

Klinička obilježja i komplikacije upalnih bolesti crijeva kod djece u Klinici za pedijatriju KBC Osijek

Šola, Dino

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:039914>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Dino Šola

**KLINIČKA OBILJEŽJA I
KOMPLIKACIJE UPALNIH BOLESTI
CRIJEVA KOD DJECE U KLINICI ZA
PEDIJATRIJU KBC OSIJEK**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Dino Šola

**KLINIČKA OBILJEŽJA I
KOMPLIKACIJE UPALNIH BOLESTI
CRIJEVA KOD DJECE U KLINICI ZA
PEDIJATRIJU KBC OSIJEK**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Neposredni voditelj rada: Vlatka Konjik, dr. med.

Rad sadrži 51 list, 16 tablica i dvije slike.

Zahvale

Prije svega, želim izraziti veliku zahvalnost mentorici, prof. prim. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med., na prihvaćanju mentorstva, stručnom vodstvu, podršci i strpljenju tijekom procesa izrade ovog rada.

Iskreno zahvaljujem Vlatki Konjik, dr. med., na nesebičnoj pomoći i usmjeravanju tijekom ovog procesa, bez čije podrške i stručnosti, ovo ne bi bilo moguće. Hvala Vam što ste izdvojili svoje dragocjeno vrijeme i podijelili svoja znanja i iskustva sa mnom.

Zahvaljujem i dr. sc. Kristini Kralik na pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Neizmjernu zahvalnost dugujem svojoj obitelji, čija je podrška bila neizostavan dio mog akademskog obrazovanja. Hvala Vam na svakom Vašem odricanju kako bi moje studiranje bilo moguće, i hvala Vam što ste vjerovali u mene u svakom trenutku.

Posebno mjesto u zahvalama zaslužuju moji prijatelji, bez čije podrške, razumijevanja i motivacije, ovaj put ne bi bio isti.

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
1.1. Definicija i klasifikacija upalnih bolesti crijeva	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Etiologija i patofiziologija	2
1.3.1. Genetski čimbenici	3
1.3.2. Epigenetski čimbenici	3
1.3.3. Okolišni čimbenici	4
1.4. Klinička slika i komplikacije	5
1.4.1. Klinička slika i ekstraintestinalne manifestacije	5
1.4.2. Komplikacije upalnih bolesti crijeva.....	8
1.5. Dijagnostika.....	9
1.5.1. Laboratorijski testovi.....	10
1.5.2. Endoskopske metode i biopsija	10
1.5.3. Slikovne metode	11
1.6. Liječenje	11
1.6.1. Liječenje Crohnove bolesti.....	11
1.6.2. Liječenje ulceroznog kolitisa	12
2. CILJEVI.....	13
3. ISPITANICI I METODE	14
3.1. Ustroj studije.....	14
3.2. Ispitanici	14
3.3. Metode	14
3.4. Statističke metode.....	15
4. REZULTATI.....	16
5. RASPRAVA	31
6. ZAKLJUČCI.....	38
7. SAŽETAK.....	39
8. SUMMARY	40
9. LITERATURA.....	41
10. ŽIVOTOPIS	50

POPIS KRATICA

5-ASA – 5-aminosalicilna kiselina

CD – Crohnova bolest

CDED – isključiva dijeta za Crohnovu bolest (od engl. *Crohn's Disease Exclusive Diet*)

CRC – kolorektalni karcinom (od engl. *colorectal carcinoma*)

CRP – C reaktivni protein

EIM – ekstraintestinalne manifestacije

GWAS – cjelogenomska asocijacijska studija (od engl. *Genome Wide Association Study*)

IBD – upalne bolesti crijeva (od engl. *Inflammatory Bowel Diseases*)

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (od engl. *primary sclerosing cholangitis*)

SE – sedimentacija eritrocita

UC – ulcerozni kolitis

VEO-IBD – upalna bolest crijeva vrlo ranog početka (od engl. *Very Early Onset IBD*)

