

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lorena Klasić

**Osobine novootkrivenih bolesnika s
upalnom bolešću crijeva u Klinici za
pedijatriju Kliničkog bolničkog centra
Zagreb u razdoblju od 2011. do 2013.
god.**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lorena Klasić

**Osobine novootkrivenih bolesnika s
upalnom bolešću crijeva u Klinici za
pedijatriju Kliničkog bolničkog centra
Zagreb u razdoblju od 2011. do 2013.
god.**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, pod vodstvom prof. dr. sc. Duške Tješić-Drinković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Mentor rada: prof. dr. sc. Duška Tješić-Drinković

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BMI – body mass index (indeks tjelesne mase)

CD – Crohn's disease (Crohnova bolest)

CDC – Centers for disease control and prevention

(centri za kontrolu i prevenciju bolesti)

CRP – C-reaktivni protein

EIM – ekstraintestinalne manifestacije

IBD – inflammatory bowel disease (upalna bolest crijeva)

IC – indeterminate colitis (nerazvrstani kolitis)

KBC – Klinički bolnički centar

MKB-10 – 10. Revizija međunarodne klasifikacije bolesti

NS – nije signifikantno

PCDAI – pediatric Crohn disease activity index

(indeks aktivnosti Crohnove bolesti u pedijatrijskoj dobi)

PUCAI – pediatric ulcerative colitis activity index

(indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskoj dobi)

SAD – Sjedinjene Američke Države

SE – sedimentacija eritrocita

TGF β – transforming growth factor β (transformirajući čimbenik rasta β)

UC – ulcerative colitis (ulcerozni kolitis)

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
1.1 Incidencija upalne bolesti crijeva	2
1.2 Patofiziologija	4
1.3 Simptomi bolesti	4
1.4 Dijagnostika	5
1.5 Liječenje	6
2. Hipoteza	8
3. Ciljevi rada	8
4. Materijali i metode	9
5. Rezultati	11
5.1 Demografske osobitosti	11
5.2 Kliničke i laboratorijske osobitosti	13
5.3 Proširenost bolesti	15
6. Rasprava	17
7. Zaključci	21
8. Zahvale	22
9. Literatura	23
10. Životopis	26
11. Prilog	27

SAŽETAK

„Osobine novootkrivenih bolesnika s upalnom bolešću crijeva u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 2011. do 2013. god.“, Lorena Klasić.

Istraživanje je retrospektivno obuhvatilo djecu s upalnom bolešću crijeva hospitaliziranu u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju, od siječnja 2011. godine do prosinca 2013. godine. Analizirao se spol, dob pojave simptoma, vodeći simptom, antropometrijske mjere i rezultati specifičnih pretraga u podskupini novootkrivenih pacijenata. Liječeno je ukupno 86 pacijenata s endoskopski potvrđenom dijagnozom upalne bolesti crijeva, od čega je u 39 bolest novootkrivena: bilo je 13 pacijenata s ulceroznim kolitisom, 25 sa Crohnovom bolešću, te 1 bolesnica s dijagnozom nespecificiranog (intermedijarnog) kolitisa. Najveći broj bolesnika je bio u dobi od 16 godina u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti, a 50% novootkrivenih pacijenata starije je od 13 godina. Većina djece bila je primjereno uhranjena. Iako je relativno mali broj pothranjenih u trenutku postavljanja dijagnoze (3/39), prethodni gubitak na težini uočen je u 16/39 pacijenata. Najčešći vodeći simptom bolesti bio je proljev sa ili bez primjesa (27/39). Obilna količina svježe krvi u stolici zabilježena je u 6 pacijenata kao vodeći simptom bolesti, značajno češće kod UC. Ekstraintestinalne manifestacije bolesti zabilježene su rijetko, u svega 5 pacijenata. Laboratorijski pokazatelji upale (sedimentacija, fibrinogen, C-reaktivni protein) bili su povišeni u obje podskupine bolesnika.

Zaključno, inicijalna klinička slika i laboratorijski pokazatelji slični su u obje skupine bolesnika. U ovom je istraživanju utvrđeno dvostruko više djece s novootkrivenom Crohnovom bolešću nego s ulceroznim kolitisom, što je sukladno s istraživanjima u svijetu.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, novootkriveni, djeca

SUMMARY

„Features of patients with newly diagnosed inflammatory bowel disease treated at the Department of Pediatrics, University Hospital Centre Zagreb, in the period 2011-2013.“, Lorena Klasić.

The study retrospectively included children with inflammatory bowel disease hospitalized in the University Hospital Centre Zagreb at the Department of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, from January 2011. till December 2013. Gender, age at onset of symptoms, leading symptom, anthropometric measures, and the results of specific tests were analyzed in the subgroup of newly diagnosed patients. A total of 86 patients with endoscopically confirmed diagnosis of inflammatory bowel disease were treated, of which 39 with newly discovered disease: there were 13 patients with ulcerative colitis, 25 with Crohn's disease, and 1 patient with the diagnosis of unspecified (intermediate) colitis. Most patients were diagnosed at the age of 16 years and 50% of the newly diagnosed patients were older than 13 years. The majority of children were adequately nourished. Although a relatively small number of subjects were underweight at the time of diagnosis (3/39), weight loss preceded in 16/39 patients. The most common leading symptom was diarrhea, with or without admixture (27/39). Abundant fresh blood in the stool was observed in 6 patients as the leading symptom, significantly more common in ulcerative colitis. Extraintestinal manifestations of the disease were present rarely at the time of diagnosis, only in 5 patients. Laboratory markers of inflammation (sedimentation rate, fibrinogen, C-reactive protein) were increased in both subgroups of patients. In conclusion, initial clinical presentation and laboratory findings were similar in both subgroups of patients. This study identified twice as many children with Crohn's disease than with ulcerative colitis among the newly diagnosed patients, which is consistent with researches from other parts of Europe and the world.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, newly diagnosed, children

1. UVOD

Upalna bolest crijeva (*inflammatory bowel disease*, IBD) kronična je upala intestinalnog trakta s varijabilnim periodima remisije i egzacerbacije bolesti. Jedan je od vrlo čestih i vrlo značajnih kroničnih poremećaja u pedijatrijskoj gastroenterologiji. Pritom razlikujemo dva velika klinička podtipa IBD-a : Crohnovu bolest (*Crohn's disease*, CD) i ulcerozni kolitis (*ulcerative colitis*, UC). Međutim, oko 10% bolesnika s kroničnom upalom crijeva nije moguće razvrstati, pa se označavaju kao bolesnici s nerazvrstanim kolitisom (*indeterminate colitis*, IC) (Mardešić D et al. 2003.).

Crohnova bolest kronična je granulomatozna upala koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog trakta, od usta do anusa. Upala zahvaća cijelu stijenkiju crijeva, pri čemu je važno obilježje da se u pojedinim segmentima crijeva izmjenjuju zahvaćeni i potpuno intaktni dijelovi (eng. *skip lesions*, lezije na preskok). U potpuno razvijenoj slici bolesti endoskopski su vidljive duboke ulceracije i fisure koje omeđuju otočiće zdrave sluznice, dok je najvažnija histološka značajka bolesti nalaz nekazeoznih granuloma u upaljenoj sluznici. U pedijatrijskih pacijenata, najčešće je zahvaćeno područje ileokolona. Promjene proksimalno od terminalnog ileuma ima više od 50% djece (Day S A et al. 2012.). Upalne promjene u CD mogu se komplicirati razvojem suženja ili fistula.

