski mesalazin (74,1%), kao monoterapija ili u kombinaciji

s azatioprinom (25,9%) ili lokalnim pripravkom mesalazina (14,8%). Azatioprin je korišten u 9 ispitanika (33,3%), ali samo u jednog od njih kao monoterapija. U odnosu na podatke o terapiji održavanja u prvih 6 mjeseci, 2 bolesnika (7,41%) su zbog loše kontrole bolesti zahtijevala uvođenje biološke terapije.



Grafikon 5.21. Terapija održavanja 12 mjeseci nakon postavljene dijagnoze ulceroznog kolitisa

#### 5.10.7. Primjenjena terapija - neklasificirana upalna bolest crijeva

Terapija održavanja kod oboljelih od NUBC nakon 12 mjeseci je ostala ista kao i nakon 6 mjeseci u dva ispitanika (mesalazin sistemski i sulfasalazin), dok je u jednog od njih uz terapiju azatioprinom dodan i mesalazin.

#### 5.10.8. Učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva tijekom godine 2017./2018.

Tijekom jedne godine (1. lipnja 2017. - 31. svibnja 2018.) u RH bilo je 50 djece u dobi do navršene 18. godine sa novodijagnosticiranom KUBC, od kojih je:

- u 22 djece (44%) dijagnosticirana Crohnova bolest
- u 24 djece (48%) ulcerozni kolitis
- u 4 djece (8%) neklasificirana upalna bolest crijeva.

## 6. RASPRAVA

Kronične upalne bolesti crijeva zbog svoje relapsirajuće naravi, često doživotnog trajanja, brojnih ograničenja koja nameću bolesniku i obitelji, mogućih dugotrajnih posljedica na rast i razvoj te na kvalitetu života, predstavljaju veliko opterećenje za bolesnika, za njegovu cijelu obitelj te za državu, kako zbog nužnosti dobre organizacije zdravstvene zaštite, tako i zbog velikih troškova koje njihovo zbrinjavanje nameće. To je tim važnije jer etiologija bolesti još nije razjašnjena pa ne postoji učinkovita preventiva niti terapija. Štoviše, u posljednjih je nekoliko desetljeća zamijećen trend porasta incidencije kroničnih upalnih bolesti crijeva u svim razvijenim zemljama svijeta (9, 14, 65, 72 - 74, 80, 81). KUBC u djece razlikuju se u odnosu na odrasle bolesnike, poglavito zbog težeg tijeka i agresivnije forme bolesti, a najčešće se pojavljuju upravo u razdoblju njihovog ubrzanog rasta i razvoja pa slijedom navedenoga, pored posljedica na rast, mogu dugoročno utjecati na psihološki razvoj te imati raznovrsne javnozdravstvene implikacije.

Veličina problema, odnosno nacionalna incidencija i osnovna obilježja KUBC u dječjoj dobi u RH do sada nisu bili poznati, što može imati negativne implikacije na organizaciju njihove zdravstvene skrbi. Slijedom navedenoga, primarni su ciljevi ovog rada bili određivanje nacionalne incidencije i upoznavanje obilježja bolesti u naših bolesnika (poput fenotipa), a za to je bilo neophodno utemeljiti Nacionalni registar za djecu oboljelu od KUBC. Naime, podatci dobiveni putem registra, u hijerarhiji znanstvenih dokaza, smatraju se najpouzdanijim dokazima nakon randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih studija (147, 152), a prema nekim autorima čak i jednako pouzdanima (153, 154).

Registar je utemeljen godine 2016. na način detaljno opisan u Metodologiji. Tijekom razdoblja od 1. lipnja 2016. do 31. svibnja 2017. upisivani su svi novooboljeli u dobi do navršene 18. godine života čija je dijagnoza postavljena na temelju revidiranih Porto kriterija (97). Budući da je za kvalitetu dobivenih podataka bila nužna registracija SVIH novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika, to se nastojalo osigurati sljedećim mjerama/postupcima:

- ponavljajući telefonski i elektronski kontakti sa svim pedijatrijskim gastroenterolozima u RH

- posebna komunikacija s onim centrima gdje se upućuju djeca sa sumnjom na kroničnu upalnu bolest crijeva – 6 ustanova
- redoviti elektronski kontakt sa svim liječnicima zaduženima za upisivanje podataka u Registar
- o namjeri osnivanja Registra obaviješteni su elektronski svi članovi Hrvatskog gastroenterološkog društva, a pročelnici zavoda na klinikama te šefovi odjela u općim i županijskim bolnicama su kontaktirani i telefonskim putem te zamoljeni za obavezan kontakt u slučaju postavljanja dijagnoze KUBC kod bolesnika mlađih od 18 godina.

Stoga dobivene podatke smatramo vjerodostojnima i reprezentativnima za cijelu zemlju. Registar nije poslužio samo u svrhu ovog ispitivanja, već se namjerava njegovim dugotrajnim vođenjem omogućiti praćenje trendova KUBC, osigurati bolju povezanost centara i ujednačiti dijagnostičke i terapijske postupke na nacionalnoj razini. Konačna je namjera da se time pridonese boljoj organizaciji zdravstvene skrbi, odnosno da se omogući uspješnije liječenje, poboljšanje kvalitete života, uz bolju kontrolu troškova. Posljednji, ali ne manje važni učinak bit će mogućnost uspoređivanja naših podataka s istovrsnim podacima prikupljenim u registrima u drugim europskim zemljama.

Dobiveni rezultati raspraviti će se na način da prvo prikažemo incidenciju bolesti u RH, nakon toga raspravimo uklapaju li se dobiveni podatci u sjeverno – južni padajući gradijent incidencije bolesti u Europi i postoji li taj isti trend i unutar naše zemlje. Na kraju će se raspraviti fenotipska obilježja KUBC u naših bolesnika. U odnosu na sve tri stavke (incidencija, padajući gradijent, fenotip bolesti), postavljene su određene hipoteze čija će utemeljenost biti zaključni dio svake stavke.

### **6.1. Incidencija KUBC u djece do 18 godina u RH**

Kao što je već napomenuto, incidencija KUBC u djece, kao i njezin porast predmet je istraživanja mnogih studija od kojih je većina bila utemeljena na podacima iz nacionalnih registara za oboljele od KUBC osnovanih upravo sa ciljem određivanja incidencije bolesti i boljeg upoznavanja epidemiologije i fenotipa. Prikaz relevantnih svjetskih registara za oboljele od upalnih bolesti crijeva i njihova obilježja, kao i područje istraživanja, prikazani su u sljedećoj tablici.

Tablica 6.1. Svjetski registri za oboljele od upalnih bolesti crijeva i njihove karakteristike (preuzeto iz 98)

NAZIV/DRŽAVA	GODINA OSNIVANJA	POPULACIJA	SLUČAJEVI	BROJ ISPITANIKA	PODRUČJE ISTRAŽIVANJA
EUROKIDS Registry/17 zemalja Europe i Izrael (44 centra) (1, 2, 159)	2004.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni	>2000	Fenotip Provođenje dijagnostičkog postupka prema Porto kriterijima
Pediatric IBD Consortium Registry/SAD (6 centara) (118, 160,161)	2000.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni i prevalentni	>1600	Obiteljska povezanost Rasne/etničke razlike Fenotip Ekstraintestinalne manifestacije
National Registry/Wisconsin, SAD (81)	2000.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni	199	Incidencija Etničke/rasne razlike Obiteljska povezanost Klinička prezentacija
Pediatric National IBD Register/Italija (40 centara) (74)	1996.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni i prevalentni	>1500	Incidencija Obiteljska povezanost Klinička prezentacija Vrijeme do postavljanja dijagnoze Ekstraintestinalne manifestacije
Registry of Pediatric Patients Diagnosed With Crohn's Disease (BELCRO)/Belgija (23 centra) (114)	2008.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni i prevalentni	>250	Obiteljska povezanost Klinička prezentacija Zastoj u rastu Vrijeme do postavljanja dijagnoze Fenotip
German- Language Pediatric IBD Registry (CEDATA)/Njemačka i Austrija (53 centra) (115, 162)	2004.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni i prevalentni	>2000	Klinička prezentacija Zastoj u rastu Vrijeme do postavljanja dijagnoze Fenotip
Pediatric Inflammatory	2002.	Djeca do 16 godina starosti	Incidentni	>1000	Ekstraintestinalne manifestacije



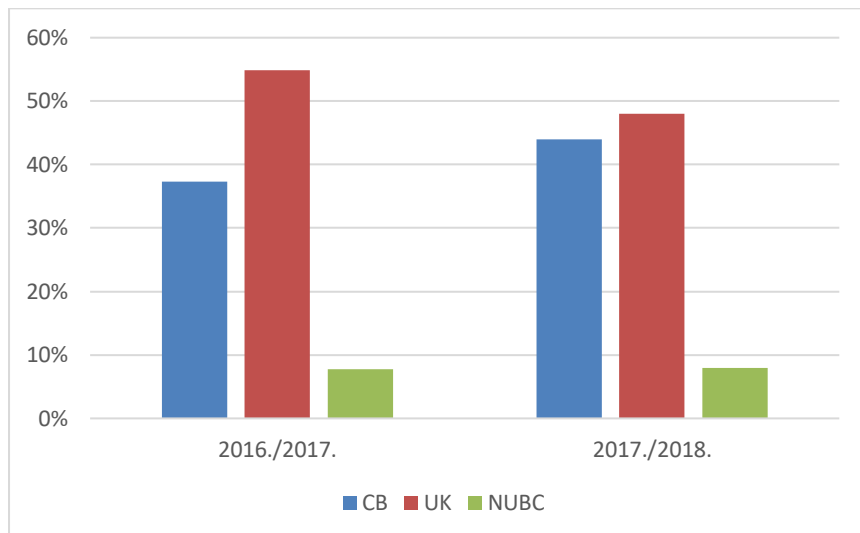
Bowel disease Collaborative Research Group Registry/SAD i Kanada (19 centara) (102, 163)					Pojava perianalne bolesti
Register of Paediatric IBD (RPBID)/Ujedinjeno Kraljevstvo (50 centara) (164)	1997.	Djeca	Incidentni	>2000	Incidencija Obiteljska povezanost Ekstraintestinalne manifestacije Zastoj u rastu Vrijeme do postavljanja dijagnoze Prirodni tijek bolesti Kirurške intervencije
HUPIR Registry/Mađarska (27 ustanova) (67, 129)	2007.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni	>400	Incidencija Obiteljska povezanost Fenotip Ekstraintestinalne manifestacije Zastoj u rastu Dijagnostička vrijednost EGD Terapijske strategije Kirurške intervencije
SPIRIT Registry/Španjolska (73)	1996.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni	>2000	Incidencija Fenotip Sjeverno – južni gradijent
Danish Crohn Colitis Database/ istočna Danska (63, 82)	2001.	Djeca do 15 godina starosti	Incidentni i prevalentni	>6000	Incidencija Fenotip Kirurške intervencije Pojava maligniteta Smrtnost
EPIMAD Registry/sjeverna Francuska (72, 116, 165)	1988.	Djeca (do 17 godina starosti) i odrasli	Incidentni	>18 000	Incidencija Obiteljska povezanost Okolišni rizični faktori Geografske varijacije u fenotipu Vrijeme do postavljanja dijagnoze Prirodni tijek bolesti Pojava karcinoma Smrtnost
Japanese nationwide inflammatory bowel	1975.	Djeca (do 16 godina	Incidentni i prevalentni	>50 000	Incidencija i prevalencija Obiteljska povezanost

disease registry/Japan (117)		starosti) i odrasli			Usporedba fenotipa bolesti u djece i odraslih
Ocean State Crohn's and Colitis Registry (OSCCAR)/Rhode Island, SAD (166)	2008.	Djeca i odrasli	Incidentni	<100	Incidencija Identifikacija rizičnih faktora Prirodni tijek bolesti Ishodi bolesti
EXPERIENCE Registry/Španjolska (80)	1985.	Djeca do 18 godina starosti	Incidentni	495	Incidencija
Drug Reimbursement Register i Drug Purchase Register/Finska (167)	1994.	Djeca do 15 godina starosti	Incidentni	>400	Terapijske strategije
ImproveCareNow /SAD (24 centra) (168)	2007.	Djeca	Incidentni i prevalentni	>2500	Skrb za pacijente Ishodi bolesti Postotak uvedenih u remisiju
DEVELOP/SAD (59 centara) i Kanada (2 centra) (169)	2007.	Djeca do 17 godina starosti	Incidentni	>5000	Dugoročni klinički status i sigurnost pacijenata nakon primjene biološke i drugih oblika terapije

Incidencija je izražena kao omjer broja djece do 18. godine života kojima je dijagnoza KUBC postavljena tijekom vremenskog perioda od jedne godine (1. lipnja 2016. – 31. svibnja 2017.). Taj broj je iznio 51 i to u odnosu na svu djecu do te iste dobi – navršene 18. godine koja su tada živjela na području RH. Prema navedenoj procjeni, sredinom 2017. godine u našoj interesnoj skupini (djeca u dobi do navršenih 18. godina) u RH je bilo njih 723 552. Budući da je broj novodijagnosticiranih bolesnika bio 51, **incidencija KUBC u RH je 7,05/100000 djece do 18 godina/godinu, s nešto većim udjelom novodijagnosticiranog ulceroznog kolitisa (CB 2,63/100000 djece do 18 godina/godinu, UK 3,87/100000 djece do 18 godina/godinu, NUBC 0,55/100000 djece do 18 godina/godinu).**

Kako bi se potvrdila validnost dobivene incidencije – odnosno dobila informacija o robusnosti dobivenih rezultata (grafikon 6.1.), podatci o učestalosti odnosno broju novodijagnosticiranih bolesnika praćeni su i tijekom godine 2017./2018. Tijekom godine 2017./2018. godine bilo je 50 novodijagnosticiranih bolesnika, što znači da je dobiven gotovo identičan broj kao i za godinu 2016./2017. Kada promatramo vrstu bolesti, najviše oboljelih je

bilo od ulceroznog kolitisa (48%) s nešto višim udjelom Crohnove bolesti (44%) nego prethodne godine, dok je broj oboljelih od NUBC ostao isti (8%).