1. UVOD

1.1. Definicija i klasifikacija upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva (*UBC*, engl. *IBD*, *Inflammatory Bowel Diseases*) su kompleksne kronične remitentne bolesti koje u prvom redu zahvaćaju sluznicu probavnog sustava. Karakterizirane su razdobljima aktivne i mirne faze bolesti, tj. relapsom i remisijom. Na temelju endoskopskog i histološkog nalaza možemo ih klasificirati u tri podtipa: Crohnovu bolest (CD), ulcerozni kolitis (UC) i nedeterminirani kolitis (1). Karakteristike Crohnove bolesti su transmuralna upala stijenke crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usta do anusa, kao i perianalnu regiju. Endoskopski, nalazi se inflamirana sluznica s karakterističnim preskačućim lezijama (engl. *skip lesions*) te stenoze i fistule, dok histološka slika prikazuje zadebljanje submukoze i prisutnost granuloma (2). Ulcerozni kolitis ograničen je na kolon, a karakterizira ga površinska, ali kontinuirana, upala sluznice debelog crijeva od rektuma prema proksimalnom dijelu crijeva. Histološka slika prikazuje promjene u arhitekturi mukoze, kriptalne apscese, ulceracije i infiltraciju leukocita (3, 4). Nedeterminirani kolitis opisan je u 5 - 15 % pacijenata zbog nemogućnosti diferenciranja Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa na temelju učinjene obrade, tj. prisutnih elemenata obje bolesti prilikom postavljanja dijagnoze UBC-a. Ovaj se oblik može tijekom vremena diferencirati u jedan od prethodna dva navedena (5).

1.2. Epidemiologija

Globalna incidencija i prevalencija Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa znatno variraju, no unatrag nekoliko desetljeća incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva raste te one postaju veliki javnozdravstveni problem (6).

Incidencija UBC-a pokazuje dva vrhunca pojavljivanja – u mlađih odraslih osoba između 20. i 40. godine te u starijih osoba u šestom desetljeću života (7). Iako su upalne bolesti crijeva predominantno bolesti mlađe odrasle dobi, prema najnovijim podacima, bilježi se porast incidencije pedijatrijskog UBC-a, s češćim razvitkom teže kliničke slike i komplikacija u odnosu na adultnu populaciju (8, 9). Istraživanja pokazuju da se u 25 - 30 % slučajeva bolest prezentira prije navršene dvadesete godine života, s vrhom incidencije u adolescentskoj dobi (8). U pedijatrijskoj populaciji, UBC će se u 18 % pacijenata prezentirati prije 10. godine života, a u 4 % prije 5. godine života (10). U zapadnim zemljama, godišnja incidencija pedijatrijskog UBC-a iznosi 2,2 – 13,3/100 000 te 4,37/100 000 za UBC vrlo ranog početka (VEO-IBD, engl.

Very Early Onset IBD) (11). Na svjetskoj razini incidencija upalnih bolesti crijeva je 0,5 - 23/100 000 godišnje, a Crohnove bolesti 0,1 - 13,9/100 000 i ulceroznog kolitisa 0,3 - 15/100 000 (12).

Geografski čimbenici također igraju ulogu u epidemiologiji UBC-a. Incidencija je najviša u Skandinavskim zemljama – 23,1/100 000 godišnje, zatim u zapadnoj Europi npr. 17,4/100 000 godišnje u Škotskoj, a u Kanadi – 15,4/100 000 godišnje (13). Pretpostavlja se kako će do 2030. godine u Europi i SAD-u ukupno sedam milijuna ljudi bolovati od UBC-a, a prevalencija će prijeći trenutnih 0,3 % (14). Prema epidemiološkim podacima iz 2021. godine, u Ujedinjenom kraljevstvu incidencija upalnih bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji (<18 godina pri postavljanju dijagnoze) bila je 12/100 000 pacijenata, što je dvostruko povećanje naspram 2002. godine, kada je incidencija bila 6/100 000 (13). Također, incidencija je dramatično porasla u SAD-u od 2007. do 2016. godine s 33/100 000 na 77/100 000 godišnje (15).

Značajni su i demografski faktori koji utječu na tijek i pojavnost UBC-a, poput rase, etniciteta i nižeg socioekonomskog statusa. Učestalost UBC-a u pripadnika bijele rase veća je nego u Židova, dok je primijećena veća incidencija bolesti u Židova koji žive u Australiji i Kanadi, nego u Židova koji žive u Izraelu, što upućuje da okolišni faktori igraju veću ulogu nego genetički (16, 17). Do sada se smatralo kako razlike između spolova nisu značajno izražene. Istraživanja pokazuju da je incidencija Crohnove bolesti manja u djevojčica do dobi od 25 godina, potom se javlja predominacija u žena, dok je distribucija ulceroznog kolitisa do dobi od 45 godina jednaka u oba spola, a nakon 45 godina kolitis je češći u muškaraca (18).