Ulcerozni kolitis kronična je upala debelog crijeva koja počne u području rektuma i širi se proksimalno na kolon. Upala zahvaća površinske slojeve sluznice. Endoskopski se u početku bolesti uočava samo hiperemična i jako vulnerabilna sluznica, a kasnije brojni ulkusi, pseudopolipozne izrasline i sluzavokrvavi eksudat. Pankolitis je najčešća prezentacija bolesti u djetinjstvu, suprotno prezentaciji bolesti u odrasloj dobi. Ukoliko je bolest lokalizirana na početni segment debelog crijeva, najčešće dolazi do ekstenzije bolesti na cijeli kolon kroz par godina (Day S A et al. 2012.).

Razlike između ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti sažeto su prikazane u Tablici 1.

Tablica 1. Razlike između ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti

Obilježje	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolest
bol u trbuhu	manje često	često
proljevi	katkada	redovita pojava
rektalno krvarenje	uvijek	katkada
palpabilna tvorba u trbuhu	nema	često
izvancrijevne pojave	česte	česte
distribucija patologije crijeva	rektum, kolon	od usta do anusa
proces u rektumu	gotovo uvijek	rijedak
proces u kolonu	uvijek	čest
patologija u terminalnom ileumu	rijetko	vrlo često
granulomi	nema	česti
unutrašnje fistule	nema	česte

1.1 Incidencija upalne bolesti crijeva

IBD može se prezentirati u bilo kojoj dobi. U djetinjstvu incidencija IBD-a raste od prve godine života, s najvećom zastupljenošću u adolescenciji. Čak 25% incidentnih slučajeva IBD-a dijagnosticira se tokom djetinjstva, odnosno u prva dva desetljeća života (Mamula P et al. 2013.). Medijan pojave IBD-a u pedijatrijskoj dobi je 12 godina starosti i čini se da postoji mala predominacija muškog spola u mlađim dobnim skupinama (Dubinsky M 2008.). Uočena je i veća učestalost UC u predškolskim dobnim skupinama, dok je CD tri puta češća od UC u starije djece. Također, obiteljska anamneza IBD-a češće je pozitivna u djece nego u odraslih s IBD-om (Day S A et al. 2012.). Tradicionalno, najveća prevalencija CD i UC je na području sjeverne Amerike i zapadne Europe. Nedavno provedene studije u Mađarskoj i Hrvatskoj pokazuju porast incidencije IBD-a i u zemljama istočne Europe (Burish J 2014.). Istraživanje provedeno u

SAD-u pokazalo je da otprilike 1,2 milijuna Amerikanaca boluje od IBD-a (CD 565 000, UC 593 000), od čega je 62 000 djece (CD 38 000, UC 23 000). Dakle, 5% svih slučajeva IBD-a u SAD-u je u pedijatrijskoj dobi (<20 god.). Dob i geografska regija bili su značajno povezani s prevalencijom IBD-a i u pedijatrijskoj i u odrasloj populaciji. Prevalencija je naime rasla s dobi, dok je značajno manja prevalencija CD-a i UC-a uočena na jugu i zapadu SAD-a u usporedbi sa sjeveroistočnom regijom i srednjim zapadom (Kappelman M D et al. 2013.). Na području Europe utvrđen je značajan istočno-zapadni gradijent u incidenciji IBD-a među općom populacijom. Tako je incidencija CD i UC za 2010.god. u zemljama zapadne Europe iznosila 6,3/100 000 za CD, te 9,8/100 000 za UC, a u zemljama istočne Europe 3,3/100 000 za CD, te 4,6/100 000 za UC (Burish J 2014.). Istraživanje pedijatrijske populacije u sjeveroistočnoj Sloveniji, provedeno u razdoblju od 2002. do 2010. godine pokazalo je kako je prosječna godišnja incidencija IBD-a 7,6/100 000 djece (0-18 godina), pri čemu je incidencija CD 4,6/100 000, a UC 2,8/100 000 (Urlep D et al. 2014.). Tijekom proteklih nekoliko desetljeća učestalost CD u porastu je i u Hrvatskoj, te iznosi 3/100 000 djece. Od novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika s IBD-om više od 60% ima dijagnozu CD, 30% UC, a 10% je bolesnika s IC (Krznarić Ž et al. 2010.). Povećana incidencija IBD-a u djece opažena je i u zemljama u kojima tradicionalno nije bilo takvih bolesnika kao što su Taiwan, Kina i druge istočne zemlje. Istraživanje provedeno u Shanghai-u pokazalo je nagli porast incidencije IBD-a od 2000. do 2010. god. u skupini djece od 0-14 godina. Također, najviša prevalencija IBD-a uočena je u dobnoj skupini od 10 do 14 godina (Wang QO et al. 2013.).

1.2 Patofiziologija

Točan uzrok koji dovodi do razvoja IBD-a još nije poznat. Smatra se da je u patogenezi IBD-a najvažnija interakcija između crijevnog luminalnog sadržaja, mikrobiote i sluznice što vodi u nekontroliranu upalu u genetski predisponiranih osoba. No, gen specifičan za pedijatrijsku IBD nije identificiran. Implicira se i jak utjecaj okoline te brojnih okolišnih faktora na razvoj bolesti, posebno zbog činjenice da se genetske odrednice nisu mogle tako značajno promijeniti u toliko kratkom vremenskom periodu i ne mogu objasniti promjenu u pojavnosti bolesti (Mamula P et al. 2013.).

1.3 Simptomi bolesti

Simptomi IBD-a ovise prvenstveno o lokalizaciji, obliku i trajanju upale. Bol u abdomenu, posebno u donjem dijelu, proljev i gubitak na težini tipični su simptomi CD u pedijatriji, dok je proljev s primjesama krvi te sluzi tipičniji za kolitis u djece. Atipični simptomi mogu se pojaviti u slučaju jedne i druge bolesti. Dakle, mnogi gastrointestinalni simptomi IBD-a u djece slični su kao u odrasloj dobi. Kao rezultat smanjenog oralnog unosa zbog anoreksije, mučnine, povraćanja ili boli, posebno učestala pojava u bolesnika s IBD-om jest proteinsko-energetska malnutricija čija se prevalencija kreće od 20% do 85% (Krznarić Ž et al. 2010.). Tako se gubitak na težini uočava u čak 85% djece s CD i 65% djece s UC (Day S A et al. 2012.). Podatci iz SAD-a pokazuju kako su gubitak na težini i nizak BMI uobičajene karakteristike djece s IBD-om, više u bolesnika s CD nego s UC. Tako 55-63% pacijenta s novootkrivenom CD, kao i 23% pacijenata s UC signifikantno gubi na težini ili vrlo slabo napreduje u doba prezentacije bolesti. Naizgled paradoksalno, danas ima i djece s IBD-om koja su pretiła. U SAD-u je 10% djece s CD i 20-30% djece s UC pretiło ili u

povišenom riziku za razvoj pretilosti (Kugathasan S et al. 2007.). To se tumači naglim porastom BMI-a u djece u 21. stoljeću.