Grafikon 6.1. Usporedba učestalosti pojedinih oblika upalnih bolesti crijeva tijekom 2016./2017. i 2017./2018. godine

Osnovna pretpostavka u našoj hipotezi bila je da je incidencija KUBC u djece do 18. godine života u RH slična kao i u drugim mediteranskim zemljama, Španjolskoj, Francuskoj, Italiji i Sloveniji (66, 72 - 74).

Podatci o incidencijama pedijatrijskih KUBC u europskim zemljama su vrlo raznoliki, a kreću se od 1,39 do 23/100000 djece/godinu (14, 59, 60 - 74, 167). Detaljan prikaz poznatih incidencija naveden je u sljedećoj tablici, a podatke treba tumačiti s oprezom zbog sljedećih razloga:

- istraživanja su rađena u različito vrijeme i trajala su različito dugo
- gornja dob djece koja su uključena u istraživanja je različita.

Tablica 6.2. Incidencije kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece u europskim zemljama

Sjeverna Europa (vrijeme istraživanja)	Incidencija/100000 djece/godinu	Srednja i južna Europa (vrijeme istraživanja)	Incidencija/100000 djece/godinu
Finska (1987-2014) (167)	23 (< 20 godina)	Poljska (2002.-2004.) (64)	2,7 (<18 godina)
Švedska (regija Uppsala) (2005.-2009.g.) (59)	18,9 (< 17 godina)	Češka (2000.-2015.) (65)	10,0 (<19 godina)
Norveška (jugoistočni dio) (2005.-2007.) (60)	10,9 (<18 godina)	Slovenija(2002.-2010. ) (66)	7,6 (<18 godina)
Švedska (sjeverni Stockholm) (1990.-2001.) (14)	7,4 (<15 godina)	Mađarska (2007.-2009.) (67)	7,48 (<18 godina)
Finska (južni dio) (1987.-2003.) (61)	7,0 (<18 godina)	Wales (južni) (1996.-2003.) (68)	5,4 (<16 godina)
Škotska (2003.-2008.) (62)	7,82 (<16 godina)	Ujedinjeno Kraljevstvo i Republika Irska (1998.-1999.) (69)	5,2 (<16 godina)
Danska (istočni dio) (2007.-2009.) (63)	6,4 (<15 godina)	Nizozemska (1999.-2001.) (70)	5,2 (<18 godina)
		Francuska (sjeverni dio) (1988.-1999.) (72)	3,1 (<17 godina)
		Španjolska(1996.-2009.) (73)	2,8 (<18 godina)
		Italija(1996.-2003.) (74)	1,39 (<18 godina)

Naši su rezultati pokazali da je incidencija bolesti u pedijatrijskoj dobi znatno viša nego u Italiji, Španjolskoj, sjevernoj Francuskoj, Nizozemskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu ( 69, 70, 72 - 74), nešto niža nego u nama susjednima Sloveniji i Mađarskoj (66, 67) te značajno niža negoli u drugim zemljama sjeverne Europe kao što su Švedska i Finska (59, 167). Time smo dodali nova saznanja na globalnu kartu o incidenciji KUBC.

Kada promatramo naše rezultate u odnosu na one dobivene u susjednim mediteranskim zemljama, uzimajući u obzir da istraživanja nisu metodološki jednaka, smatramo da su ti podatci usporedivi s našima. Tako Italija, Slovenija i Španjolska imaju nacionalne registre za djecu (mlađu od 18 godina) oboljelu od KUBC, kao i RH, dok se podatci iz Francuske odnose na veliki registar sjevernog dijela države (EPIMAD registar) koji uključuje 4 regije, a uz pedijatrijske (do 17 godina starosti), uključuje i odrasle bolesnike. Također, sva navedena istraživanja su rađena retrospektivno, izuzev dijela talijanskog istraživanja, dok je naše istraživanje prospektivno. Razlike možemo naći i u klasifikaciji bolesti i u dijagnostičkom postupku koji je proveden. S obzirom da su istraživanja iz Španjolske, Francuske i Italije rađena prije nego što je objavljena Pariška klasifikacija, fenotip bolesti je određen na temelju tada važeće Montrealske klasifikacije, za razliku od naše i slovenske studije. Ispitanicima iz

Francuske i Španjolske kao dio dijagnostičkog postupka nije rađena gornja endoskopija, dok onima iz Italije i Slovenije jest. Stoga podatke i njihovu usporedbu treba tumačiti u svjetlu navedenih razlika.

Kada promatramo udjele pojedinih oblika KUBC u ukupnoj incidenciji, u studijama iz Francuske, Njemačke, Češke, Španjolske i Engleske nađena je veća incidencija Crohnove bolesti (65, 72, 73, 162, 170), što nije u suglasju s našim istraživanjem. Prema registru iz sjeverne Francuske oboljeli od Crohnove bolesti su činili čak 3/4 od ukupnog broja KUBC (12). U naših bolesnika češće je dijagnosticiran UK, kao i u Italiji, Argentini, Grčkoj i Finskoj (61, 74, 88, 171).

Tijekom posljednjih 50–ak godina u cijelom je svijetu zamijećen porast incidencije KUBC u djece, a najveći do sada opisani, čak šesnaesterostruki, nađen je u Španjolskoj tijekom 1985.-2009. godine (80). I dok su rezultati o porastu incidencije KUBC u djece slični (incidencija raste), podatci nisu uniformni po pitanju koja bolest je pretežno odgovorna za porast incidencije. Tako je prema istraživanjima iz Australije, Francuske, Švedske, Kanade, Danske, Škotske, Norveške porast incidencije KUBC tijekom vremena prvenstveno na račun Crohnove bolesti (10, 11, 60, 62, 63, 72, 116, 172), dok druge studije iz Kalifornije i Italije zamjećuju veći porast oboljelih od ulceroznog kolitisa (74, 173). Razlozi za takvu zemljopisnu različitost i dalje ostaju nepoznati, ali može se nagađati o utjecaju genetskih i okolišnih čimbenika. Nadalje, podatci nisu konzistentni niti kada se promatra dobna skupina djece koja bi bila zaslužna za ukupni porast incidencije. U rezultatima epidemioloških studija iz Francuske, Škotske, Irske i Švedske najveći porast incidencije zamijećen je u adolescentnoj dobi (12, 15, 62, 174). No, u velikom desetogodišnjem istraživanju provedenom u Kanadi, u koje je bilo uključeno preko 5000 djece, nađen je značajan porast incidencije KUBC u djece dobi do 5 godina starosti, za nešto više od 7%. Taj podatak je vrlo bitan jer direktno utječe ne samo na oboljelu djecu kod koje će se tijekom života fenotip mijenjati iz blažeg u teži, nego i na njihove obitelji, ali i na zdravstveni sustav jer će troškovi njihova liječenja biti znatno veći nego kod odraslih bolesnika (10).

Porast incidencije KUBC u djece (14, 65, 72, 74, 80, 81, 175) nije jasan. Sigurno se, između ostaloga, može objasniti većom osviješćenošću roditelja i nadležnih liječnika o bolesti te boljim dijagnostičkim mogućnostima pa samim time i češćim i bržim dijagnosticiranjem (12), ali i migracijom stanovništva (175). U patogenezi se uvijek naglašava i važnost nasljeđa (37), međutim, naši se geni nisu znatno promijenili u posljednjih nekoliko desetaka tisuća godina. Slijedom navedenoga, većina se istraživača slaže da je viša pojavnost

bolesti posljedica okolišnih čimbenika, poglavito onih kojima su djeca izložena u ranoj životnoj fazi. Najčešće su spominjani rođenje carskim rezom (176), vrsta dojenačke prehrane (177, 49), učestala izloženost antibiotskoj terapiji (46, 78, 178, 179), obilježja kasnije prehrane (50) i tomu slično.

**Zaključno, incidencija KUBC u djece do 18 godina u RH znatno je viša od incidencije u većini mediteranskih zemalja (Italije, Španjolske i Francuske).**

## **6.2. Uklapaju li se naši rezultati u sjeverno – južni padajući gradijent KUBC u Europi?**

Sjeverno – južni padajući gradijent u pojavi KUBC opisan je još prije tridesetak godina (92). Riječ je o pojavi više incidencije KUBC u zemljama sjeverne zemljine polutke negoli južne. Kako je incidencija KUBC rasla tako se sve češće proučavala pa su uočene velike razlike u incidencijama između pojedinih zemalja. Potom, razvojem nacionalnih registara postojanje sjeverno – južnog padajućeg gradijenta se počelo proučavati i unutar samih država.

Naša je pretpostavka bila da se incidencija KUBC u djece do 18 godina u RH uklapa u već opisani sjeverno – južni padajući gradijent u Europi.

Sjeverno – južni padajući gradijent ukupno za KUBC do sada je potvrđen u SAD-u, Španjolskoj, Francuskoj, Sloveniji, Finskoj i Škotskoj (12, 66, 73, 94, 180, 181). Ipak, bitno je naglasiti da je u Francuskoj i Škotskoj sjeverno – južni padajući gradijent nađen samo za Crohnovu bolest, dok za ulcerozni kolitis isti nije opisan (93, 94). Iako točan razlog njegovog postojanja još uvijek nije utvrđen, kao moguća objašnjenja proučavaju se mnogi čimbenici. Prema nekim autorima njegova pojava leži u multifaktorijalnoj etiologiji bolesti – tako su neki faktori konstantni tijekom vremena, ali pokazuju sjeverno – južne varijacije (npr. genetska podloga), a neki imaju isti utjecaj na nekom području, ali tijekom vremena se njihov utjecaj mijenja, odnosno raste (npr. okolišni čimbenici) (180). U velikoj studiji iz SAD-a nađena je povezanost pojave KUBC sa smanjenom izloženošću sunčevoj svjetlosti, odnosno nižim vrijednostima vitamina D (182), a na sličnom tragu je i australska studija kojom je utvrđeno da djeca koja su bila više izložena sunčevoj svjetlosti imaju manji rizik za razvoj KUBC (183). Vitamin D, osim što sudjeluje u metabolizmu koštanog tkiva, djeluje i kao protuupalna i imunomodulatorna tvar. Kako je sunčeva svjetlost glavni čimbenik za proizvodnju vitamina D u koži, kao logičan zaključak se nameće da je upravo on glavni okolišni čimbenik odgovoran

za pojavu sjeverno – južnog padajućeg gradijenta u pojavi KUBC. Navedeno opažanje potvrđuje i činjenica da su relapsi bolesti nešto češći u zimsko doba godine, kao i da je kod oboljelih, čak i onih u kliničkoj remisiji, češće nađen nedostatak vitamina D. Ipak, pitanje je li nedostatak vitamina D u oboljelih uzrok ili posljedica bolesti i dalje ostaje nerazjašnjeno (182). Druge studije su ga proučavale s obzirom na proces urbanizacije, pa je tako u nekima dokazana povezanost s urbaniziranim područjima, dok je u drugima nađena povezanost s ruralnim područjima.