U Republici Hrvatskoj, prema posljednjim podacima, incidencija UBC-a u pedijatrijskoj populaciji je 7,05/100 000 godišnje, od toga 2,63 za CD, 3,87 za UC te 0,55 za nedeterminirani UBC, što Hrvatsku svrstava u zemlje s visokom incidencijom UBC-a (19).

1.3. Etiologija i patofiziologija

Točan etiopatogenetski mehanizam nastanka upalnih bolesti crijeva još nije razjašnjen. Dosadašnje studije pokazale su multifaktorijalnu pozadinu bolesti - međusobnim djelovanjem čovjekova genoma, okolišnih čimbenika i crijevne mikrobiote dolazi do abnormalnog imunološkog odgovora na intestinalne mikroorganizme (7). Nedavne studije pokazuju sve veću ulogu epigenetskih okolišnih faktora u razvoju bolesti, dok se u pedijatrijskoj populaciji sve češće spominje pojam monogenetskog UBC-a (20, 21).

1.3.1. Genetski čimbenici

Najznačajniji čimbenik rizika u pedijatrijskoj populaciji upravo je pozitivna obiteljska anamneza. Procjenjuje se da 5 - 23 % oboljelih pacijenata ima srodnika prvog koljena oboljelog od UBC-a, dok je primijećena i sličnost u kliničkoj prezentaciji u obiteljima s više oboljelih (8, 22). Većina UBC-a u djetinjstvu je poligeneske prirode, a do sada je GWAS-om (engl. *Genome Wide Association Studies*) identificirano preko 200 genskih lokusa susceptibilnih za UBC (23). Mnogi geni povezani su s drugim autoimunim bolestima poput primarne imunodeficijencije, dijabetesa mellitusa tip 1 te ankilozirajućeg spondilitisa (24). U 10 - 15 % pacijenata bijele rase oboljelih od CD-a, uočena je mutacija s gubitkom funkcije na genu *NOD2/CARD15*, eksprimiranom u intestinalnim epitelnim i Panethovim stanicama, makrofazima i neutrofilima (8). Također, primijećeno je kako brojni geni koji kontroliraju autofagocitozu i narušavaju intestinalnu homeostazu, poput *ATG16L1 T300A*, potiču proliferaciju bakterija i njihovu penetraciju kroz intestinalni zid te aktivaciju Th1 i Th17 stanica (25).

U posljednje vrijeme intenzivno se istražuje monogenetski oblik bolesti, koji najčešće rezultira upalnom bolesti crijeva s vrlo ranim početkom (VEO-IBD), u pravilu prije 6. godine života i gotovo uvijek težom kliničkom slikom, koja je refraktorna na terapiju (9). Monogenetska stanja uzrokuju osjetljivost na UBC putem urođenih grešaka imunosti, kao što su disregulacija T-stanica, defektni antimikrobni odgovori u fagocitima i defekti epitela. Izolirano je više od 75 genskih varijanti koji su povezani s pojavnošću UBC-a (11, 21). Mutacijama posljedično dolazi do narušavanja imunosnog odgovora te funkcije epitelne barijere (11). Konsangvinitet, pozitivna obiteljska anamneza autoimunih i izoliranih monogenetskih bolesti dokazano utječu na veću incidenciju monogenetskog UBC-a (26, 27).

1.3.2. Epigenetski čimbenici

Epigenetski mehanizmi poput DNA metilacije, posttranslacijske modifikacije histona i nekodirajuće RNA utječu na biološki plasticitet i fenotip te predstavljaju moguću poveznicu okolišnih čimbenika s razvojem i progresijom bolesti, vremenom obolijevanja, odgovorom na terapiju i ektraintestinalnim simptomima (28, 29).

Najveći broj istraživanja naglasak stavlja na DNA metilaciju te su mnogi znanstvenici opisali prehrambene navike kao jedan od rizičnih faktora u patogenezi UBC-a. Prema istraživanju Silve i suradnika, deficijencija butirata je djelomično odgovorna za pojačanu kondenzaciju

kromatina i ekspresiju gena posredovanu histon-deacetilazom (25). Nadalje, Pan i suradnici još su 2018. prikazali utjecaj mikrobiote u regulaciji intestinalnog transkriptoma tijekom postnatalnog razvoja te odgovora te regije na mikrobiotu (30). Novije studije prepoznaju važnost hipometilacije ribosomalne protein kinaze S6 A2 (RPS6KA2), regulatora autofagije, kao dijagnostičkog markera UBC-a (25, 29). Nadalje, istraživanje provedeno od strane Rajamäki i suradnika pokazuje više razine hipermetilacije u oboljelih od UBC-vezanog CRC-a, nego u oboljelih od sporadičnog kolorektalnog karcinoma, gdje se također vidi utjecaj epigenetike (25).