U djece se često uočava zaostatak u rastu te odgođen pubertet (Day S A et al. 2012.). Primjerice, zaostatak u rastu uočen je u i do u 40% djece s CD i 10% djece s UC. U nekim su slučajevima zaostajanje u rastu i odgođen pubertet jedini prezentirajući znaci IBD-a i mogu prethoditi pojavi gastrointestinalnih simptoma (Dubinsky M 2008.).

Ekstraintestinalne manifestacije (EIM) opažaju se u 30% pacijenata s IBD-om, u nekom trenutku tokom života. Najučestalije EIM u djece su artritis (aksijalni ili periferni), promjene na koži (*erythema nodosum*, *pyoderma gangrenosum*), bolesti oka (episkleritis i uveitis koje ima 1% pacijenata s IBD) i bolesti jetre (primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis) (Day S A et al. 2012.).

1.4 Dijagnostika

Pri postavljanju dijagnoze IBD-a prvo dijagnostičko pitanje jest jesu li prezentirajući simptomi i fizikalni nalaz kompatibilni s dijagnozom IBD-a. Standardni dijagnostički postupak u svrhu postavljanja dijagnoze CD ili UC minimalno uključuje:

- pokazatelje upale (SE, CRP, fibrinogen)
- pokazatelje anemije
- albumin (pokazatelj nutritivnog/ apsorpcijskog statusa)
- analizu stolice (isključivanje infektivnog uzroka)
- endoskopsku evaluaciju + biopsije sluznice (zlatni standard) – preporuča se kolonoskopija te ezofagogastroduodenoskopija bez obzira na prezentaciju bolesti (Dubinsky M 2008., Mamula P et al. 2013.).

1.5 Liječenje

Liječenje IBD-a je dugotrajno i ima za cilj ublažiti simptome i spriječiti egzacerbacije bolesti, a temeljeno je na fenotipu, proširenosti i aktivnosti bolesti. Mogućnosti liječenja su navedene u Tablici 2.

Enteralna prehrana terapija je izbora za indukciju remisije u djece s Crohnovom bolesti, bez obzira na lokalizaciju i težinu bolesti. Jednako je učinkovita kao i kortikosteroidi, štoviše, ima pozitivan učinak na rast oboljelog djeteta i nema nuspojava svojstvenih steroidnoj terapiji. Uspješnost enteralne prehrane najbolja je u novodijagnosticiranih bolesnika, te ako su upalne promjene ograničene na tanko crijevo ili su ileokolonske lokalizacije. Ukoliko se primjenjuje kao primarna terapija, valja je davati tijekom 6 do 8 tjedana kao jedinu hranu, a zatim postepeno prijeći na normalnu prehranu. Time se postiže remisija u oko 80% pedijatrijskih bolesnika, što je identično učinku kortikosteroida. Prednost valja dati polimernim pripravcima budući da su boljeg okusa, niže cijene, a jednako učinkoviti kao i predigestirani pripravci. Dodatak enteralnih pripravaka svakodnevnoj prehrani u obliku „nutritivne potpore“ ubrzava postizanje remisije, odgađa nastanak relapsa u djece, ubrzava njihov rast i promiče korekciju nutritivnih deficita. U posljednje vrijeme pojavili su se i posebni pripravci, obogaćeni farmakološki aktivnim spojevima (npr. omega-3 masnim kiselinama i regulatornim peptidom transformirajućim čimbenikom rasta β eng. *transforming growth factor β* TGF- β 2), koji mogu smanjiti intenzitet upale sluznice crijeva (Krznarić Ž et al. 2010.).

Osobito je važno u svakom trenutku razlučiti simptome bolesti od nuspojava agresivnih lijekova. Danas se u medikamentnom liječenju IBD-a koriste primarno sulfasalazin, kortikosteroidi i imunosupresori te po potrebi drugi pomoćni i simptomatski lijekovi. No, inicijalna terapija kortikosteroidima u 20% pacijenta nema nikakvog učinka, a 36% postane ovisno o steroidima. Također, uz primjenu kortikosteroidne terapije veže se mnoštvo nuspojava, za dječju dob najznačajnije su poremećaj rasta te bolest kostiju (osteopenija, osteoporoza).

Učinkak imunosupresivnih lijekova je dugotrajan, no svega 40-60% pacijenata ostaje u remisiji bolesti te je početak njihova djelovanja odgođen.

Tablica 2. Mogućnosti liječenja upalne bolesti crijeva

Enteralna prehrana
Aminosalicilati (sulfasalazin, osalazin)
Kortikosteroidi
Imunosupresori (5-merkaptopurin, azatioprin, ciklosporin, metotreksat)
Biološka terapija (infliksimab, adalimumab, certolizumab)
Kirurško liječenje

Razvoj biološke terapije značajno je doprinio uspješnom liječenju IBD-a. Primjena u djece i adolescenata za sada daje obećavajuće rezultate s obzirom na to da je postotak djece s pozitivnim odgovorom na terapiju i s dugotrajnom remisijom bolesti izrazito visok. Kirurško liječenje indicirano je u slučaju žestokog ili nezaustavljivog rektalnog krvarenja, perforacije crijeva, maligne alteracije ili u svrhu rješavanja komplikacija (opstrukcije ili perforacije crijeva, apscesa, fistula) (Mardešić D et al. 2003., Mamula P et al. 2013.).

2. HIPOTEZA

Epidemiološki podatci iz svjetske literature pokazuju sve češću prvu pojavu upalne bolesti crijeva u mlađoj dobi, te promjenu u samoj prezentaciji tih bolesti, jer je incidencija CD nadišla incidenciju UC. Ovaj trend se očekuje i u Hrvatskoj.

3. CILJEVI RADA

Sukladno podacima o promjeni incidencije IBD-a u pedijatrijskoj populaciji, glavni cilj rada je utvrditi broj novootkrivene djece s IBD-om liječene u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, u razdoblju od 2011. do 2013. godine.

Specifični ciljevi rada su :

- 1) opisati demografske karakteristike novootkrivenih pacijenata;
- 2) pokazati zastupljenost CD u odnosu na UC;
- 3) opisati fenotipske karakteristike novootkrivenih pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti.

4. MATERIJALI I METODE

Podatci o bolesnicima dobiveni su retrospektivno, pregledom medicinske dokumentacije (dostupne u pisanom i elektroničkom obliku) pacijenata u dobi od 0 do 18 godina, hospitaliziranih zbog IBD-a u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2013. godine. Posebno su izdvojeni i analizirani podatci za novootkrivene bolesnike s dijagnozom upalne bolesti crijeva postavljenom prvi put u navedenom razdoblju. U istraživanje su uključeni pacijenti s bilo kojom formom upalne bolesti crijeva uključujući Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis te neinfektivni gastroenteritis i kolitis, nespecificiran (dijagnoze prema MKB-10 : K50, K51, K52.9). Kriteriji za postavljanje dijagnoze IBD-a uključivali su kliničke, biokemijske i radiološke pokazatelje bolesti, te endoskopski i histološki pregled probavnog trakta. Svi pacijenti podvrgnuti su kolonoskopiji sa ili bez ezafagogastroduodenoskopije te multiplim biopsijama sluznice crijeva. Svim pacijentima također je učinjena analiza stolice kako bi se izuzeli infektivni uzroci. CD definirana je prisustvom histološki potvrđene diskontinuirane kronične upale probavnog trakta ili histološkim nalazom granuloma u uzorku tkiva uzetog biopsijom, uz indikativni endoskopski nalaz za CD. UC definiran je kao prisutnost kontinuirane upale ograničene na kolon, s histološki tipičnom slikom kroničnog upalnog procesa ograničenog samo na sluznicu. IC definiran je histopatološkim promjenama na sluznici indikativnim za kronični IBD kolitis, no bez tipične slike bilo za CD ili UC.