Na kraju, uklapaju li se podatci o našoj incidenciji u sjeverno – južni gradijent? Incidencija KUBC u hrvatske djece do 18 godina je znatno niža nego u Švedskoj i Norveškoj. Nacionalni podatci za Dansku do sada nisu poznati. Dostupni su oni koji se odnose se na okrug Copenhagena, odnosno njezin istočni dio, tako da je zabilježena incidencija manja nego kod nas (63). No, budući da su u ispitivanje bila uključena samo djeca u dobi do 15 godina, očekujemo da bi te vrijednosti bile više, odnosno sličnije drugim zemljama sjeverne Europe, kada bi se u obzir uzela i djeca starija od 15 godina. Slično je i s podacima za Finsku. Prema studiji koja je obuhvatila ispitanike do 18 godina starosti samo iz njezinog južnog dijela, incidencija je bila 7/100000 djece/godinu (61). Druga, pak, nacionalna studija, gdje je godišnja incidencija procijenjena na 6,5/100000 djece/godinu, uključila je ispitanike do 14 godina, što također govori u prilog da je stvarna incidencija svih pedijatrijskih bolesnika viša (75). Na području srednje Europe podatci su vrlo raznoliki. Kada uspoređujemo Poljsku i Češku, dvije susjedne zemlje sličnog geografskog položaja, razlike u incidencijama vrlo su značajne. Tako poljska incidencija iznosi 2,7/100000 djece/godinu, a u Češkoj čak 10/100000 djece/godinu (64, 65). Poljski autori kao mogući razlog neočekivano niske incidencije navode mogućnost nedovoljnog prijavljivanja oboljelih zbog razlika u mogućnostima dijagnostičke obrade u raznim dijelovima zemlje (64). Također, kada uspoređujemo podatke treba uzeti u obzir i činjenicu da je poljsko istraživanje rađeno znatno prije češkog te u tom kontekstu razmišljati o već ranije opisanom porastu incidencije tijekom vremena. Točni podatci za Njemačku nisu poznati, no procjenjuje se da je incidencija KUBC u djece između 5 i 11/100000 djece/godinu (76). Istraživanje provedeno u Nizozemskoj tijekom 1999 - 2001. pokazalo je incidenciju od 5,2/100000 djece/godinu. Posebnost tog istraživanja je u tome što su za procjenu incidencije korištena dva registracijska sustava. Jedan od njih je klinički u kojem su pedijatrijski gastroenterolozi mjesečno prijavljivali novodijagnosticirane bolesnike. Drugi je nacionalni registar koji sadrži podatke o svim patohistološkim uzorcima uzetim iz bolnica u Nizozemskoj (engl. The Dutch National Database of Pathology). U istraživanje su uključeni bolesnici koje

su aktivno prijavili kliničari, ali i svi oni koji su imali patohistološki nalaz koji odgovara KUBC, ali nisu bili prijavljeni od strane kliničara. Osnovna ideja je bila smanjiti mogućnost podcjenjivanja broja novooboljelih zbog eventualne nedovoljne suradnje kliničara. Rezultati su pokazali da je tek 40% novooboljelih bilo iz skupine koju su prijavljivali kliničari. Kao potencijalne razloge tako slabog odaziva autori navode nedostatak vremena, zaboravljivost, nezainteresiranost za studiju ili pak liječenje djece od strane internista gastroenterologa i zaključuju da oslanjanje isključivo na podatke koje unose kliničari može dovesti do ozbiljnog podcjenjivanja incidencije (70). Ako podatke usporedimo s podacima iz nacionalnih registara naših susjednih zemalja, onda je razvidno da sjeverna Mađarska i Slovenija imaju više incidencije, a južna Italija ima incidenciju znatno nižu od naše.

**Zaključno, podatci iz naše studije se uklapaju u opisani sjeverno – južni padajući gradijent, zemlje sjeverne Europe imaju znatno višu incidenciju od naše, a postojeći podatci iz zemalja srednje Europe su vrlo varijabilni s obzirom na različite metodološke pristupe i vremenski okvir u kojemu su istraživanja provedena.**

### **6.3. Postoji li u RH sjeverno – južni padajući gradijent?**

Naša hipoteza glasi da u Republici Hrvatskoj postoji sjeverno – južni padajući gradijent pojavnosti KUBC.

Osobitost naše zemlje je njezin vrlo specifičan i neobičan oblik te raznolika podneblja na malom prostoru. Tradicionalno se RH dijeli na 5 regija – istočna, središnja, gorska te sjeverno i južno hrvatsko primorje (slika 6.1. preuzeto s: <https://croatia.eu/article.php?lang=1&id=12>). No, ulaskom RH u Europsku Uniju, stvorila se potreba za ujednačavanjem prikupljanja, obrade i publiciranja statističkih podataka u svim zemljama članicama, pa tako i u Hrvatskoj te je predložena nova nomenklatura prostornih jedinica za statistiku (NUTS). Prema toj novoj nomenklaturi RH se dijeli na dvije regije – jadransku koja obuhvaća 7 priobalnih županija (Primorsko – goransku, Ličko – senjsku, Zadarsku, Šibensko – kninsku, Splitsko – dalmatinsku, Istarsku, Dubrovačko – neretvansku) i kontinentalnu Hrvatsku koja obuhvaća Grad Zagreb i preostalih 13 županija (slika 6.2., preuzeto s: <https://razvoj.gov.hr/vijesti/predstavljena-studija-o-izradi-prijedloga-nove-nuts-2-klasifikacije/3945>).





Slika 6.1. Prikaz Republike Hrvatske po regijama

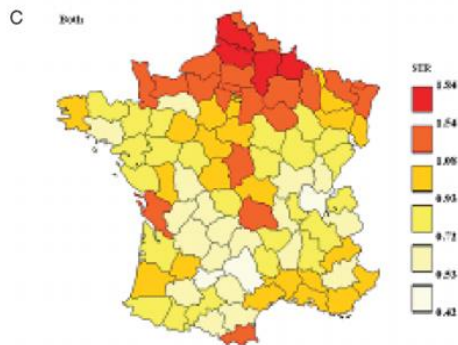


Slika 6.2. Prikaz Republike Hrvatske prema nomenklaturi prostornih jedinica za statistiku

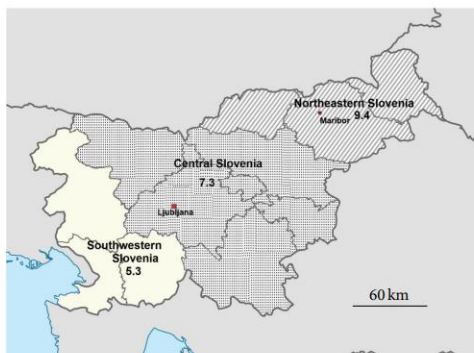
Kada govorimo o postojanju sjeverno – južnog padajućeg gradijenta unutar pojedine zemlje, on je već opisan u mediteranskim zemljama kao što su Španjolska, Francuska i Slovenija (66, 73, 93). Ipak, gradijent je u pojedinim istaživanjima opisan na drugačije načine. U Španjolskoj je zabilježeno da je incidencija u većini regija koje su na sjeveru zemlje veća od  $3/100000$ , dok je u južnim regijama bila manja od  $3/100000$  (slika 6.3.) (73). Velikom studijom iz Francuske koja je uključivala i djecu i odrasle gradijent je opisan za CB, no ne i za UK (93). Pojedine regije su podijeljene u skupine s pripadajućim incidencijama kako je prikazano na slici 6.4. U slovenskoj studiji napravljena je podjela na 3 regije - sjeveroistočnu, centralnu i jugozapadnu te je za svaku regiju izračunata posebna incidencija, što je prikazano na slici 6.5. (66). Promatrajući Francusku i Španjolsku, radi se o velikim zemljama, jednostavnog oblika, te se njihova podjela na sjeverni i južni dio s obzirom na geografski položaj čini najjednostavnija i najlogičnija, ali je tako npr. Barcelona koja je tipični sredozemni grad, ubrojena u sjevernu Španjolsku. Ipak, u slučaju Slovenije i Hrvatske stvari se zbog specifičnih oblika zemalja ne mogu tako pojednostaviti, te su podjele na regije učinjene na drugačiji način. Napominjemo da autori slovenskog istraživanja nisu naveli razloge ovakve regionalne podjele.



Slika 6.3. Prikaz sjeverno – južnog padajućeg gradijenta u Španjolskoj (preuzeto iz 73)



Slika 6.4. Prikaz sjeverno – južnog padajućeg gradijenta za Crohnovu bolest u Francuskoj (preuzeto iz 93)



Slika 6.5. Prikaz sjeverno – južnog padajućeg gradijenta u Sloveniji (preuzeto iz 66)

Kao osnovni razlog za pojavu sjeverno – južnog padajućeg gradijenta ističe se povoljan učinak mediteranskog načina života i prehrane, kako u prevenciji, tako i u kontroli crijevnih bolesti (184). Riječ je o prehrani koja je bogata voćem i povrćem, odnosno vlaknima, vitaminima i antioksidansima, nezasićenim masnim kiselinama i cjelovitim žitaricama, a koji osiguravaju dovoljne količine vitamina A, C, E, D, minerala i esencijalnih masnih kiselina. Ostali mogući čimbenici, kao što su duljina dana, jačina sunčeve svjetlosti, utjecaj prirodno stvorenog vitamina D, itd. već su opisani u gornjem tekstu. Ovakav način prehrane, koji je tipičan i za podneblje jadranske Hrvatske, omogućava održavanje optimalnog crijevnog mikrobioma i sprječava disbiozu koja se nalazi u patogenezi KUBC (obrađeno u 184). Iako

našim istraživanjem nije bilo moguće ispitati utjecaj okolišnih čimbenika, kao što su pitanje prehrane, načina života, izloženosti sunčevom svjetlu, smatramo da će podatci dobiveni upravo na ovaj način biti temelj za daljnja istraživanja patogeneze KUBC.

Broj ispitanika u našem istraživanju, s obzirom na vremensku ograničenost od jedne godine, bio je relativno malen u odnosu na broj stanovnika. Novodijagnosticiranih KUBC u djece dobi do 18 godina je bilo 51, od toga 41 slučaj (80,4%) u sjevernoj, a tek 10 slučajeva (19,6%) u južnoj regiji. Izračunom incidencija za svaku od dvije regije dobiven je podatak da incidencija KUBC u sjevernoj regiji iznosi 8,38/100000 djece do 18 godina nasuprot 4,26/100000 djece do 18 godina/godinu u južnoj regiji. Iako dobiveni rezultat ukazuje na postojanje trenda sjeverno – južnog padajućeg gradijenta, bitno je napomenuti da se uspoređuje relativno mali broj osoba u jednoj skupini (ispitanici) s vrlo velikim brojem osoba u drugoj skupini (populacija stanovništva) te da je statističkom analizom podataka postignuta granična statistička značajnost ( $p=0,051$ ). Prospektivnim vođenjem registra i upisivanjem svih novodijagnosticiranih bolesnika kroz dulji vremenski period bit ćemo u mogućnosti dobiti vjerodostojnije podatke te eventualno moći reevaluirati postojanje gradijenta.

**Zaključno, dobiveni podatci ukazuju na potvrdu postavljene hipoteze, odnosno postojanje trenda sjeverno – južnog padajućeg gradijenta u incidenciji KUBC u djece do 18 godina unutar Republike Hrvatske sa graničnom statističkom značajnošću.**

#### **6.4. Karakteristike bolesti pri postavljanju dijagnoze**

Kao što je već u Uvodnom dijelu naglašeno, poznavanje općih epidemioloških značajki i prevladavajućeg fenotipa bolesti neophodno je za dobru organizaciju zdravstvenog nadzora i planiranje zdravstvene zaštite bolesnika s KUBC. Štoviše, istaknuti su i dosad prikupljeni podatci o razlikama između KUBC u djece u odnosu na odrasle bolesnike, poglavito specifična obilježja kliničke slike (zastoj u rastu i nenapredovanje, zaostatak u spolnom sazrijevanju), endoskopskog nalaza u CB i UK i terapijske specifičnosti (npr. učinkovitost isključive enteralne prehrane u liječenju CB) (1, 2, 21, 78, 185). U daljnjem tekstu raspravljaju se dobiveni rezultati u odnosu na opće epidemiološke podatke (učestalost pojedine vrste KUBC prema dobi, spolu), a nakon toga raspravlja se o upotrijebljenim dijagnostičkim metodama, prevladavajućem fenotipu i specifičnostima terapije.

#### 6.4.1. Pojavnost KUBC u odnosu na vrstu, dob, spol

Tijekom godine dana u RH bilo je 51 dijete u dobi do 18 godina kojem je postavljena dijagnoza KUBC s nešto većom učestalošću ulceroznog kolitisa (CB 37,3%, UK 54,9%, NUBC 7,8%).

Medijan dobi ispitanika pri postavljanju dijagnoze KUBC bio je 14,8 godina (raspon 5,4 – 17,8). Crohnova bolest je najčešće dijagnosticirana u dobnoj skupini od 15 – 18 godina (57,9%), dok je ulcerozni kolitis jednako često dijagnosticiran u dobnoj skupini od 11 – 14 i 15 – 18 godina (39,3%). Sva tri oblika bolesti su češće dijagnosticirana kod dječaka (CB 10:9, UK 17:11, NUBC 3:1), pri čemu je najmanja razlika utvrđena za CB.

Ovim smo istraživanjem pokazali da se u Hrvatskoj KUBC češće javlja u dječaka negoli u djevojčica u sva tri oblika bolesti. Dobiveni se rezultati djelomično poklapaju s rezultatima drugih studija koje najčešće ukazuju na veću učestalost CB u muške djece do puberteta, a nakon njega na promijenjeni trend s većom zastupljenošću ženskog spola (11, 12, 14, 73, 81, 117, 164, 171), što se povezuje s hormonskim promjenama u pubertetu (73, 117, 164). U oboljelih od UK opisane spolne razlike najčešće, za razliku od naših rezultata, nisu utvrđene. Iznimka je talijanski pedijatrijski registar u kojem je zamijećeno da su od UK češće oboljevale djevojčice (74).