Osim istraživanja usmjerenih na histonske modifikacije, poput acetilacije i metilacije, kao moguće indikatore interakcije između domaćina i mikrobioma, u novije se vrijeme naglasak stavlja na nekodirajuće RNA, s posebnim naglaskom na mikroRNA (miRNA). One su prepoznate kao potencijalni biomarker u praćenju aktivnosti bolesti, koje sudjeluju u diferencijaciji T stanica i Th17 imunskog odgovora te utječu na sastav mukozne barijere (25). Utvrđeno je da povišene razine miR-223 pozitivno koreliraju s aktivnošću bolesti kod obje grupe pacijenata, istaknutije kod CD-a, dok su cirkulirajuće razine miR-320a u snažnoj korelaciji s endoskopskom aktivnošću obje bolesti, što ga čini pogodnim biomarkerom za neinvazivno praćenje bolesti (31).

1.3.3. Okolišni čimbenici

Ekspozom, kako su zajednički nazvani vanjski, odnosno okolišni čimbenici, obuhvaćaju unutarnje čimbenike, poput intestinalnog mikrobioma ili infekcije te vanjske čimbenike, poput izloženosti karcinogenima, životnog stila te socioekonomskog statusa. Unatrag nekoliko godina, istraživanja ekspozoma dokazuju utjecaj razine vitamina D, fizičke aktivnosti, higijenske hipoteze i socioloških čimbenika na razvoj UBC-a (13). Nadalje, smatra se da tip poroda, rano korištenje antibiotika te dojenje direktno utječu na sastav mikrobioma (29).

Direktna izloženost vaginalnoj mikroflori ključna je za razvoj intestinalnog mikrobioma djeteta, dok mikrobiom djece rođene carskim rezom nalikuje na mikrobiom kože majke, a primijećen je i manji broj kolonija bakterija roda *Bacteroidaceae* (32). Nadalje, protektivni utjecaj dojenja ovisnog o trajanju i dozi, posebice se naglašava. Analizom majčinog mlijeka izolirane su miRNA, imunoglobulini i antimikrobni peptidi, dok u animalnim modelima period dojenja predstavlja ključni period epigenetskog razvoja intestinalnih matičnih stanica (29). Kohortne studije pokazuju kako djeca dojena 12 mjeseci iskazuju manji rizik obolijevanja od

CD-a, dok je prehrana majčinim mlijekom od tri do šest mjeseci povezana s manjom incidencijom UC-a (33).

Rana uporaba antibiotika smatra se rizičnim čimbenikom i u pedijatrijskoj i u odrasloj populaciji. Uočena je povećana incidencija UBC-a povezanog s korištenjem antibiotika u djece u Švedskoj, posebice ukoliko su antibiotici primjenjivani u mlađih od 18 (34, 35). Istraživanjem životinjskih modela zapažena je disfunkcija miRNA u T stanicama pri korištenju doksiciklina, metronidazola i izotretinoina (36). Prehrambene navike imaju ključnu ulogu u modulaciji mikrobioma i direktno utječu na intestinalnu barijeru. Brojna istraživanja povezuju rizik od UBC-a sa zapadnjačkim stilom prehrane, umjetnim zaslađivačima, emulgatorima i konzervansima, dok je primijećen protektivan utjecaj mediteranske dijeta i dijeta bogate vlaknima (29, 37). Smatra se da konzumacija polizasićenih masnih kiselina, poput omega-3 i omega-6, također utječu na rizik od UBC-a. Ostali navodi povezuju povećan rizik za UBC s apendicitisom, deficitom vitamina D i oralnim kontraceptivima (38).