Svi prikupljeni podatci o novootkrivenim pacijentima s IBD-om uneseni su u jedinstvenu tablicu podataka koristeći inicijale pacijenta i datum rođenja kao identifikacijsku oznaku. Najprije su prikupljeni podatci o spolu pacijenata, dobi u trenutku postavljanja dijagnoze, tjelesnoj težini, tjelesnoj visini, te mogućem gubitku na težini u doba postavljanja dijagnoze. Iz dobivenih podataka o tjelesnoj težini i tjelesnoj visini pacijenata izračunat je indeks tjelesne mase (BMI, prema eng. *body mass index*) i BMI percentile u doba postavljanja

dijagnoze koristeći CDC standardne krivulje (CDC – *Centers for disease control and prevention*) (*sex-specific BMI-for-age growth chart*, www.cdc.gov). Vezano uz bolest u trenutku postavljanja dijagnoze prikupljeni su sljedeći podatci: vodeći simptom bolesti, prisutnost ostalih simptoma bolesti, vrijednosti upalnih parametara u trenutku postavljanja dijagnoze (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, fibrinogen), prisutnost EIM bolesti, proširenost bolesti, te indeks aktivnosti bolesti u doba postavljanja dijagnoze. Također je bilježen i broj kasnijih relapsa bolesti.

Pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) i *Pediatric Chron disease activity index* (PCDAI) multivariabilne su mjere aktivnosti UC i CD u pedijatrijskoj populaciji. Ovisno o njihovoj vrijednosti pri postavljanju dijagnoze bolesti, pacijente s UC smo podijelili na one s blagom, srednjom ili jakom aktivnošću bolesti, dok smo pacijente s CD podijelili na one s neaktivnom, blago aktivnom, umjereno teškom i teškom bolesti. Primjeri upitnika na temelju kojih je su utvrđeni PUCAI i PCDAI nalaze se u prilogu rada.

Dobiveni podatci obrađeni su metodom deskriptivne statistike i χ^2 „Fisher exact“ testom (Altman DG 1991.). Kao razina značajnosti određena je vrijednost $p < 0,05$.

5. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2013. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu liječeno je ukupno 86 djece zbog upalne bolesti crijeva. Od toga je bilo 39 novootkrivenih pacijenata u kojih je dijagnoza upalne bolesti crijeva postavljena prvi put i koji su dalje analizirani : 13 pacijenata s ulceroznim kolitisom, 25 s Crohnovom bolesti, te 1 pacijent s dijagnozom nespecificiranog, neinfektivnog gastroenteritisa i kolitisa.

5.1 Demografske osobitosti ispitanika

Demografske osobitosti pacijenata prikazane su u Tablici 3.

Ukupno 39 pedijatrijskih pacijenta, u dobi do 18 godina, uključeno je u istraživanje; 17 djevojčica i 22 dječaka. U skupini pacijenta s dijagnozom UC (n=13) bila je podjednaka zastupljenost dječaka i djevojčica za razliku od skupine pacijenata s dijagnozom CD (n=25; ♂:♀=3:2). Jedna pacijentica imala je konačnu dijagnozu nespecificiranog kolitisa (IC).

Svi pacijenti razvrstani su u 3 dobne skupine : od 0 do 5 godina, od 6 do 11 godina i od 12 do 18 godina. U najmlađoj dobnoj skupini jednaka je zastupljenost UC i CD. Najviše novootkrivenih pacijenata s IBD-om je u dobnoj skupini od 12 do 18 godina, s jasnom dominacijom CD nad UC. U skupini od 6 do 11 godina potpuno dominira CD. Raspon dobi bolesnika bio je od 3 do 18 godina, a 50% novootkrivenih pacijenta starije je od 13 godina (medijan dobi). Najveći broj bolesnika je bio u dobi od 16 godina u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti (mod dobi).

Iz dobivenih podataka o tjelesnoj težini, tjelesnoj visini i dobi pacijenata izračunati su indeks tjelesne mase (BMI; eng. *body mass index*) i BMI percentile u doba postavljanja dijagnoze bolesti. Većina djece (33/39) bila je primjereno uhranjena, dok je relativno mali broj pothranjene djece (3/39) u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti, svi sa dijagnozom CD. Visok BMI odnosno prekomjerna tjelesna težina ili pretilost (BMI između 85. i 95. percentile tj. >95. percentile) nađena je u 3/39 pacijenta. U 2 pacijenta pozitivna je obiteljska anamneza IBD-a (UC 0/13; CD 2/25), dok je u preostalih 37 pacijenata negativna.

Tablica 3. Demografske osobitosti 39 djece s novootkrivenom upalnom bolešću crijeva hospitalizirane na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. god. do 31. prosinca 2013. god.

		Ulcerozni kolitis	Crohnova bolest
Ukupan broj djece		13	25
Spol	dječaci	7	15
	djevojčice	6	10
Dob	0 do 5 godina	2	2
	6 do 11 godina	0	8
	12 do 18 godina	11	15
BMI* (percentile)	<5 percentile	0	3
	5-85 percentila	13	20
	>85 percentile	1	2

*BMI - eng. *body mass index*

5.2 Kliničke i laboratorijske osobitosti

Kliničke osobitosti pacijenata prikazane su u Tablici 4.

Kao najčešći vodeći simptom IBD-a u djece ističu se proljevaste stolice bez primjesa, proljevaste stolice s primjesama krvi i sluzi (u ili na stolici), hematohezija, te bolovi u abdomenu. Proljevaste stolice sa ili bez primjesa krvi odnosno sluzi bile su vodeći simptom bolesti u najvećem broju novootkrivenih pacijenata, podjednako kod UC i CD. Hematohezija, definirana kao obilna količina svježe krvi u stolici, zabilježena je u 6 pacijenata s dijagnozom IBD-a, u svim slučajevima kao vodeći simptom bolesti, s jasnom dominacijom pri dijagnozi UC (UC vs CD; $\chi^2=7,639$ p=0,0057). Bolovi u abdomenu pojavljuju se kao simptom IBD-a u ukupno 27/39 pacijenata, te su najčešće grčevitog karaktera, većinom locirani u donjem dijelu abdomena i paraumbilikalno, rjeđe u epigastriju. Najčešće se javljaju neposredno prije defekacije, pri čemu je sama defekacija praćena bolnim grčevima koji nakon pražnjenja popuštaju. Bolovi u abdomenu kao vodeći simptom bolesti signifikatno su češći kod CD (UC vs CD; $\chi^2=5,269$ p=0,0217). Unutar skupine djece s dijagnozom CD, u pojedinačnim slučajevima, kao vodeći simptom bolesti pojavljuju se febrilitet (do 38,8°C), umor i pospanost, bol iza prsne kosti prilikom gutanja, opstipacija praćena oskudnim stolicama s primjesama krvi i sluzi, te perianalna fistula praćena perigenitalnom boli.