U ovom trenutku razlike između naših podataka i drugih studija ne možemo objasniti, ali moguće je da će odgovor ponuditi daljnje praćenje trendova u našoj zemlji kroz nastavak prikupljanja podataka putem registra.

KUBC mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, pa čak i u dojenčadi, ali se u djece najčešće dijagnosticiraju između 9. i 14. godine (12, 66, 88, 114, 170) s nešto kasnijom pojavom CB u odnosu na UK (19, 73, 86). U našem istraživanju medijan dobi pri postavljanju dijagnoze KUBC je iznosio 14,8 godina (raspon 5,4 – 17,8), za CB 15,3 (raspon 8,8 – 17,8), a za UK 13,9 (raspon 5,4 – 17,5), s napomenom da su djevojčice bile u prosjeku nešto starije od dječaka.

Dobivene opće podatke za dob, spol i učestalost pojedinih oblika KUBC najbolje je usporediti s istovrsnim podacima multicentričnog europskog registra (tablica 6.3) u kojemu Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb (KDBZ) sudjeluje od njegovog utemeljenja s više od 300 upisanih bolesnika (tablica 6.4).

Tablica 6.3. Prikaz bolesnika s upalnim bolestima crijeva prema dijagnozama, spolu i dobi kada je postavljena dijagnoza iz EUROKIDS registra

Vrsta bolesti	Ukupni broj (udio; %)	Broj muških (udio; %)	Medijan dobi
CB	3080 (60,3)	1849 (60)	12,5 (1 - 17)
UK	1603 (31,4)	831 (51,8)	13 (1 - 17)
NUBC	424 (8,3)	232 (54,7)	12 (1-17)
Ukupno	5107 (100)	2912 (57)	13 (1 - 17)

Tablica 6.4. Prikaz novodijagnosticiranih bolesnika iz Klinike za dječje bolesti Zagreb u EUROKIDS registru

Vrsta bolesti	Ukupni broj (udio; %)	Broj muških (udio; %)	Medijan dobi u godinama
CB	159 (46,1)	88 (55,3)	14 (1 – 17)
UK	172 (49,9)	91 (52,9)	14 (2 – 17)
NUBC	14 (4)	9 (64,3)	13,5 (3 – 17)
Ukupno	345 (100)	188 (54,5)	13 (1 – 17)

Usporedbom podataka iz EUROKIDS registra s podacima dobivenima u našem nacionalnom registru vidljivo je da je u EUROKIDS registru češće dijagnosticirana CB, i to čak dva puta češće nego UK, dok je učestalost NUBC slična našim podacima. Spolna raspodjela bolesnika je slična kao naša, odnosno pokazuje mušku dominaciju za sva tri oblika bolesti. Kada uspoređujemo medijane dobi pri postavljanju dijagnoze, vidljivo je da su djeca u RH prilikom postavljanja dijagnoze bila gotovo dvije godine starija od onih u EUROKIDS registru, odnosno za CB gotovo tri godine (12,5 vs. 15,3 godina) starija.

Ipak, usporedbom osnovnih obilježja bolesnika iz nacionalnog registra i svih bolesnika Referentnog centra za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb upisanih u EUROKIDS registar od njegovog osnutka, nalazimo dosta sličnosti. I u jednoj i u drugoj grupi bolesnika nešto je veća je učestalost dijagnosticiranja UK, a muška dominacija je zamijećena u sva tri oblika bolesti. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze

djece upisane u nacionalni registar je bio veći od medijana dobi svih bolesnika KDBZ upisanih u EUROKIDS registar, no kada uspoređujemo medijane dobi za pojedine oblike bolesti tih dviju grupa, razlika kod CB je mala, a za UK su gotovo isti.

Zaključno, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu KDBZ jest centar koji dijagnosticira i prati najveći broj djece oboljele od KUBC u RH, a podatci iz nacionalnog registra su vrlo slični dugogodišnjim podacima Referentnog centra. Slijedom navedenoga, možemo utvrditi da, unatoč vremenskom ograničenju od jedne godine, rezultati dobiveni iz nacionalnog registra nisu iznimka, nego odražavaju dugogodišnji trend pojavnosti KUBC u RH.

#### **6.4.2. Kliničko očitovanje bolesti**

Djeca oboljela od KUBC se mogu prezentirati brojnim simptomima koji ovise o lokaciji, trajanju i težini upale. Ipak, neki simptomi su tipičniji za pojedini oblik bolesti pa su tako najčešći simptomi nađeni kod oboljelih od CB bol u trbuhu, proljev i gubitak na tjelesnoj masi, dok se kod UK najčešće nalaze krvave proljevaste stolice (74, 86). U naših ispitanika Crohnova bolest se najčešće prezentirala bolovima u trbuhu (63,2%), gubitkom na tjelesnoj masi (68,4%) i proljevastim stolicama (73,7%). Sukladno ranijim istraživanjima, gdje je oko 25% bolesnika imalo klasični trijas navedenih simptoma (186), u naših ispitanika on je nađen kod njih 6, odnosno 32%. Naši ispitanici oboljeli od UK daleko su najčešće pomoć tražili radi pojave proljevastih (82,1%) i krvavih stolica (92,9%), što je u skladu s do sada objavljenim podacima (88, 170, 187).

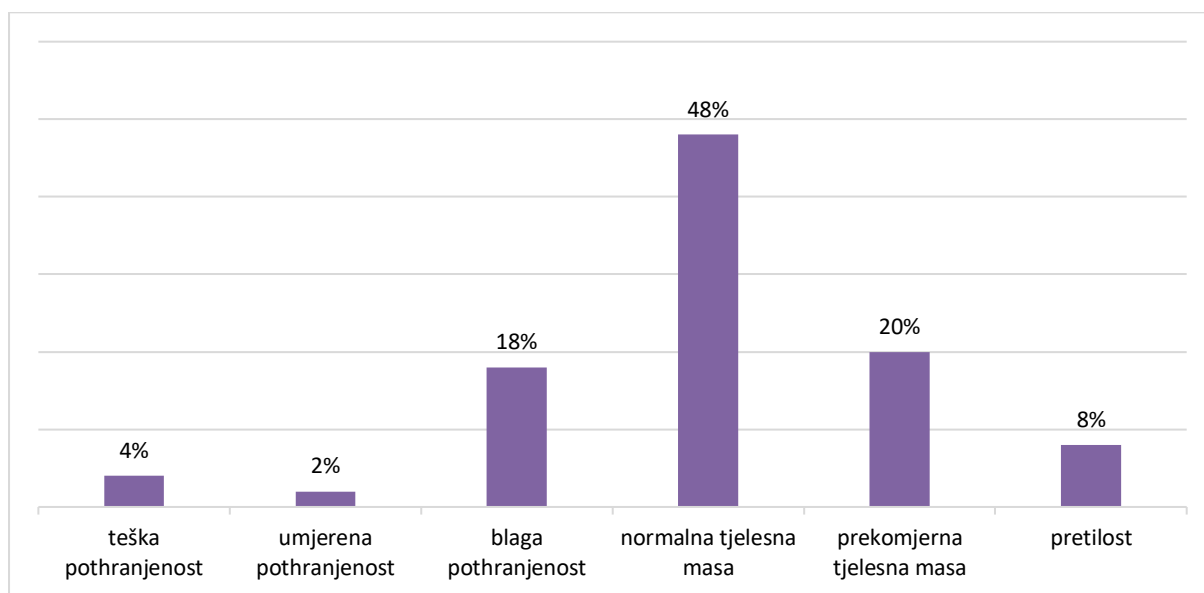
Već je ranije istaknuto da se dijagnoza Crohnove bolesti, s obzirom na nespecifičnost simptoma (npr. gubitak apetita, mršavljenje, nespecifični periumbilikalni bolovi) i široku diferencijalnu dijagnozu, postavlja nešto kasnije, dok češća nazočnost krvi u stolici i bolni tenezmi djecu s ulceroznim kolitisom brže dovodi do liječnika tj. da se dijagnoza postavlja brže od početka pojave simptoma. Na te specifične razlike nedvojbeno upućuju i naši rezultati, budući da je medijan vremena od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti iznosio 5 mjeseci, a kod ulceroznog kolitisa svega 2 mjeseca, iako razlika nije bila statistički značajna. Vrijeme trajanja simptoma prije postavljanja dijagnoze je kod naših bolesnika bilo relativno kratko i slično većini drugih istraživanja (12, 72, 74, 115, 116, 187). Za razliku od toga, u Argentini se dijagnoza postavlja u prosjeku nakon 16,5 mjeseci (171). Navedeno govori u prilog tome da je prepoznavanje bolesti u RH adekvatno. Razlozi za to mogu biti relativno

mala udaljenost i dobra dostupnost specijaliziranih ustanova u RH, kratke liste čekanja te činjenica da sva djeca dok se školuju u RH imaju zdravstveno osiguranje.

Ekstraintestinalne manifestacije bolesti utvrdili smo u 25% naših bolesnika (N=13), podjednako često kod oboljelih od ulceroznog kolitisa (21,4%) i Crohnove bolesti (21%) te čak u 3 od 4 bolesnika sa dijagnosticiranim NUBC. Prema različitim studijama, kod oboljele djece EIM pojavljuju se u 6-20% u trenutku postavljanja dijagnoze (1, 74, 101, 102), a njihova učestalost se tijekom perioda praćenja povećava do gotovo 30%. Uglavnom se radi o zahvaćenosti zglobova, kože i hepatobilijarnog sustava. Najčešće opisane EIM su artralgiya, aftozni stomatitis ili artritis (74, 101, 102, 164). Nodozni eritem kao najčešća kožna EIM se nešto češće veže uz Crohnovu bolest, dok zahvaćenost jetre (AI hepatitis i sklerozirajući kolangitis) češće treba očekivati u oboljelih od ulceroznog kolitisa (74, 102, 164). U gotovo polovice (46,1%) naših ispitanika s EIM, uz gastrointestinalni sustav bila je zahvaćena jetra (AI hepatitis, sindrom preklapanja i nespecificirana lezija jetre) i to u gotovo svih ispitanika s ulceroznim kolitisom (5/6 ispitanika) i u jednog s NUBC. Oboljeli od Crohnove bolesti, slično kao u drugim istraživanjima (102), imali su nešto češće artritis uz aftozni stomatitis i nodozni eritem. Za razliku od ranijih istraživanja u djece i odraslih u kojima je primjećeno da je pojava EIM nešto češća kod oboljelih od CB, nego li druge dvije bolesti, u naših ispitanika njih 3 od 4 s neklasificiranom upalnom bolešću crijeva je imalo EIM pri postavljanju dijagnoze i to artritis, leziju jetre i nodozni eritem (188, 189). Ipak, treba imati na umu da je broj naših ispitanika vrlo malen te da ne možemo govoriti ni o statističkoj značajnosti niti o važnom trendu.

Sva istraživanja koja su pratila tijek bolesti kod djece, potvrđuju da učestalost EIM raste s duljinom praćenja. Tako je u velikom američkom istraživanju, koje je uključivalo preko 1500 ispitanika koji su praćeni tijekom 15 godina, pokazano da je relativno malen broj EIM prilikom postavljanja dijagnoze (6%) već nakon godinu dana praćenja porastao (9%), a na kraju 15-godišnjeg praćenja skoro 1/3 ispitanika je razvila barem jednu EIM (101). U naših ispitanika koji su praćeni tijekom godine dana samo jedna djevojka oboljela od ulceroznog kolitisa koja na početku nije imala razvijene EIM je razvila sklerozirajući kolangitis.

Odstupanja u stanju uhranjenosti, poglavito pothranjenost, niski rast i zakašnjeli pubertet važna su obilježja obilježja KUBC u djece. Slijedom navedenoga, ispitivana su i u ovoj studiji, a dobiveni se rezultati o stanju uhranjenosti naših ispitanika, zbog svoje važnosti, ponovno prikazuju u sljedećem grafikonu (grafikon 6.2.).