Psihološki stres u kontekstu UBC-a predstavlja poremećaj odgovora mikrobioma na okolišne faktore. Istraživanja pokazuju kako subjektivna percepcija stresnog događaja ima veći utjecaj na relaps UBC-a nego objektivni broj ili težina stresnih događaja (38). Psihijatrijski poremećaji koji se češće vežu uz UBC su depresija i anksiozni poremećaj (39). Adolescenti oboljeli od UBC-a imaju veću prevalenciju simptoma anksioznosti i depresije, dok incidencija i ostalih mentalnih bolesti kod bolesnika s UBC-om raste (40). S obzirom na težinu dijagnoze, pojava psihijatrijskih simptoma ne iznenađuje, međutim podatci jednog od istraživanja pokazuju prisutnost simptoma anksioznog poremećaja i dvije godine prije pojave UBC-a (39). Zanimljivi podatci također pokazuju da akademski stres i stresni događaji u obitelji također pozitivno koreliraju s razvojem UBC-a (41, 42). Primijećeno je da stres utječe na povećani broj relapsa, dok je pogoršanje veće kod pacijenata s depresijom oboljelih od CD-a, nego kod pacijenata s depresijom oboljelih od UC-a (39).

1.4. Klinička slika i komplikacije

1.4.1. Klinička slika i ekstraintestinalne manifestacije

Za procjenu fenotipa bolesti prilikom postavljanja dijagnoze od 2011. koristi se Pariška klasifikacija i obuhvaća dob, lokalizaciju, težinu i prisustvo perianalne bolesti.

Prema literaturi, najčešći je fenotip CD-a ileokolonična bolest (L2), s češćom zahvaćenošću kolona u mlađe djece (L3), dok je kod adolescenata uobičajena lokalizirana bolest terminalnog ileuma (L1). U slučaju ulceroznog kolitisa, najčešća prezentacija ulceroznog kolitisa jest pankolitis (E4), dok je u 5 - 10 % pacijenata s ekstenzivnim kolitisom, rektum makroskopski pošteđen (26, 43). Za razliku od odrasle populacije, bolest kod djece ima progresivan tijek te nerijetko dolazi do pojave strikturirajućeg i penetrirajućeg oblika bolesti (43). Klinički simptomi kod djece mogu biti blaži i nespecifični, poput boli u truhu, ili specifičniji, poput učestalih proljeva, gubitka tjelesne mase i zaostajanja u razvoju (1). Simptome možemo podijeliti na opće: povišena tjelesna temperatura, letargija, gubitak tjelesne težine te na gastrointestinalne simptome: abdominalna bol, proljev i rektalno krvarenje, a mogu se javiti i konstipacija, mučnina i/ili povraćanje (1, 10, 27). Osim UBC-a, diferencijalna dijagnoza uključuje ostale gastroenterološke bolesti poput sindroma iritabilnog kolona, infektivnog ili alergijskog gastroenteritisa (7).

Klinička prezentacija Crohnove bolesti ovisi o lokalizaciji, trajanju i težini bolesti. Crohnova bolest češće se prezentira općim simptomima poput anoreksije, subfebriliteta, periumbilikalnih bolova i kronično-recidivirajućih proljeva. Kronični proljev najčešći je simptom u inicijalnoj prezentaciji te ga je ponekad teško razlikovati od infektivnog proljeva. Na dijagnozu Crohnove bolesti treba posumnjati ukoliko u periodu od šest tjedana ne dolazi do poboljšanja konzistencije stolice (44). Budući da Crohnova bolesti može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, nerijetko se viđaju afte usne šupljine te perianalna bolest (44 – 46).

Upravo zbog nespecifičnosti simptoma u pedijatrijskoj populaciji, bolest se nerijetko dijagnosticira s vremenskim odmakom, koje u 20 % djece može biti i preko godinu dana, što je jedan od uzroka kašnjenja u linearnom rastu (19, 46). Osim toga, u trenutku postavljanja dijagnoze CD-a, gotovo 20 % djece ima i ekstraintestinalne simptome bolesti, a 8 - 30 % razvilo je perianalni oblik bolesti (19).

S druge strane, većina djece s UC-om javlja se ranije sa simptomima proljeva i rektalnog krvarenja, bez sistemskih znakova. Trećina djece s jačom upalom, uz proljev s krvi ima i tenezme, noćne stolice, slabi apetit, anemiju i hipoalbuminemiju. Iako je bolest predominantno ograničena na kolon i kod pedijatrijskih pacijenata se u većini slučajeva prezentira kao pankolitis, podatci kohortne studije pokazuju značajnu učestalost simptoma gastritisa (69 %), ezofagitisa (50 %) i duodenitisa (23 %) (2, 47).