Od ostalih simptoma bolesti navode se slabiji apetit, umor, bljedilo, mučnina, slabost, dispneja, povraćanje, subfebrilitet i afte u usnoj šupljini. Sideropenična anemija kao i simptomi koji ju prate (umor, bljedilo, slabost) zabilježeni su češće u slučaju CD nego UC.

Gubitak na težini, kao česta manifestacija IBD-a u dječjoj dobi, zabilježen je u 16 pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti (UC 6/13 ; CD 10/25; UC vs CD NS). Gubitak <5% tjelesne težine zabilježen je u 6 pacijenata (UC 3/13; CD 3/25), gubitak 5-10% tjelesne težine zabilježen je u 7 pacijenata (UC 2/13; CD 5/25), dok je gubitak >10% tjelesne težine zabilježen u 3 pacijenata (UC 1/13; CD 2/25).

Tablica 4. Kliničke osobitosti djece s novootkrivenom upalnom bolešću crijeva hospitalizirane na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2013.god.

		Ulcerozni kolitis (N=13)		Crohnova bolest (N=25)	
		Vodeći simptom	Jedan od simptoma bolesti	Vodeći simptom	Jedan od simptoma bolesti
Simptom	Proljevaste stolice bez primjesa krvi ili sluzi	3*	3	6*	10
	Proljevaste stolice s primjesama krvi ili sluzi	6*	6	6*	8
	Hematohezija	5	5	1	1
	Bolovi u abdomenu	0	11	8	16

Hematohezija kao vodeći simptom: UC vs CD; $\chi^2=7,639$ p=0,0057

Bolovi u abdomenu kao vodeći simptom: UC vs CD; $\chi^2=5,269$ p=0,0217

*Za ove parametre usporedba UC vs CD NS

Laboratorijske osobitosti pacijenata prikazane su u Tablici 5.

Povišene vrijednosti upalnih parametara (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, fibrinogen) u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti zabilježene su u mnogih, ali ne svih novootkrivenih bolesnika s CD i UC.

Ekstraintestinalne manifestacije bolesti u doba postavljanja dijagnoze IBD-a zabilježene su rijetko, u svega 5 pacijenata (UC 2/13 ; CD 3/25). U slučaju UC EIM bolesti bile su: juvenilna spodiloartropatija i bolovi u koljenima. U slučaju CD EIM bolesti bile su: juvenilna spondiloartropatija, iridociklitis i nodozni eritem, te bolovi u koljenima i nodozni eritem.

Tablica 5. Laboratorijske osobitosti djece s novootkrivenom upalnom bolešću crijeva hospitalizirane na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. god. do 31. prosinca 2013.god.

	Ulcerozni kolitis (N=13)	Crohnova bolest (N=25)
ubrzana SE (≥ 20 mm/h)	7	15
povišen CRP ($> 2,8$ mg/L)	6	18
povišen fibrinogen* ($> 4,0$ g/L – 2-10 godina ; $> 3,5$ g/L – 10 godina i više)	5	18

*UC vs CD; $\chi^2=4,027$ p=0,0448

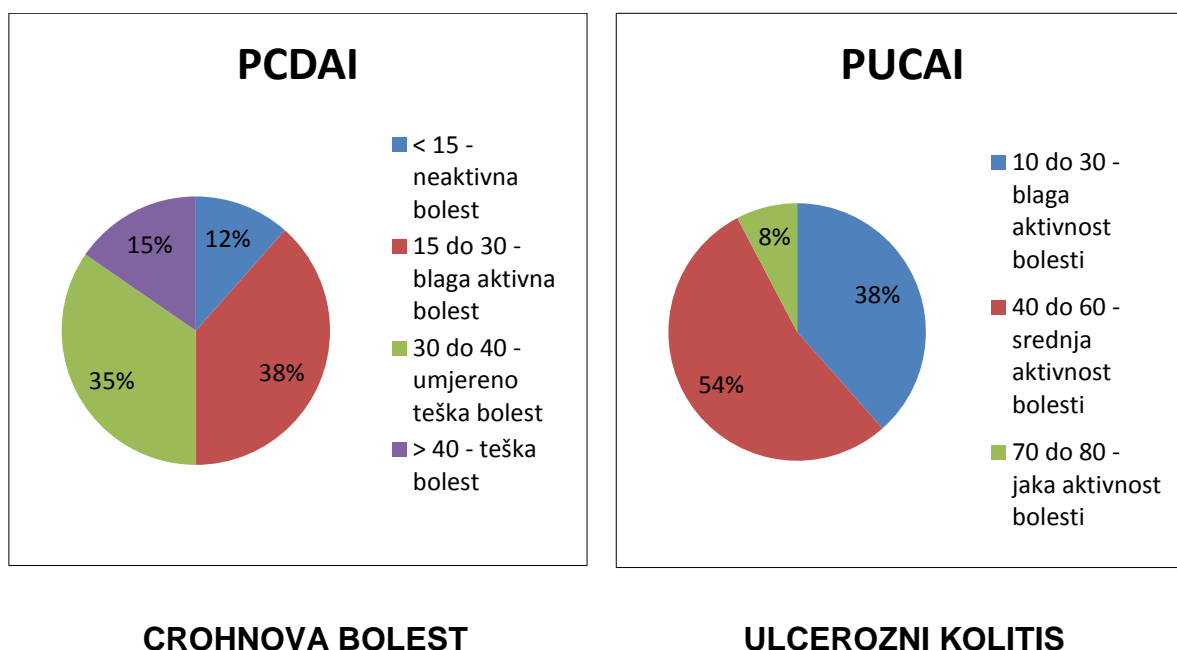
5.3 Proširenost bolesti

U pacijenata s novodijagnosticiranim UC (13/39) najčešća prezentacija bolesti je kolitis tj. bolest ograničena na određeni segment debelog crijeva (6/13). Pankolitis je dokazan u 3/13 pacijenata, ileokolitis u 2/13 pacijenta, a izolirano proktitis također u 2/13 pacijenta. S druge strane, u pacijenata s novootkrivenom CD (25/39) najčešće je bolest bila ograničena na terminalni ileum (*ileitis terminalis*). Zahvaćenost terminalnog ileuma i kolona bolešću potvrđena je u 6/25 pacijenata, zahvaćenost izolirano kolona (kolitis) u 7/25 pacijenata, dok je ekstenzija bolesti na područje terminalnog ileuma, kolona i ezofagusa dokazana u jednog pacijenta. U jednom slučaju *ileitis terminalis* praćen je analnom fistulom kao komplikacijom bolesti.