Grafikon 6.2. Prikaz stanja uhranjenosti naših ispitanika po skupinama prilikom postavljanja dijagnoze

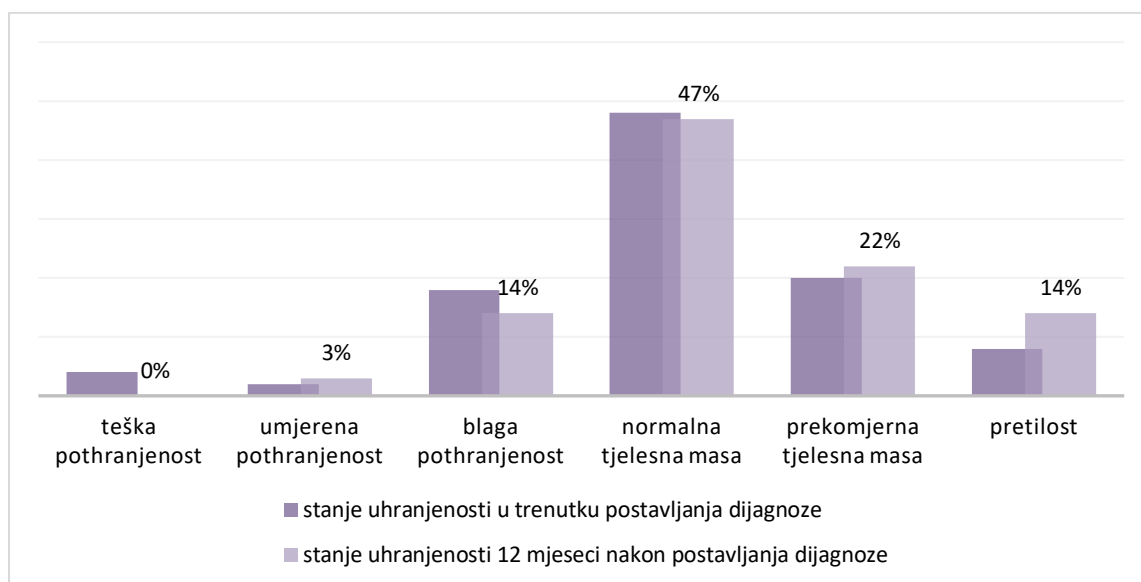
Pothranjenost oboljele djece je vrlo čest simptom, ali i teška komplikacija bolesti. Doprinosi razvoju zastoja u rastu i odgađanju puberteta, koji u konačnici znači i nižu krajnju visinu bolesnika u odrasloj dobi, pa tako čak do 30% oboljelih od CB nikada ne dosegnu svoju očekivanu visinu (110). Zastoj u rastu se prema raznoj literaturi može naći u 15 - 40% djece s KUBC (78, 110), češće u dječaka oboljelih od CB, u kojih se dijagnosticira, u 88% njih (104, 190). Tako velika varijabilnost u nađenoj prevalenciji zastoja rasta u oboljele djece može se objasniti različitim definicijama zastoja rasta, raznolikosti proučavanih populacija i fenotipa bolesti (109). U velikog broja bolesnika pojavljuje se čak godinama prije pojave gastrointestinalnih simptoma i postavljanja same dijagnoze (109).

Prema referentnim vrijednostima standardnog rasta Svjetske zdravstvene organizacije iz 2007. Godine, najveća skupina naših ispitanika ima normalnu tjelesnu masu (Z – vrijednost BMI za dob od -1 do 1), njih 48%. Devet ispitanika, odnosno njih 18% bilo je blaže, jedan je bio umjereno pothranjen, a dva ispitanika su imala tešku pothranjenost (4%). Naši rezultati su se pokazali sličnima studiji koja je uspoređivala antropometrijske mjere i prehranu oboljele djece s općom populacijom (191), no u ranijim istraživanjima, teška pothranjenost je opisana i do u 15% djece oboljele od Crohnove bolesti (192). Zastoj u rastu, nađen je samo u jedne naše ispitanice oboljele od Crohnove bolesti, što iznosi oko 2% i znatno je manje nego u drugim studijama. Analizom naših podataka nismo našli ovisnost Z – vrijednosti BMI za dob



nutri s dobi niti sa spolom, dok je pri ispitivanju ovisnosti s pojavom puberteta nađeno da su djeca kod kojih obilježja puberteta nisu bila razvijena u skladu s dobi imala nižu Z – vrijednosti BMI za dob, no razlika je bila na granici statističke značajnosti.

Kada uspoređujemo prosječne vrijednosti u trenutku postavljanja dijagnoze i nakon godinu dana praćenja, vidljivo je da je Z – vrijednost BMI za dob veća (-0,04 vs. 0,54). Također, udio pothranjene djece je bio manji (24% vs. 17%) što ukazuje na to da su djeca bila adekvatno i terapijski i nutritivno zbrinuta. S druge strane, slično kao u ranijim istraživanjima (100), nešto više od jedne četvrtine naših ispitanika pri postavljanju dijagnoze imalo je prekomjernu tjelesnu masu ili je bilo pretilo, a njihov udio je bio čak i nešto veći nakon 12 mjeseci praćenja.



Grafikon 6.3. Usporedba stanja uhranjenosti po skupinama kod i 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze

### 6.4.3. Aktivnost bolesti

Težinu kliničke slike određivali smo na temelju indeksa aktivnosti bolesti – PCDAI i PUCAI prema kojima su ispitanici sa CB i UK klasificirani u skupine od blage do teške forme bolesti. Većina naših ispitanika prezentirali su se blagom i srednje teškom formom bolesti, nešto više od polovice oboljelih od CB te 70% oboljelih od UK. Našim istraživanjem pokazali smo da je klinička slika teža, odnosno aktivnost bolesti jača što su djeca oboljela od ulceroznog kolitisa mlađa, što je prikazano i u ranijim studijama (2). Istu povezanost za Crohnovu bolest

nismo utvrdili. S obzirom na spol, zamijetili smo da su vrijednosti oba parametra bila nešto viša u djevojčica nego li u dječaka, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

## **6.5. Dijagnostički postupak**

Prema revidiranim Porto kriterijima najvažniji dijagnostički postupak bez kojega nema dijagnoze KUBC je endoskopija gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava s patohistološkom analizom bioptata iz svakog segmenta, čak i ako je makroskopski nalaz uredan. Sumnja na KUBC postavlja se na temelju anamneze o trajanju proljeva duljem od 4 tjedna ili njegovom ponavljanju unutar 6 mjeseci te na temelju osnovne laboratorijske obrade. Svim je našim ispitanicima učinjena osnovna laboratorijska obrada, poglavito KKS, SE, CRP. Nešto više od dvije trećine naših ispitanika imali su povišene vrijednosti SE (69%), a njih 57% povišene vrijednosti CRP. Povišene vrijednosti upalnih parametara očekivano, značajno češće su nađene kod oboljelih od CB. Fekalni kalprotektin, koji je određen u 38 naših ispitanika, bio je uvjerljivo povišen u svih osim jednoga. Iako se radi o nespecifičnom upalnom markeru, njegova opisana dijagnostička vrijednost potvrđena je i našim istraživanjem (122).

Međutim, kao što je već naglašeno, najvažniji dio dijagnostičkog postupnika je endoskopija i histološka analiza bioptata na temelju koje se postavlja dijagnoza vrste KUBC. U naših bolesnika revidirani Porto postupnik koji kod svih oboljelih od KUBC obavezno uključuje endoskopsku pretragu gornjeg i donjeg dijela probavnog trakta uz patohistološku analizu bioptata iz svih njegovih dijelova, čak i ako makroskopski lezije nisu vidljive te slikovni prikaz tankog crijeva (97), osim ako se radi o tipičnom obliku ulceroznog kolitisa (97), doslijedno je primijenjen samo u 15 bolesnika (29,4%). Iako rezultat izgleda loš, i druge su studije uputile na nedosljednosti u pridržavanju trenutačnih dijagnostičkih smjernica i protokola (114, 129, 159).

Ezofagogastroduodenoskopija je učinjena u više od 4/5 naših ispitanika što je slično podacima dobivenim iz EUROKIDS registra (159), a u svih ispitanika kojima gornja endoskopija nije učinjena već je prethodno kolonoskopski postavljena dijagnoza ulceroznog kolitisa. Totalna kolonoskopija je učinjena svima, ali u nešto više od 20% njih nije pregledan terminalni ileum, kao i u EUROKIDS registru (159), ponajviše zbog jake upale sluznice. Osim makroskopskog nalaza, nužno je učiniti i patohistološku dijagnostiku bioptata iz svih

segmenata probavnog sustava. No, zamijetili smo da u velikog broja naših ispitanika biopsija na navedeni način nije učinjena. Prilikom ezofagogastroduodenoskopije bioptati nisu uzeti u svakog drugog ispitanika, dok je taj postotak kod totalne kolonoskopije nešto niži, a iznosi 17,9%. Za razliku od naših relativno loših rezultata, u EUROKIDS registru su bioptati iz svih dijelova probavnog sustava uzeti u više od 80% ispitanika (159). Dosljedno pridržavanje postupnika važno je iz dva razloga:

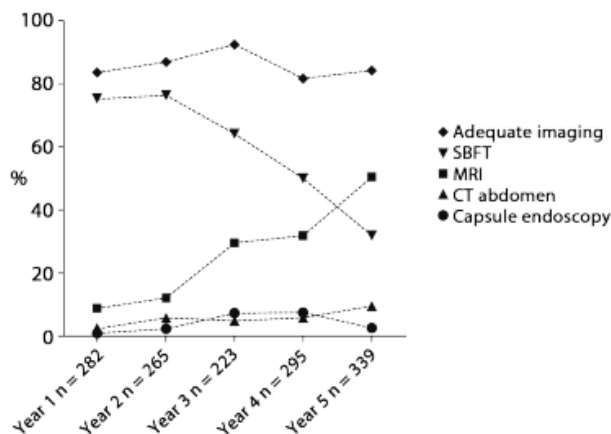
- ispitivanja su pokazala da su promjene u gornjem probavnom sustavu – makroskopske i mikroskopske bile presudne za postavljanje dijagnoze Crohnove bolesti u 7,5% bolesnika (159 )

- specifične patološke promjene, neophodne za postavljanje dijagnoze kao što su primjerice, nekazeificirajući granulomi, često se nalaze upravo u makroskopski urednoj sluznici (1).

Iz navedenoga možemo zaključiti da dosljedno pridržavanje dijagnostičkog algoritma pri postavljanju dijagnoze KUBC u našoj zemlji nije prihvaćeno i da u budućnosti treba nastojati ujednačiti dijagnostički plan na nacionalnoj razini.

Slikovni se prikaz tankog crijeva prema revidiranim Porto kriterijima preporuča radi utvrđivanja stupnja zahvaćenosti probavnog sustava pa je važniji prilikom dijagnosticiranja Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa s atipičnom prezentacijom i neklasificirane upalne bolesti crijeva (97). Trenutni zlatni standard za slikovni prikaz tankog crijeva je MRE. Prema našim rezultatima, ona je učinjena samo u 37,2% ispitanika, a s obzirom na sposobnost verificiranja upalnih promjena u crijevnom zidu i mogućnost otkrivanja komplikacija bolesti kao što su stenoze i fistule, kliničari su se sukladno tome, za nju češće odlučivali pri sumnji na CB. Za razliku od naših podataka u EUROKIDS registru je pravilna slikovna dijagnostika učinjena u 87% ispitanika. Zastupljenost MRE je bila manja nego kod nas (29%), no korištene su druge metode kao što je RTG pasaža tankog crijeva u visokom postotku (58%) te kompjutorska tomografija (CT) abdomena, endoskopija videokapsulom i enteroskopija. Ipak, učestalost korištenja RTG pasaže tankog crijeva se zbog izloženosti zračenju tijekom godina smanjila (grafikon 6.4.) i to na račun MRE, što su prepoznali i liječnici iz ovog ispitivanja, budući da niti jednom od naših ispitanika RTG pasaža tankog crijeva nije učinjena. Razlozi za relativno slabo korištenje MRE u naših bolesnika mogu biti skupoća pretrage, duge liste čekanja te postavljanje dijagnoze na temelju endoskopskog nalaza. Endoskopski pregled videokapsulom

učinjen je u dva ispitanika i to kod jednog oboljelog od CB i jednog od NUBC. Ultrazvučni pregled (UZV) abdomena, koji je učinjen u nešto više od polovice naših ispitanika, kao vrlo jeftina, neinvazivna i brza metoda za probir, svakako treba biti nadopunjen i osjetljivijim metodama.



Grafikon 6.4. Slikovni prikaz tankog crijeva oboljelih od Crohnove bolesti i neklasificirane upalne bolesti crijeva tijekom prvih 5 godina postojanja EUROKIDS registra (engl. Adequate imaging – odgovarajuća slikovna dijagnostika, engl. (small bowel follow trough) SBFT – RTG pasaža tankog crijeva, engl. MRI – MRE, engl. CT – abdomen – kompjutorska tomografija abdomena, engl. Capsule endoscopy – endoskopija videokapsulom) (preuzeto iz 159)

## 6.6. Fenotip bolesti

U uvodnim napomenama ovog rada istaknute su razlike u fenotipu KUBC u djece u usporedbi s odraslim bolesnicima, zbog čega je godine 2011. modificirana Montrealska klasifikacija bolesti (112) i donesena za dječju dob prilagođena Pariška klasifikacija (113), koju smo rabili za određivanje fenotipa u naših bolesnika. Budući da je EUROKIDS registar najveći registar za djecu oboljelu od KUBC u Europi, naše podatke smo uspoređivali pretežito s njime.