Ekstraintestinalne manifestacije pojavljuju se u obje bolesti i bitno narušavaju kvalitetu života. Istraživanja pokazuju kako će 5 - 50 % svih pacijenata s UBC-om razviti EIM, bilo prije ili nakon postavljanja dijagnoze. Prema istraživanjima, EIM će se u 26 % slučajeva javiti prije dijagnoze UBC-a, dok će se u ostalih 76 % slučajeva javiti nakon dijagnoze (48). EIM mogu korelirati s razinom upalne aktivnosti bolesti, ili se mogu javiti nevezano za relaps (49). Najčešće EIM vezane su uz muskuloskeletni i hepatobilijarni sustav, kožu i oči (48).

Muskuloskeletne manifestacije najčešće su i javljaju se u oko 40 % pacijenata. Artropatije su aksijalni ili periferni spondiloartritis, dok se periferni dijeli u dvije skupine. Pauciartikularni spondiloartritis koji asimetrično zahvaća šest ili manje, uglavnom većih zglobova, samoograničavajuć je te je vezan za aktivnost upale. Poliartikularni artritis je simetričan, zahvaća manje zglobove i nije vezan uz aktivnost upale pa se može javiti i prije postavljanja dijagnoze UBC-a (49). Aksijalne artropatije uglavnom se prezentiraju kao ankilozni spondilitis, koji se javlja u 5 - 10 % pacijenata ili sakroiliitis, koji se javlja u 25 % pacijenata. Poznato je da se aksijalne artropatije javljaju nevezano uz relapse bolesti, a češće se javljaju u dječaka, nego u djevojčica (49).

Kožne manifestacije bolesti viđaju se u oko 15 % oboljelih. Najčešće su afte usne šupljine, nodozni eritem i pyoderma gangrenosum. (49). Afte usne šupljine u pravilu se viđaju kod oboljelih od CD-a i vezane su uz aktivnost bolesti i relapse. Najčešće su to ulceracije sluznice, periodontitis te pyostomatitis vegetans. U pedijatrijskoj populaciji uočena je prevalencija od oko 7 - 23 % (48). Nodozni eritem viđa se uglavnom na ekstenzornim dijelovima donjih ekstremiteta, najčešće anteriornom dijelu tibije. Prevalencija kod oboljelih od CD-a iznosi 5 - 15 %, dok kod UC-a 2 - 10 %. Češće se viđaju kod djevojčica (48, 49). Pyoderma gangrenosum relativno je rijetka manifestacija koja podrazumijeva sterilnu dermolizu, događa se u 0,2 - 2 % oboljelih, a najčešće se viđa na ekstenzornim stranama nogu (49).

Hepatobilijarne komplikacije javljaju se u oko 50 % pacijenta oboljelih od UBC-a, a najčešće su to primarni sklerozirajući kolangitis (PSC), autoimuni ili granulomatozni hepatitis, autoimuni pankreatitis, kolestaza i kolelitijaza (49). Istraživanja pokazuju da 60 - 80 % pacijenata s PSC-om ima neki oblik UBC-a te je češći u oboljelih odraslih osoba, nego u pedijatrijskoj populaciji (48). Izračunata je prevalencija od oko 5 % u oboljelih od UC-a, a rizični faktori su apendektomija, muški spol, prezentacija pankolitisa i negativna anamneza konzumacije duhana (48). Najčešća prezentacija je kontinuirana upala i fibroza intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova s posljedičnom strikturom i dilatacijom te simptomima boli u

gornjem desnom kvadrantu, žuticom, svrbežom i gubitkom težine. Neovisan je o aktivnosti UBC-a, a progresijom bolesti dolazi do zatajenja jetre i povećanog rizika od kolangiokarcinoma (49, 50). Prevalencija hepatitisa i ostalih hepatobilijarnih manifestacija manja je od 1 %, te su potrebna daljnja istraživanja uzroka i posljedica (48).