Relapsi bolesti, tj. povrat simptoma bolesti, pogoršanje endoskopskog nalaza ili povišenje upalnih parametara podjednako se često javljaju kod CD i kod UC. 11/25 pacijenata s dijagnozom CD imalo je 1 do 2 relapsa bolesti unutar prve godine od postavljanja dijagnoze, dok su u jednog pacijenta zabilježena 3

relapsa bolesti. U 5/13 pacijenata s novodijagnosticiranim UC zabilježena su 1 do 2 relapsa bolesti unutar prve godine, a u 2/13 pacijenata 3 ili više relapsa bolesti.

Indeksi aktivnosti bolesti u pacijenta (PUCAI i PCDAI) u vrijeme postavljanja dijagnoze IBD-a, govore da se u novodijagnosticiranih pacijenata s UC najčešće radi o srednjoj aktivnosti bolesti (PUCAI 40-60), dok se u novodijagnosticiranih pacijenata s CD najčešće radi o blago aktivnoj (PCDAI 15-30) do umjereno teškoj (PCDAI 30- 40) bolesti (Slika 1).



Slika 1. * PCDAI i ** PUCAI u novootkrivenih pacijenata s upalnom bolešću crijeva u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti

* PCDAI – *pediatric Crohn disease activity index (indeks aktivnosti Crohnove bolesti u pedijatrijskoj dobi)*

** PUCAI – *pediatric ulcerative colitis activity index (indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskoj dobi)*

6. RASPRAVA

Ovim istraživanjem utvrđen je broj novootkrivene djece s UC i CD liječene u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, u razdoblju od 2011. do 2013. godine, kao i njihove osobitosti u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti. U navedenom trogodišnjem razdoblju novootkrivenih pedijatrijskih pacijenata s IBD-om bilo je ukupno 39, prosječno 13 novootkrivenih pacijenata godišnje, s jasnom dominacijom CD (n=25) nad UC (n=13). Istraživanje provedeno 2002. godine u SAD-u u 6 pedijatrijskih centara na ukupno 1370 pacijenata pokazalo je sličnu, značajno veću učestalost CD u pedijatrijskoj dobi: CD 52%; UC 29%; IC 13% (Heyman MB et al. 2005.). Tokom 10-godišnjeg istraživanja pedijatrijske populacije provedenog u Shanghai-u, zabilježena su 153 novootkrivena pacijenta (u dobi od 0 do 18 godina) s IBD-om s neznatnom dominacijom CD (n=82) nad UC (n=71) (Wang XQ et al. 2013.). U razdoblju od 2002. do 2010. godine na području sjeveroistočne Slovenije zabilježeno je 107 novootkrivenih slučajeva IBD-a u djece sa srednjom godišnjom incidencijom od 7,6/100 000 djece, i značajnim porastom incidencije u navedenom razdoblju (5,7/100000 2002. godine prema 8,9/100000 2010.godine) (Urlep D et al. 2014.).

Među našim pacijentima nešto je veća zastupljenost dječaka u odnosu na djevojčice unutar skupine novootkrivenih pacijenata s IBD-om (♂:♀=22:17), što je više izraženo u skupini bolesnika s CD (♂:♀=15:10), dok kod UC nema značajne razlike. Ovo je opažanje sukladno podacima o pedijatrijskim pacijentima iz SAD-a koji govore o podjednako zastupljenosti IBD-a i u dječaka i u djevojčica (54% dječaci; 46% djevojčice), pri čemu je u slučaju CD prevalencija manja u djevojčica nego li u dječaka, dok kod UC nema razlike (Kappelman MD et al. 2014.).

U ovom je istraživanju 50% novootkrivenih pacijenata s IBD-om starije od 13 godina, a najčešća je dob u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti 16 godina starosti. U mlađim dobnim skupinama uočena je veća zastupljenost CD nad

UC. Slično se nalazi u svjetskoj literaturi. Primjerice, prema nedavnom istraživanju u Italiji 50% novootkrivenih pedijatrijskih bolesnika s IBD-om starije je od 12 godina. Međutim, u istom istraživanju utvrđena je općenito veća zastupljenost UC u odnosu na CD, a posebice u mlađim dobnim skupinama (<11 godina), dok CD dominira u djece starije od 12 godina (Aloi M et al. 2014.). Istraživanje provedeno 2003. godine u Wisconsin-u pokazuje najveću učestalost CD i UC u dobi od 15 godina starosti, s srednjom dobi u trenutku dijagnoze od 12,5 godina. Također, 20% dijagnoza IBD-a postavljeno je u djece mlađe od 10 godina (Kugathasan S et al. 2003.). Analiza 1370 pedijatrijskih pacijenata s područja SAD-a pokazala je najveću pojavnost IBD-a u skupini djece od 6 do 12 godina starosti (47,7%), te u skupini djece od 13 do 17 godina starosti (36,9%) (Heyman MB et al. 2005.).

Gubitak na težini i nizak BMI uobičajene su karakteristike djece s IBD-om, više kod bolesnika s CD nego s UC. Unatoč tom podatku, većina bolesnika iz ovog istraživanja bila je primjereno uhranjena (33/39), a 2/25 bolesnika s dijagnozom CD bilo je pretilo. Relativno mali broj pothranjene djece u doba postavljanja dijagnoze bolesti (3/39) indirektan je pokazatelj ranog prepoznavanja oboljelih u ovom uzorku ispitanika. Naime, iako je čak 16/39 pacijenata incijalno mršavilo, dijagnoza je utvrđena prije nego se bolest jako razvila i dovela do pothranjenosti. Nažalost, nema u dostupnoj dokumentaciji oboljele djece podataka na temelju kojih možemo zaključiti o vremenu proteklom od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze. Podatci iz Sjeverne Amerike pokazuju kako 68% sve djece s novootkrivenom IBD ima BMI unutar normalnih razmjera, a nizak BMI češći je u djece s CD. No, zbog značajnog porasta BMI-a kod djece Sjeverne Amerike sve je više djece s IBD-om pretilo ili prekomjerne težine (10% za CD i 20-30% za UC) (Kugathasan S et al. 2007.). Prijašnje studije također pokazuju kako je zaostatak u rastu više zastupljen kod djece s CD nego kod djece s UC (Bincy PA et al. 2012.).

Ranija istraživanja govore o većoj prevalenciji pozitivne obiteljske anamneze IBD-a u mlađe novodijagnosticirane djece (Kugathasan S et al. 2003.), no ovim istraživanjem pozitivna obiteljska anamneza IBD-a ustanovljena je u svega 2 pacijenata.