Naši podatci su u suglasju s objavljenom literaturom prema kojoj djeca oboljela od CB imaju ekstenzivnu bolest koja najčešće zahvaća i tanko i debelo crijevo (1, 72 - 74). U više od polovice naših ispitanika nađena je ileokolonična forma bolesti (L3), slično podacima iz EUROKIDS registra u kojem je L3 lokalizaciju bolesti imalo 53% djece. Zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava je nađena nešto češće nego što je do sada opisivano (1, 193), u 42,1% ispitanika, a izolirana zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava je slična podacima iz

EUROKIDS registra, a iznosila je oko 5% (1). Nešto više od 2/3 naših ispitanika inicijalno su se prezentirali upalnom formom (B1), dok su ostali imali strikturirajući oblik bolesti (B2). Podatci iz EUROKIDS registra su slični našima te je prema njima daleko najveći udio bolesnika bio s upalnom formom bolesti, čak 82%, ali zabilježena je i pojava penetrirajuće (B3) (5%) i strikturirajuće - penetrirajuće forme bolesti (B2B3) (2%), kojih u naših ispitanika nije bilo. Učestalost tih težih formi bila je u daleko manjem udjelu u odnosu na druge studije gdje je učestalost B2B3 oblika opisana skoro u svakog trećeg djeteta prilikom postavljanja dijagnoze (1, 194, 195).

Budući da bolest kod djece tijekom vremena mijenja svoj fenotip i prelazi iz blažeg u teži oblik, smatramo da je osnovni razlog tome pravovremeno postavljanje sumnje na bolest i započinjanje dijagnostičkog i terapijskog postupka. Perianalna bolest nađena je u 36,8% naših ispitanika, što je znatno više nego u ranijim istraživanjima (1, 193, 196). Zastoj u rastu zamijećen je u 15,8% naših ispitanika sa CB, što je u skladu s najniže objavljenom učestalošću do sada. Brojna istraživanja potvrdila su dobnu ovisnost fenotipa CB (1, 73). Tako je u adolescenata tipična zahvaćenost terminalnog ileuma, slično kao i u odraslih bolesnika, a u mlađe djece je češće zahvaćeno debelo crijevo. Naši podatci navedeno opažanje nisu potvrdili.

Zaključno, najčešći fenotip Crohnove bolesti djece u Hrvatskoj je ekstenzivna forma bolesti s višom učestalošću zahvaćenosti gornjeg dijela probavnog sustava i perianalne bolesti, ali niskom učestalosti zastoja u rastu.

Ulcerozni kolitis u djece se najčešće pojavljuje u obliku pankolitisa (2, 67, 74) i to prema nekim studijama čak u 80-90% djece (22, 81). U naših ispitanika oboljelih od UK također je najčešći bio pankolitis (E4), u više od 50% njih, što je ipak manje nego što je nađeno u EUROKIDS registru (2). Ranije opisanu dobnu ovisnost (2, 12, 197), odnosno prošireniju formu bolesti u mlađe djece ovim ispitivanjem nismo potvrdili. Iako su postojale razlike u proširenosti bolesti te su ispitanici koji su imali pankolitis (E4) bili nešto mlađi od onih koji su imali izoliranu zahvaćenost rektuma, razlika u dobi nije bila statistički značajna. U djece oboljele od UK opisani su i atipični fenotipi bolesti, kao što su fenomen poštede rektuma, upale terminalnog ileuma i cekalnog „patcha“ koji se pojavljuju u 5-10% djece (2), no u naših ispitanika oni nisu nađeni.

Neklasificirana upalna bolest crijeva oduvijek je bila prilično neodređen klinički entitet, bez jasnih dijagnostičkih kriterija. Tome u prilog govore i podatci o njezinoj raznolikoj učestalosti u raznim istraživanjima koja se kreće od 3 do više od 30% (65, 72 - 74, 80, 81, 164, 171, 196, 198 - 200), što se ponekad objašnjava neadekvatnom dijagnostičkom obradom. S

druge strane, postoji i mogućnost da je upravo bolja dijagnostika i pojava Porto kriterija dovela do porasta njezine učestalosti (73). Stoga su 2017. godine u velikoj multicentričnoj retrospektivnoj longitudinalnoj studiji s do sada najvećom kohortom bolesnika s NUBC reevaluirani dijagnostički kriteriji za podtipove KUBC, sa posebnim osvrtom na NUBC (200). NUBC se tipično dijagnosticira kod bolesti nalik ulceroznom kolitisu s blagim značajkama koje bi mogle upućivati na Crohnovu bolest, što je slučaj i kod naših ispitanika - uglavnom su imali zahvaćeno debelo crijevo, dok je u jednog bolesnika bio zahvaćen i terminalni ileum.

## **6.7. Terapija**

Kao što je već u Uvodu navedeno, važeće smjernice preporučuju uporabu isključive enteralne prehrane tijekom 8 do 12 tjedana kao lijek prvog izbora u indukciji remisije Crohnove bolesti u djece, što podrazumijeva korištenje posebnih enteralnih pripravaka uz koje je dopuštena samo konzumacija vode (50). Glavni nedostatak EEN je nužnost dosljednog provođenja i pridržavanja uputa te stoga uspjeh uvelike ovisi o načinu na koji je prezentirana od strane medicinskog osoblja i prihvaćanju oboljelih i njihovih roditelja. Ipak, nekoliko je razloga zbog kojih isključivoj enteralnoj prehrani pred kortikosteridnom terapijom prednost daju sve europske pedijatrijske smjernice, a to su: učinkovitost u indukciji kliničke remisije se ne razlikuje, EEN je znatno uspješnija u postizanju sluzničnog cijeljenja i nema negativne reperkusije na rast djeteta (78, 185, 201). Ovim je ispitivanjem potvrđeno pridržavanje navedenih smjernica, budući da je EEN za indukciju remisije korištena u 84,2% bolesnika sa CB, a potvrđena je i njezina učinkovitost jer je remisija postignuta u njih 75%. Za razliku od našeg, u nekim drugim istraživanjima (67, 114, 195) EEN je korištena puno rjeđe, poglavito ako je riječ o ispitivanjima provedenima izvan Europe (202).

Za održavanje remisije preporuča se uporaba imunomodulatora (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat), dok je kortikosteroide zbog brojnih nuspojava potrebno izbjegavati, čega su se pridržavali i naši kliničari. Tako je u održavanju remisije najčešće korišten azatioprin (u 4/5 bolesnika). Specifičnost primjene azatioprina u dječjoj dobi je dulja faza latencije, odnosno lijek postaje terapijski učinkovit tek nakon višetjedne primjene, pa se mora primijeniti odmah po postavljenoj dijagnozi (185). U slučaju neadekvatnog odgovora na tiopurine, prvenstveno azatioprin, ili kao prva linija u terapiji održavanja može se koristiti metotreksat uz koji je tada obavezna i primjena folacina (185). Metotreksat je korišten u dva

bolesnika, a biološka terapija, sukladno smjernicama (185), primjenjena je u ispitanika u kojega remisija nije postignuta standardnom terapijom. Međutim sve je više ispitivanja koja ukazuju na moguću bolju djelotvornost ukoliko se biološka terapija primjeni što ranije nakon postavljanja dijagnoze (engl. „top down“ pristup) (203), no potreba povisivanja doze ili skraćivanja intervala između primjene u svakog drugog ispitanika te gubitak učinkovitosti u visokih 40% nakon nekoliko godina primjene (204) i visoka cijena ograničavaju njezinu uporabu u djece (114, 167).

Glede terapije aktivnog ulceroznog kolitisa, sukladno preporukama (205), bolesnici su najčešće liječeni aminosalicilatima (mesalazin), dok je u nešto manje od trećine bolesnika primjenjena terapija kortikosteroidima. Riječ je o postotku koji je nešto manji nego li u drugim sličnim ispitivanjima (67, 114). Gotovo svi ispitanici koji su primili kortikosteroidnu terapiju imali su pankolitis, premda je samo jedan od njih imao tešku akutnu formu bolesti (PUCAI 70).

Za održavanje remisije u gotovo 90% oboljele djece u ovom istraživanju korišteni su aminosalicilati, kao monoterapija ili u kombinaciji s lokalnim pripravkom što je sukladno i preporukama i rezultatima sličnih studija (67, 88, 205).

Za razliku od terapijskog pristupa ulceroznom kolitisu i Crohnoj bolesti ne postoje jasne preporuke o najboljem terapijskom izboru kod oboljelih od NUBC. Ipak, studija iz 2016. Porto grupe ESPGHAN-a na temelju praćenja velikog broja djece oboljele od NUBC (N=260) preporuča mesalazin kao početnu terapiju uz pomno praćenje kliničkog odgovora (199). U našem istraživanju bilo je tek četiri ispitanika s NUBC, od kojih je njih tri u remisiju uvedeno s kortikosteroidnom terapijom, a jedan s mesalazinom, dok je za održavanje remisije u njih dva korišten sulfasalazin, a u druga dva azatioprin. Kao što je u dosadašnjoj literaturi opisano, dijagnoza NUBC često podliježe promjenama tijekom daljnjeg praćenja bolesnika, prema nekima češće u CB (206), a prema drugima u UK. Međutim, i u 75% slučajeva krajnja dijagnoza ipak ostane NUBC što govori u prilog postojanja specifičnog dijagnostičkog entiteta s preklapanjem fenotipa (200). Od inicijalno četiri bolesnika s dijagnosticiranim NUBC, u jednoga je tijekom praćenja dijagnoza promijenjena u ulcerozni kolitis.

## **6.8. Rezultati jednogodišnjeg praćenja bolesnika**

Jednogodišnje praćenje naših bolesnika učinjeno je putem redovnih preporučenih kontrola 6 i 12 mjeseci nakon postavljene dijagnoze. Pratio se broj relapsa, potreba za promjenom terapije održavanja te potreba za kirurškim liječenjem i pojava ekstraintestinalnih manifestacija. Također, na kontrolnim pregledima nakon 12 mjeseci ponovno su zabilježene antropometrijske mjere kako bi se ocijenilo stanje uhranjenosti ispitanika.

Nakon prvih šest mjeseci relaps bolesti imalo je 36,84% djece sa CB, 35,71% s UK i jedan od četiri bolesnika s dijagnozom NUBC. Riječ je ukupno o jednoj trećini bolesnika što je relativno visoki postotak. Međutim, gledajući ukupno, nakon godine dana praćenja u stabilnoj remisiji, bez ijednog relapsa, bilo je oko 50% naših bolesnika (CB 58,83%, UK 46,15%, NUBC 33,33%). Dva relapsa imalo je 17,46% djece sa CB i jedan ispitanik s NUBC, a tri relapsa imala su samo 7,70% oboljelih od UK. Opisani rezultati vrlo su slični drugim dobivenim rezultatima, pa je tako u norveškom istraživanju pokazano da polovica oboljelih od ulceroznog kolitisa tijekom prve godine praćenja nisu razvila niti jedan relaps (207), a relapsi tijekom jedne godine u CB kreću se od 28-70% (208).

Terapija održavanja u naših bolesnika je korištena u skladu s preporukama, a tijekom godine dana je očekivano mijenjana. Kod oboljelih od Crohnove bolesti azatioprin koji je najčešće korišten na početku, u nekim slučajevima zamijenjen je drugom i trećom linijom terapije, odnosno metotreksatom i biološkom terapijom. Za održavanje remisije ulceroznog kolitisa i godinu dana od dijagnoze u 2/3 slučajeva je korišten mesalazin, kod nekih u kombinaciji s lokalnim pripravkom, a 1/3 je dobivala azatioprin, dok je u dva ispitanika zbog loše kontrole bolesti uvedena biološka terapija.

Kirurško liječenje tijekom prve godine praćenja zahtijevala su samo dva naša ispitanika, a radilo se o liječenju komplikacija Crohnove bolesti (glutealni i perianalni apsces).

Zaključno, ovo je u Hrvatskoj jedino relevantno kohortno prospektivno istraživanje pedijatrijskih bolesnika s KUBC. Podatci dobiveni novoutemeljenim registrom omogućili su izračunavanje incidencije, kako ukupno za sve KUBC i za cijelu Hrvatsku, tako i za pojedine oblike bolesti i pojedinačne regije Hrvatske. Upoznavanje fenotipa bolesti, dijagnostičkog pristupa i načina liječenja te jednogodišnje prognoze bolesti, omogućava usporedbu s istovrsnim podacima drugih zemalja. Konačno, dobiveni podatci trebali bi pridonijeti usklađivanju i poboljšanju dijagnostičkog i terapijskog pristupa oboljeloj djeci, a



time i boljoj organizaciji zdravstvene zaštite na nacionalnoj razini.