Kao najčešći simptomi IBD-a u prijašnjim se istraživanjima navode proljev, krv u stolici, te abdominalna bol, i to u više u 60% novootkrivenih pacijenta (Wang XQ et al. 2013.). Isti simptomi navedeni su kao najčešći razlog za kolonoskopiju u pacijenata mlađih od 14 godina (Pingguang L et al. 2014.). Navodi se i veća zastupljenost abdominalne boli kao vodećeg simptoma bolesti u pacijenata s CD, te rektalnog krvarenja u pacijenata s UC (Kugathasan S et al. 2003.). Ovo istraživanje pokazalo je slične rezultate. Proljevaste stolice sa ili bez primjese krvi odnosno sluzi, te abdominalna bol bili su podjednako česti kod pacijenta s UC i CD, no abdominalna bol kao izolirani vodeći simptom bolesti bila je značajno češća u slučaju CD. S druge strane, hematohezija definirana kao obilna količina svježe krvi u stolici zabilježena je gotovo isključivo kod djece s UC (UC vs CD; $p = 0,0057$). Općenito valja istaknuti da je u ispitivanom uzorku veliko preklapanje simptoma u slučaju UC i CD, te se ne može na temelju kliničke slike zaključiti o kojoj se formi IBD-a radi. Ipak, na osnovu ove analize podataka hematohezija kao izolirani i vodeći simptom sugerira da se radi o UC, a ako je vodeći simptom bol u abdomenu veća je vjerojatnost da se radi o CD. Ekstraintestinalne manifestacije IBD-a zabilježene su u svega 5 pacijenata, sukladno prijašnjim istraživanjima koja govore o vrlo rijetkoj pojavi EIM u doba postavljanja dijagnoze bolesti (Kugathasan S et al. 2003.). Povišene vrijednosti upalnih parametara (SE, CRP, fibrinogen) u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti zabilježene su podjednako kod CD i kod UC. U pacijenata su najčešće sva tri mjerena upalna parametra bila iznad normalnih vrijednosti. Muticentrična analiza iz Shanghai-a upućuje na puno veći broj pacijenata s CD u odnosu na pacijente s UC, koji u trenutku postavljanja dijagnoze imaju ubzanu SE i povišen CRP (Wang XQ et al. 2013.). Nekoliko studija provedenih na području Kanade, Sjeverne Amerike, te Europe analizira proširenost bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Retrospektivna analiza pacijenata s CD iz Kanade, govori o većoj učestalosti bolesti ileokolona i gornjeg gastrointestinalnog trakta u pacijenata mlađih od 17 godina, te naglašava povišen rizik za panenteričnu bolest u mlađe djece (Israeli E et al. 2014.). Dvogodišnje istraživanje pedijatrijske populacije provedeno u Winsconsinu pokazuje da je u slučaju CD najčešće bolest ograničena na

područje kolona (32%), ileuma (25%) ili je zahvaćeno cijelo područje ileokolona (29%). U slučaju UC najčešća prezentacija bolesti je pankolitis (90%) (Kugathasan S et al. 2003.). U tijeku je prospektivna studija „EUROKIDS“ sa ciljem stvaranja registra novootkrivene djece oboljele od IBD-a. Analiza podataka za petogodišnje razdoblje (od 2005. do 2010. godine) obuhvatila je podatke za 17 Europskih zemalja i Izrael. U pacijenata s CD najčešće je bolest zahvaćala područje ileokolona (53%) ili izolirano kolon (27%) (De Bie C et al. 2013.), a u pacijenata s UC kao najčešća klinička prezentacija bolesti pokazao se pankolitis (77%) (Levine A et al. 2013.). Studija provedena u Škotskoj pokazala je gotovo iste rezultate za pacijente s CD, naglasivši puno veću proširenost bolesti crijeva u pedijatrijskoj IBD u odnosu na odrasle pacijente (Van Limbergen J et al. 2008.). U ovom istraživanju, u slučaju CD, bolest je najčešće bila ograničena na terminalni ileum kod postavljenja dijagnoze (11/25), nakon toga na ileokolon ili izolirano kolon. U slučaju UC pankolitis je postojao u svega 3/13 pacijenata, suprotno prijašnjim istraživanjima koja govore o pankolitisu kao najčešćoj manifestaciji UC u mlađoj dobi, a bolest je u najvećeg broja pacijenata bila ograničena na različito dugačak segment debelog crijeva (kolitis).

Analiza indeksa aktivnosti bolesti, pokazuje kako i u slučaju CD i u slučaju UC pacijenti u vrijeme postavljanja dijagnoze IBD-a imaju blagi do umjereno teški oblik bolesti, dok je relativno mali broj pacijenata s teškom bolešću. S druge strane, 10-godišnje istraživanje novodijagnosticiranih pedijatrijskih pacijenata iz Shanghai-a govori o značajno većem broju bolesnika koji u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti imaju ozbiljnu ili tešku bolest (Wang XQ et al. 2013.). Ovo indirektno govori o alertnosti liječnika i osjetljivosti na prepoznavanje simptoma bolesti i pravodobno postavljanje sumnje na dijagnozu IBD-a u našoj sredini.

7. ZAKLJUČCI

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 39 novootkrivene djece s IBD-om liječene u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, u razdoblju od 2011. do 2013. godine, tj. 13 novih bolesnika na godinu dana. Analiza podataka pokazuje da je gotovo dva puta više djece s novootkrivenom CD nego s UC i veća je zastupljenost IBD-a u dječaka nego li u djevojčica, posebice u slučaju CD. Najviše novodijagnosticiranih pacijenata s IBD-om je u dobi od 12 do 18 godina, pri čemu je najčešća dob u kojoj je po prvi put postavljena dijagnoza IBD-a 16 godina. Ovi su podatci sukladni rezultatima istraživanja iz Europe i svijeta. Većina djece bila je primjereno uhranjena i s relativno niskim indeksom aktivnosti bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze, što govori u prilog ranom otkrivanju bolesti. Kao najčešći vodeći simptomi bolesti ističu se proljevaste stolice s ili bez primjesa krvi, abdominalna bol dominantno kod pacijenata s CD te hematohezija dominantno kod pacijenata s UC. Gubitak na težini zabilježen je u 16/39 pacijenata, bez znatne razlike CD od UC. Povišene vrijednosti upalnih parametara u trenutku postavljanja dijagnoze nalaze se podjednako i u pacijenata s CD i s UC, a u većine su pacijenta povišena sva tri bilježena parametra upale. Ekstraintestinalne manifestacije bolesti rijetke su u vrijeme postavljanja dijagnoze IBD-a. U pacijenata s novodijagnosticiranim UC najčešća prezentacija bolesti je kolitis, dok je u pacijenata s CD najčešće zahvaćen samo terminalni ileum. Sudeći prema indeksima aktivnosti bolesti, najčešće se pacijenti prezentiraju blagom do srednjom aktivnošću bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze IBD-a.

8. ZAHVALE

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Duški Tješić-Drinković koja mi je omogućila izradu ovog diplomskog rada, pomogla svojim savjetima i uvijek imala strpljenja i vremena za moje brojne upite i nedoumice. Također, zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji, posebice mami, koja me uvijek podržavala i upućivala na pravi put.

Posebnu zahvalnost iskazujem mom dragom Robertu, koji je uvijek bio tu, uz mene, bez obzira da li se radilo o teškim ili sretnim trenucima, poticao me i bodrio da uvijek ustanem i nikad ne odustanem.

Veliko hvala svima!

9. LITERATURA

1. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB (2012), Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* ;46(7):581-9
2. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, Romano C, Lombardi G, Miele E, Alvisi P, Diaferia P, Baldi M, Romagnoli V, Gasparetto M, Di Paola M, Muraca M, Pellegrino S, Cucchiara S, Martellosi S (2014), Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* ;20(4):597-605
3. Burisch J (2014), Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J.* ;61(1)
4. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA (2012), Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* ; 18(41): 5862–5869
5. De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC (2013), Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* ;19(2):378-85
6. Dubinsky M (2008), Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* ;14(3):413-20.
7. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB (2005), Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* ;146(1):35-40
8. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, Bernstein CN (2014), Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* ;12(1):72-79
9. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF (2013), Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci.* ;58(2):519-25
10. Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Čuković-Čavka S, Mijandrušić Sinčić B, Banić M, Borzan V, Šimunić M, Peršić M, Štimac D,

- Vucelić B (2010), Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnoj bolesti. Liječ Vjesn; 132
11. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Crandall W, Wyllie R, Hyams J (2007), Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr.* ;151(5):523-7
 12. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W Jr, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG (2003), Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* ;143(4):525-31
 13. Levine A, De Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, Escher JC (2013), Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* ;19(2):370-7
 14. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, Vegh Z, Golovics PA, Mester G, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos PL (2013), Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol.* ;19(14):2217-26
 15. Pinguang L, Fang G, Liru Hong, Yuli S, Minrui L, Huiling W, Bihui Z, Minhu C, Yi C, Shenghong Z (2014), Pediatric Colonoscopy in South China: A 12-Year Experience in a Tertiary Center. *PLoS One.*; 9(4)
 16. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R (2014), Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* ;58(3):325-32
 17. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC (2008), Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* ;135(4):1114-22
 18. Wang XQ1, Zhang Y, Xu CD, Jiang LR, Huang Y, Du HM, Wang XJ (2013), Inflammatory bowel disease in Chinese children: a multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis.* ;19(2):423-8

19. Altman DG (1991) Practical statistics for medical research, London, Chapman & Hall
20. Mardešić D i suradnici (2003) Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga
21. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN (2013) Pediatric Inflammatory Bowel Disease, New York, Springer
22. www.cdc.gov ; sex-specific BMI-for-age growth chart; 8. svibnja 2014.god.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime	Lorena Klasić
Adresa	Ivanićgradska 60, Zagreb
E-mail	lorena_klasic@hotmail.com
Datum rođenja	28. srpnja 1989. god.
Mjesto rođenja	Zagreb, Hrvatska

Obrazovanje

1996. – 2004.	osnovna škola „Zaprude“, Zagreb
2004. – 2008.	V. gimnazija, Zagreb
2008. – 2014.	Medicinski fakultet u Zagrebu, Zagreb

Strani jezici

Engleski jezik - aktivno u govoru i pismu
Njemački jezik - aktivno u govoru i pismu

Znanja i vještine

osnove rada na računalu- MS Office paket
latinoamerički i standardni plesovi

11. PRILOG

PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index)

SIMPTOM	BODOVI
1. Bolovi u trbuhu	
Bez bolova	0
Bolovi koji se mogu tolerirati	5
Bolovi koji se ne mogu tolerirati	10
2. Rektalno krvarenje	
Nema krvarenja	0
Mala količina krvarenja, u <50% stolica	10
Mala količina krvarenja, u većini stolica	20
Veća količina krvarenja, u >50% stolica	30
3. Konzistencija stolice	
Formirana	0
Djelomično formirana	5
Neformirana	10
4. Broj stolica dnevno (24h)	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5. Noćne stolice	
Ne	0
Da	10
6. Razina aktivnosti	
Bez ograničenja	0
Povremeno ograničenje	5
Značajno smanjena aktivnost	10
ZBROJ PUCAI (0-85)	

Napomene:

- simptomi se odnose na posljednja 2 dana
- ako se simptomi brzo mijenjaju (npr. tijekom intenzivne parenteralne terapije) procjenjuju se posljednja 24 sata
- za pacijente koji se čiste za kolonoskopiju, simptomi se procjenjuju kroz 2 dana pred početak čišćenja
- veća količina krvarenja pretpostavlja veću količinu krvarenja u većini stolica
- nekoliko oskudnih stolica u kraćem vremenskom periodu se broje kao jedna stolica
- povremeno ograničenje aktivnosti pretpostavlja da je bio moguć odlazak u školu, ali je smanjena aktivnost (npr. ne igra se za vrijeme pauze)
- značajno smanjena aktivnost pretpostavlja nemogućnost odlaska u školu

ZNAČENJE:

10-30 blaga aktivnost bolesti
 40-60 srednja aktivnost bolesti
 70-80 jaka aktivnost bolesti

PCDAI (pediatric Crohn disease activity index)

SIMPTOM	BODOVI																				
ABDOMINALNE KOLIKE: bezbolan umjerena bolnost (ne utječe na aktivnost) izrazita bolnost	0 5 10																				
STOLICA -do 1 dnevno, normalne konzistencije, bez prmjesa krvi i sluzi -do 2 mekše s malo krvi ili 2-5 tekućih bez krvi -puno krvi, 6 ili više tekućih, noćni proljevi	0 5 10																				
OPĆE STANJE -dobro se osjeća, uobičajena aktivnost -povremene teškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti -učestala ograničenja uobičajenih aktivnost	0 5 10																				
HEMATOKRIT <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%;">Svi mlađi od 10 g</td> <td style="width: 25%;">Djevojčice 11-19g</td> <td style="width: 25%;">Dječaci 11-14g</td> <td style="width: 25%;">Dječaci 15-19</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>35</td> <td>>37</td> <td>>34</td> <td>>33</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>30-34</td> <td>32-36</td> <td>28-32</td> <td>29-33</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td><30</td> <td><32</td> <td><28</td> <td><29</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> </table>	Svi mlađi od 10 g	Djevojčice 11-19g	Dječaci 11-14g	Dječaci 15-19		>35	>37	>34	>33	0	30-34	32-36	28-32	29-33	5	<30	<32	<28	<29	10	0 5 10
Svi mlađi od 10 g	Djevojčice 11-19g	Dječaci 11-14g	Dječaci 15-19																		
>35	>37	>34	>33	0																	
30-34	32-36	28-32	29-33	5																	
<30	<32	<28	<29	10																	
SE <20 20-50 >50	0 5 10																				
ALBUMIN U SERUMU (g/l) >35 31-34 <31	0 5 10																				
VISINA KOD POSTAVLJANJA DG Manjak 1 centilnog razreda Manjak 1-2 centilna razreda Manjak više od 2 centilna razreda	0 5 10																				
VISINA TIJEKOM PRAĆENJA Do 1SD -1-2 SD Ispod -2 SD	0 5 10																				
TEŽINA Porast ili voljan gubitak na težini Nevoljan gubitak težine Gubitak na težini 10% i veći	0 5 10																				
PALPATORNI NALAZ ABDOMENA Bezbolan, bez rezistencija Bolan ili rezistencija bez bolnosti Bolan, defans, izrazita rezistencija	0 5 10																				
PERIREKTALNA BOLEST Nema je 1-2 bezbolne fistule, oskudna drenaža Aktivna fistula, drenaža, bolnost, apsces	0 5 10																				
EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE (tjel. temp >38.5 kroz tri dana tijekom proteklog tjedna, artritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum) Niti jedna Jedna 2 ili više	0 5 10																				

<15 neaktivna bolest

15-30 blaga aktivna bolest

30-40 umjereno teška bolest

>40 teška bolest