## 7. ZAKLJUČCI

Osnovan je Nacionalni registar za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva te na temelju tako prikupljenih podataka zaključuje se:

1. Incidencija upalnih bolesti crijeva u djece u Republici Hrvatskoj iznosi 7,05/100000 djece do 18 godina/godinu. Nešto je viši udio oboljelih od ulceroznog kolitisa (3,87/100000 djece do 18 godina/godinu) u usporedbi sa Crohnovom bolesti (2,63/100000 djece do 18 godina/godinu), dok pojavnost neklasificirane bolesti crijeva iznosi 0,55/100000 djece do 18 godina/godinu.
2. Incidencija KUBC u pedijatrijskoj dobi u našoj zemlji je znatno viša nego u drugim mediteranskim zemljama poput Italije i Španjolske (uz iznimku Slovenije), što se ne podudara s postavljenom hipotezom.
3. Podatci iz našeg nacionalnog registra uklapaju se u ranije opisani sjeverno – južni padajući gradijent KUBC u Europi, odnosno potvrđuju postavljenju hipotezu. Zemlje sjeverne Europe imaju znatno višu incidenciju od naše, dok je incidencija u zemljama smještenim južnije niža.
4. Dobiveni rezultati ukazuju na postojanje trenda sjeverno-južnog padajućeg gradijenta i unutar naše zemlje, budući da je incidencija bolesti u sjevernoj/kontinentalnoj regiji gotovo dvostruko viša (8,38/100000 djece do 18 godina/godinu) negoli u južnoj/jadranskoj regiji (4,26/100000 djece do 18 godina/godinu).
5. Fenotip bolesti u naših ispitanika svojstven je pedijatrijskoj populaciji i odudara od najčešćih obilježja bolesti dijagnosticirane u odrasloj dobi. Najčešći fenotip ulceroznog kolitisa je pankolitis, dok je najčešći fenotip Crohnove bolesti ekstenzivna forma bolesti s višom učestalošću zahvaćenosti gornjeg dijela probavnog sustava i perianalne bolesti.
6. Samo je 29,4% bolesnika u ovoj studiji dijagnosticirano na način koji preporučaju trenutno važeći europski postupnici. Ti bi podatci trebali poslužiti u svrhu ujednačavanja i boljoj učinkovitosti dijagnostike KUBC na nacionalnoj razini.
7. Nasuprot dijagnostici, naši su bolesnici liječeni dosljednom primjenom trenutno važećih europskih smjernica, što je vjerojatno doprinijelo i podudaranju jednogodišnje prognoze bolesti (u odnosu na broj relapsa) istovrsnim podacima drugih europskih zemalja.

## 8. SAŽETAK

Uvod: Incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva (KUBC) u pedijatrijskoj populaciji u cijelom svijetu raste, a za razliku od odraslih, bolest u djece ima prošireniju formu i teži klinički tijek.

Ciljevi: Ciljevi ovog istraživanja bili su odrediti incidenciju i fenotipska obilježja KUBC u djece u Hrvatskoj, usporediti dobivene podatke sa drugim europskim zemljama i utvrditi uklapaju li se naši podatci u ranije opisani sjeverno – južni padajući gradijent pojavnosti bolesti u Europi, a na temelju regionalne podjele Hrvatske provjeriti postoji li takav gradijent i unutar naše zemlje te opisati tijek bolesti u sklopu jednogodišnjeg praćenja novodijagnosticiranih bolesnika.

Ispitanici i metode: Provedeno je prospektivno, kohortno, multicentrično, opservacijsko istraživanje temeljeno na podacima iz nacionalnog registra za djecu oboljelu od KUBC u koji su bili uključeni svi novodijagnosticirani bolesnici u dobi do 18 godina u vremenskom periodu od jedne godine.

Rezultati: KUBC je dijagnosticirana u 51 ispitanika od kojih je u 19 ispitanika dijagnosticirana Crohnova bolest (37,3%), u 28 ispitanika ulcerozni kolitis (54,9%), a u njih 4 neklasificirana upalna bolest crijeva (7,8%). Incidencija KUBC u Hrvatskoj iznosila je 7,05/100000 djece do 18 godina/godinu te se uklopila u sjeverno – južni padajući gradijent u Europi. Rezultati su ukazali na postojanje trenda sjeverno – južnog padajućeg gradijenta i unutar Hrvatske sa višom incidencijom u sjevernoj regiji (8,38/100000 djece do 18 godina/godinu) u odnosu na južnu (4,26/100,000 djece do 18 godina/godinu). Najčešći fenotip Crohnove bolesti bila je ileokolonična forma (52,6%), a najčešći fenotip ulceroznog kolitisa bio je pankolitis (53,6%). Preporučeni europski dijagnostički postupnik doslijedno je proveden tek u 29,4% naših ispitanika. Tijekom jednogodišnjeg praćenja 41,2% ispitanika sa Crohnovom bolesti i njih 53,9% sa ulceroznim kolitisom imalo je barem jedan relaps.

Zaključak: Podatci dobiveni novoutemeljenim nacionalnim registrom omogućili su utvrđivanje incidencije i fenotipa te određivanje jednogodišnje prognoze bolesti, a trebali bi pridonijeti usklađivanju i poboljšanju dijagnostičkog i terapijskog pristupa oboljeloj djeci na nacionalnoj razini.

Gljučne riječi: kronična upalna bolest crijeva, djeca, incidencija, fenotip, Hrvatska

## **9. SUMMARY**

### **The role of national registry for children with inflammatory bowel disease in determining incidence and pediatric disease phenotype in Croatia**

**Lana Njavro, 2021.**

**Introduction:** The incidence of pediatric inflammatory bowel disease (IBD) is increasing worldwide, and unlike adults, the disease in children shows extensive intestinal involvement and more severe clinical course.

**Objectives:** Objectives of this study were to determine the incidence and phenotype of pediatric IBD in the Republic of Croatia, to compare obtained data with other European countries and thus determine whether our data fit into previously described north-south descending gradient in Europe, to examine whether such a gradient exists within our country as well as to describe the early disease course as part of a one-year follow-up of newly diagnosed patients.

**Patients and methods:** A prospective, cohort, multicenter observational study was conducted based on data obtained from Croatian national registry for children with IBD. Children and adolescents younger than 18 years diagnosed with IBD over a one-year period were recruited.

**Results:** IBD was diagnosed in 51 patient; 19 had Crohn's disease (CD) (37.3%), 28 had ulcerative colitis (UC) (54.9%), and 4 of them had IBD – unclassified (7.8%). The incidence of pediatric IBD per 100,000 persons per year in Croatia was 7.05, and fits into the north - south descending gradient in Europe. Trend of north to south gradient was observed within Croatia as well, with a higher incidence in northern (8.38/100,000) compared to southern region (4.26/100,000). The most common phenotype of CD was an ileocolonic form of the disease (52.6%), and the most common phenotype of UC was pancolitis (53.6%). The recommended European diagnostic procedure was consistently performed only in 29.4% of our patients. During a one-year follow-up, 41.2% of CD and 53.9% of UC patients had at least one relapse.

**Conclusion:** The data obtained from newly established national registry have enabled determination of incidence, phenotype and one-year prognosis of pediatric IBD, and should contribute to improve diagnostic and therapeutic approaches to children with IBD at the national level.

**Key words:** inflammatory bowel disease, children, incidence, phenotype, Croatia

## 10. LITERATURA

1. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, i sur. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:378-85.
2. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, i sur. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5 year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:370-7.
3. Dalziel TK. Chronic interstitial enteritis. *BMJ.* 1913;1068-1070.
4. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. *JAMA* 1932;99:1323-7.
5. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette* 1859;1:264.
6. Veidenheimer MC, Nugent FW, Haggitt RC. Ulcerative Colitis or Crohn's Colitis: Is Differentiation Necessary? *Surgical Clinics of North America.* 1976;56(3):721-6.
7. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease - 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol.* 1978;31(6):567-77.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
9. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory bowel diseases.* 2011;17(1):423-39.
10. Benchimol EI, Bernstein N, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, i sur. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1120-34.
11. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(12):1439-47.
12. Ghione S, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988–2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):265-72.

13. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, i sur. 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.
14. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbohm A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut.* 2003;52:1432-34.
15. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002–2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:29-34.
16. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1351-61.
17. Mackner LM, Crandall WV. Long term psychosocial outcomes reported by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1386-92.
18. Anne MG, Hugot J-P. Crohn disease. U: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, ed. *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management.* Hamilton: BC Decker Inc, 2004:789-824.
19. Leichtner AM, Higuchi L. Ulcerative colitis. U: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, ed. *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management.* Hamilton: BC Decker Inc, 2004:825-49.
20. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol.* 2008;14(13):1972-80.
21. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(3):413-20.
22. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003;88:995-1000.
23. Escher JC, Dias JA, Bochenek K, Buderus S, de Mesquita MB, Bujanover Y, i sur. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:1.

24. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:609-13.
25. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. Mechanisms of disease. Review. *N Engl J Med.* 2009;361:2066-78.
26. Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: Clinical and molecular genetics. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(2):1430-8.
27. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991;324:84-8.
28. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard JP, Dupas JL, i sur. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology.* 1991;111:604-7.
29. Russell RK, Satsangi J. Does IBD run in families? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:S20-S21.
30. Hwang SW, Kwak MS, Kim WS, Lee JM, Park SH, Lee HS, i sur. Influence of a positive family history on the clinical course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:1024-32.
31. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1704-12.
32. Halfvarson J. Genetics in twins with Crohn's disease: less pronounced than previously believed? *Inflamm Bowel Dis.* 2010;17:6-12.
33. Močić-Pavić A, Hojsak I, Mišak Z, Kolaček S. Pediatric inflammatory bowel disease: experience in a tertiary pediatric center. *Paediatr Croat.* 2014;58:73-8
34. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of pediatric inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:31-64.
35. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, i sur. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature.* 1996; 379:821-3.
36. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, i sur. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411:599-603.

37. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, i sur. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119-24.
38. Brant SR. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:22-6.
39. Kolaček S, Hojsak I. Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) u djece—novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju. *Paediatr Croat*. 2017;61:10-24.
40. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, i sur. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147:990-1007.
41. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, Lerer T, Mack D, LeLeiko N, i sur. Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American cohort. *J Paediatr*. 2015;167:527-32.
42. Kelsen JR, Baldassano RN. The role of monogenic disease in children with very early onset inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:566-71.
43. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, i sur. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:357-63.
44. Van Kruiningen HJ, Colombel JF, Cartun RW, Whitlock RH, Koopmans M, Kangro HO, i sur. An in-depth study of Crohn's disease in two French families. *Gastroenterology*. 1993;104:351-60.
45. Azimi T, Nasiri MJ, Chirani AS, Pouriran R, Dabiri H. The role of bacteria in the inflammatory bowel disease development: a narrative review. *APMIS*. 2018;126:275-83.
46. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel JF. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:88-98.
47. Bernstein CN. Changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease - clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:911-9.
48. Strisciuglio C, Giugliano F, Martinelli M, Cenni S, Greco L, Staiano A, i sur. Impact of environmental and familial factors in a cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:569-574.



49. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009;155:421-6.
50. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, i sur. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the porto inflammatory bowel disease group of the european society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:687-708.
51. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(2):325-33.
52. Zhang SL, Wang SN, Miao CY. Influence of microbiota on intestinal immune system in ulcerative colitis and its intervention. *Front Immunol*. 2017;8:1674.
53. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
54. Geremia A, Arancibia-Cárcamo CV. Innate lymphoid cells in intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2017;8:1296.
55. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785-94.
56. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD epidemiology and its natural history in the paediatric age. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:829040.
57. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:720-7.
58. Molodecky NA, Soon S, 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.
59. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbohm A, i sur. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005–2009—results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE). *J Crohns Colitis*. 2013;7:e351-e357.
60. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, i sur. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based

- inception cohort from South-Eastern Norway, 2005–07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:446-56.
61. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987–2003. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:677-83.
62. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset MW, i sur. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;18:999-1005.
63. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, i sur. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: a prospective population-based cohort study 2007–2009. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2541-50.
64. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, i sur. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. *Digestion.* 2009;79:121-9.
65. Schwarz J, Sýkora J, Cvalínová D, Pomahačová R, Klečková J, Kryl M, i sur. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4090.
66. Urlep D, Blagus R, Orel R. Incidence trends and geographical variability of pediatric inflammatory bowel disease in Slovenia: a nationwide study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:921730.
67. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi Á, Szucs D, i sur. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:576-82.
68. Ahmed M, Davies IH, Hood K, Jenkins HR. Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Arch Dis Child.* 2006;91:344-5.
69. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, i sur. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet.* 2001;357(9262):1093-4.
70. Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiu JAJM, Escher JC, Pereira RR, Derkx, HHF. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999–2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:302-7.

71. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994–2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:579-86.
72. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, i sur. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:49-55.
73. Martín-De-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, i sur. Increasing Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain (1996–2009) The SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;19:73-80.
74. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, i sur. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflamm Bow Dis.* 2008;14:1246-52.
75. Lehtinen P, Pasanen K, Kolho KL, Auvinen A. Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Finland: an environmental study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:65-70.
76. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:331-8.
77. Sykora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J, i sur. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2741-63.
78. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169:1053-60.
79. Ludvigsson JF, Büsch K, Olén O, Askling J, Smedby KE, Ekbom A, i sur. Prevalence of paediatric inflammatory bowel disease in Sweden: a nationwide population-based register study. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):23.
80. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, i sur. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985–2009): the EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis.* 2014;8:763-9.
81. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, i sur. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed

- inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. 2003;143:525-31.
82. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis—a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1291-301.
  83. Probert CS, Jayanthi V, Pollock DJ, Baithun SI, Mayberry JF, Rampton DS. Crohn's disease in Bangladeshis and Europeans in Britain: an epidemiological comparison in Tower Hamlets. *Postgrad Med J*. 1992;68:914-20.
  84. Damas OM, Avalos DJ, Palacio AM, Gomez L, Quintero MA, Deshpande AR, i sur. Inflammatory bowel disease is presenting sooner after immigration in more recent US immigrants from Cuba. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:303-9.
  85. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lynge E. The Faroese IBD study: incidence of inflammatory bowel diseases across 54 years of population-based data. *J Crohns Colitis*. 2016;10:934-42.
  86. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:509–23.
  87. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:22529-42.
  88. Dimakou K, Pachoula I, Panayotou I, Stefanaki K, Orfanou I, Lagona E, i sur. Pediatric inflammatory bowel disease in Greece: 30-years experience of a single center. *Ann Gastroenterol*. 2015;28:81-6.
  89. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, i sur. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147:990-1007.
  90. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, i sur. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018;155:1079-89.
  91. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991;100:143-9.
  92. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, i sur. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between

- north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39:690-7.
93. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, i sur. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:218-26.
94. Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, Drummond HE, Riemersma RA, Ghosh S, i sur. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology*. 2004;127:1051-7.
95. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:326.
96. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, i sur. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588-97.
97. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, i sur. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:795-806.
98. Ivković L, Hojsak I, Trbojević T, Kolaček S. The role of national registry in the care of children suffering from chronic inflammatory bowel disease. *Paediatr Croat*. 2015;59:173-9.
99. Yangyang RY, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26:349-55.
100. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, i sur. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2162-8.
101. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:124.
102. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, i sur. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:140-5.
103. Aloï M, Cucchiara S. Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13:23-32.

104. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:601-10.
105. Shamir R, Moshe P, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:620-8.
106. Herzog D, Fournier N, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, i sur. Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1234-9.
107. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:581-9.
108. DeBoer MD, Denson LA. Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Pediatr.* 2013;163:17-22.
109. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2570-8.
110. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Klęk S, Krznaric Z, Schneider S, i sur. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36:321-47.
111. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24:313-26.
112. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:5A-36A.
113. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, i sur. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314-21.
114. De Greef E, Mahachie John JM, Hoffman I, Smets F, Van Biervliet S, Scaillon M, i sur. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e588-98.
115. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, i sur. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158:467-73.

116. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, i sur. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis.* 2013;45:89-94.
117. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, Asakura K, Watanabe M, Suzuki T, i sur. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45:911-17.
118. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, i sur. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005;146:35-40.
119. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, i sur. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:653-74.
120. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3:77-86.
121. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:637-45.
122. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, Fagerberg UL, Henderson P, Leach ST, i sur. Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *JAMA Pediatr.* 2017;171:984-91.
123. Ye BD, Yang DH, Song EM, Byeon JS, Chang K, Kim KJ, i sur. Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:110.
124. Krzesiek E. Fecal calprotectin as an activity marker of inflammatory bowel disease in children. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24:815-22.
125. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive tests for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137:e20152126.

126. Dolinšek J, Rižnik P, Sabath L, Mičetić-Turk D. Fecal calprotectin as a marker of the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128:253-9.
127. Carlsen K, Jakobsen C, Kallemose T, Paerregaard A, Riis LB, Munkholm P, i sur. F-calprotectin and blood markers correlate to Quality of Life in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:539-45.
128. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, i sur. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:257-61.
129. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, i sur. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis.* 2012;6:86-94.
130. Ziech ML, Hummel TZ, Smets AM, Nievelstein RA, Lavini C, Caan MW, i sur. Accuracy of abdominal ultrasound and MRI for the detection of Crohn's disease and ulcerative colitis in a pediatric population. *Pediatr Radiol.* 2014;44:1370-8.
131. Thornton GC, Goldacre MJ, Goldacre R, Howarth LJ. Diagnostic outcomes following childhood non-specific abdominal pain: a record-linkage study. *Arch Dis Child.* 2016;101:305-9.
132. Conrad MA, Rosh JR. Pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64:577-91.
133. Louis E. When it is not inflammatory bowel disease: differential diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31:283-9.
134. Nuti F, Civitelli F, Bloise S, Oliva S, Aloï M, Latorre G, i sur. Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort. *J Crohns Colitis.* 2016;10:5-12.
135. Lemberg DA, Day AS. Crohn disease and ulcerative colitis in children: An update for 2014. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:266-70.
136. Trbojević T, Hojsak I, Ivković L, Kolaček S. The role of transition clinic in the health care of adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Lijec Vjesn.* 2016;138:93-8.
137. Glicklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, ed. Registries for evaluating patients outcomes: A user's guide. 2nd edition Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US):2010.



138. Felsen J. The Dysentery Registry. *Science*. 1943;98(2550):425.
139. Moore S. The Indiana Tumor Registry. *Monthly bulletin. Indiana State Board of Health*. 1947;50(3):54.
140. Ash J. Tumor registries of the American Urological Association. *J Urol*. 1947;57:1202-5.
141. Czerny E, Katzensten R. The tumor registry at the Meriden Hospital, 1935 – 1945. *Bull Meriden Conn Hosp*. 1947;1:1-8.
142. Breslow L, Ellis JW, Eaton MC, Kleinman GD. The California Tumor Registry. *Calif Med*. 1951;74(3):179-84.
143. Clemmesen J. The Danish Cancer Registry under the National Anti-Cancer League. *Dan Med Bull*. 1955;2(4):124.
144. Saxén E. Report from the Finnish Cancer Registry. *Schweiz Z Pathol Bakteriolog*. 1955;18:556-62.
145. Macgregor AR. The Scottish Paediatric Tumour Registry: A Report on the First Five Years: 1955-59. *Arch Dis Child*. 1961;36:176-7.
146. Gardiner JH, Keith JD. Prevalence of heart disease in Toronto children. *Pediatrics*. 1951;7:713-21.
147. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB ed. *Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide*. 3rd edition Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US):2014.
148. Kennedy L, Craig AM. Global registries for measuring pharmaco-economic and quality-of-life outcomes: focus on design and data collection, analysis and interpretation. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:551-68.
149. Workman, TA. *Engaging patients in information sharing and data collection: the role of patient-powered registries and research networks*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US):2013.
150. Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA*. 2009;302(7):790-1.
151. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887-92.
152. Petrisor BA, Bhandari M. The hierarchy of evidence: levels and grades of recommendation. *Indian J Orthop*. 2007;41:11-5.

153. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ, i sur. Users' guides to the medical literature: IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*. 1995;274:1800-4.
154. Vandembroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med*. 2008;5:e67.
155. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie MR, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bow Dis*. 2008;14:839-49.
156. 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;133:423-32.
157. 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;12:439-47.
158. Leach ST, Nahidi L, Tilakaratne S, Day AS, Lemberg DA. Development and assessment of a modified pediatric Crohn disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:232-6.
159. De Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, De Ridder L, Paerregaard A, Veres G, i sur. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:374-80.
160. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano MD, i sur. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bow Dis*. 2008;15:63-8.
161. White JM, O'Connor S, Winter HS, Heyman MB, Kirschner BS, Ferry G, i sur. Inflammatory bowel disease in African American children compared with other racial/ethnic groups in a multicenter registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1361-9.
162. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, i sur. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:121-7.

163. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, Lerer T, Bousvaros A, Carvalho R, i sur. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bow Dis*. 2008;15:383-7.
164. Newby EA, Croft NM, Green M, Hassan K, Heuschkel RB, Jenkins H, i sur. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:539-45.
165. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, i sur. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1647-53.
166. Sands BE, LeLeiko N, Shah SA, Bright R, Grabert S. OSCCAR: ocean state Crohn's and colitis area registry. *Med Health R I*. 2009;92:82-5.
167. Virta LJ, Kolho KL. Trends in early outpatient drug therapy in pediatric inflammatory bowel disease in Finland: a nationwide register-based study in 1999–2009. *ISRN gastroenterology*. 2012;2012:462642
168. Crandall W, Kappelman MD, Colletti RB, Leibowitz I, Grunow JE, Ali S, i sur. ImproveCareNow: the development of a pediatric inflammatory bowel disease improvement network. *Inflamm Bow Dis*. 2010;17:450-7.
169. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00606346?term=develop+registry>
170. Ashton JJ, Wiskein AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):659-64.
171. Vicentín R, Wagener M, Pais AB, Contreras M, Orsi M. One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):533-40.
172. Studd C, Cameron G, Beswick L, Knight R, Hair C, McNeil J, i sur. Never underestimate inflammatory bowel disease: high prevalence rates and confirmation of high incidence rates in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):81-6.
173. Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996–2002. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):1998-2006.

174. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, i sur. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Arc Dis Child*. 2012;97(7):590-4.
175. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58(11):1490-7.
176. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004;53(9): 1388-9.
177. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1342-52.
178. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG*. 2006;113(7):758-65.
179. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease—causes and consequences. *J Intern Med*. 2016;279(3):241-58.
180. Jussila A, Virta LJ, Salomaa V, Mäki J, Jula A, Färkkilä MA. High and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in Finland with a clear North–South difference. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):e256-62.
181. Kappelman MD, Rifas–Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, i sur. The prevalence and geographic distribution of Crohn’s disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1424-9.
182. Schultz M, Butt AG. Is the north to south gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(4):445-7.
183. Holmes EA, Ponsonby AL, Pezic A, Ellis JA, Kirkwood CD, Lucas RM. Higher Sun Exposure is Associated With Lower Risk of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69:182-8.
184. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, i sur. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed*. 2018;89:60-75.
185. Ruesmeyer 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):1179-1207.

186. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2006;91: 426–32.
187. Schildkraut V, Alex G, Cameron DJ, Hardikar W, Lipschitz B, Oliver MR, i sur. Sixty-year study of incidence of childhood ulcerative colitis finds eleven-fold increase beginning in 1990s. *Inflamm Bow Dis*. 2013;19:1-6.
188. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, i sur. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65,200-6.
189. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bow Dis*. 2015;21:1982-92.
190. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, i sur. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr*. 2007;151:523-7.
191. Diederens K, Krom H, Koole JC, Benninga MA, Kindermann A. Diet and Anthropometrics of Children With Inflammatory Bowel Disease: A Comparison With the General Population. *Inflamm Bow Dis*. 2018;24:1632-40.
192. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, i sur. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1893-900.
193. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, Bernstein CN. Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;12:72-9.
194. Vernier–Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, i sur. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135:1106-13.
195. Fumery M, Pariente B, Sarter H, Savoye G, Spyckerelle C, Djeddi D, i sur. Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease: a population-based cohort study. *Dig Liv Dis*. 2019;51:496-502.
196. Guariso G, Gasparetto M, DallaPozza LV, D'Incà R, Zancan L, Sturniolo G, i sur. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:698-707.

197. Paul T, Birnbaum A, Pal DK, Pittman N, Ceballos C, LeLeiko NS, i sur. Distinct phenotype of early childhood inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:583-6.
198. Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Lionetti P, Mearin ML, Chong SK, i sur. Pediatric IBD-unclassified is less common than previously reported; results of an 8-year audit of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bow Dis.* 2015;21(9):2145-53.
199. Aloï M, Birimberg-Schwartz L, Buderus S, Hojsak I, Fell JM, Bronsky J, i sur. Treatment options and outcomes of pediatric IBDU compared with other IBD subtypes: A retrospective multicenter study from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bow Dis.* 2016;22:1378-83.
200. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, i sur. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBD-unclassified in children: a multicentre study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis.* 2017;11:1078-84.
201. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, i sur. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:744-53.
202. Ho SS, Day AS. Exclusive enteral nutrition in children with inflammatory bowel disease: Physician perspectives and practice. *JGH Open.* 2019;3:148-53.
203. Cozijnsen MA, Van Pieterse M, Samsom JN, Escher JC, de Ridder L. Top-down Infliximab Study in Kids with Crohn's disease (TISKids): an international multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3:e000123.
204. Kolho KL, Ainamo A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:1337-45.
205. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, i sur. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis—An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:292-310.

206. Rinawi F, Assa A, Eliakim R, Mozer-Glassberg Y, NachmiasFriedler V, Niv Y, i sur. The natural history of pediatric-onset IBD-unclassified and prediction of Crohn's disease reclassification: a 27-year study. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:558-63.
207. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevoid Ø, Schulz T, i sur. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bow Dis.* 2006;12:543-50.
208. Ziv-Baran T, Hussey S, Sladek M, Dias JA, Martin-de-Carpi J, Miele E, i sur. Response to treatment is more important than disease severity at diagnosis for prediction of early relapse in new-onset paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1242–50.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Požegi, 23. travnja 1988. godine, gdje sam završila osnovnu školu i Opću gimnaziju. Godine 2006. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam diplomirala 2012. godine. Obavezni pripravnički staž odradila sam u Klinici za dječje bolesti Zagreb te sam u prosincu 2013. godine položila stručni ispit. Od svibnja do listopada 2014. godine radila sam u Zavodu za hitnu medicinu Zagrebačke županije, ispostava Zaprešić. Iste godine upisala sam poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. U siječnju 2015. godine zaposlena sam u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb gdje sam tijekom 2015. i 2016. godine radila kao stručni suradnik - doktorand na projektu Hrvatske zaklade za znanost. U listopadu 2016. godine započela sam specijalizaciju iz pedijatrije u Dječjoj bolnici Srebrnjak gdje i danas radim. Autor sam i koautor 8 znanstvenih radova u indeksiranim časopisima. Aktivno se služim engleskim jezikom.