Endokrinološke komplikacije uključuju zastoj u razvoju, zakašnjeni pubertet i poremećaj mineralizacije kostiju. Zastoj u razvoju jedna je od ozbiljnijih komplikacija UBC-a, znak je duljine trajanja bolesti, a prema podacima istraživanja incidencija prilikom dijagnoze je 15 - 40 % u oboljelih od CD-a, a 3 - 10 % u oboljelih od UC-a (51). Zakašnjeni pubertet karakteriziran je smanjenim volumenom testisa ili dojki, češći je u dječaka, s incidencijom od 11 % u bolesnika s Crohnovom bolesti, a 0 % bolesnika s ulceroznim kolitisom (52). Poremećaj mineralizacije kostiju viđa se u 14 - 42 % pacijenata, a etiologija je multifaktorijalna. Studije su pokazale da je jedan od faktora deficit vitamina D, koji se javlja u 57 - 62 % pedijatrijskih pacijenata i uzrokuje disbalans u pregradnji kostiju (49, 52).

Ostale rjeđe vancrijevne manifestacije UBC-a zahvaćaju oči, urinarni i kardiovaskularni sustav. Najčešća oftalmološka stanja uključuju episkleritis, skleritis i prednji uveitis (48). Urinarne manifestacije su nefrolitijaza, koja je najvjerojatnije posljedica ilealne malnutricije ili resekcije te slabe apsorpcije masti, što predisponira formiranju oksalatnih kamenaca i opstrukciji kanalnog sustava (49). Istraživanja također pokazuju povećan rizik tromboemolijskih incidenata u oboljelih od UBC-a, koji su nevezani za aktivnost bolesti, a smatra se da su posljedica kontinuirane upale što rezultira ubrzanom aterosklerozom (48, 49).

1.4.2. Komplikacije upalnih bolesti crijeva

Najbolja prevencija komplikacija dobra je kontrola bolesti i remisija.

Perianalna bolest najčešća je komplikacija i javlja se u 20 - 40 % oboljelih, s većom incidencijom u Azijata (54). Najblaži oblik su perianalni kožni nabori koji ne zahtijevaju kiruršku intervenciju te bolest ima stabilan tijek. Moguća je i pojava rekurentnih analnih fisura koje dobro odgovaraju na terapiju. Perianalni apsces zahtijeva kombinaciju kirurškog tretmana i antibiotika poput metronidazola i ciprofloksacina, kao prve linije liječenja (55). Fistulizirajući oblik bolesti spontano se povlači u 50 % slučajeva, dok kompleksne fistule zahtijevaju kiruršku seton drenažu. Prije početka liječenja, bitna je pravilna vizualizacija i klasifikacija fistule, a najboljom metodom smatra se magnetska rezonancija. Liječenje uključuje i biološku terapiju te noviju terapiju mezenhimalnim matičnim stanicama porijeklom iz masnog tkiva (55).

Stenoze crijeva javljaju se kao posljedica stvaranja fibroznog ožiljka na mjestu kronične upale, a česta je komplikacija CD-a. Preferirani oblik liječenja je medikamentozni, dok je za stenoze nevezane za fistule ili apscese, dostupna i endoskopska dilatacija (55). Operacijsko liječenje indicirano je u bolesnika sa simptomatskom stenozom ili ukoliko je uz stenozu prisutna fistula ili apsces, utoliko se prednost daje strikturoplastici nad resekcijom crijeva (55).

Dugoročno gledano, pacijenti oboljeli od ulceroznog kolitisa imaju povećan rizik od pojave kolorektalnog karcinoma, a čimbenicima rizika smatraju se dugotrajna bolest, kronično aktivna upala i prisutnost primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Savjetuje se kontrolna kolonoskopija svakih jednu do dvije godine ako bolest traje dulje od osam do deset godina (55, 56).

Toksični megakolon neobstruktivna je dilatacija kolona karakterizirana povećanjem mukozne permeabilnosti te pojavom sistemskih simptoma poput vrućice, leukocitoze, tahikardije, hipokalemije i hipoalbuminemije. Danas je rijetka komplikacija ulceroznog kolitisa, vjerojatno zbog ranog dijagnosticiranja i liječenja bolesti, a u pedijatrijskoj populaciji nije uobičajen. Nosi rizik od perforacije, gram-negativne sepsise i krvarenja, dok istraživanja pokazuju da iznenadni prekid terapije kortikosteroidima i aminosalicilatima igra ulogu u razvoju bolesti (47).

Striktura se javlja nakon dužeg trajanja bolesti, a najčešće su posljedica postinflamatorne fibrozacije. Najčešće se javljaju u distalnom kolonu i većinom su reverzibilne. U odraslih, striktura može biti i posljedica tumora. Primijećen je veći rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma kod oboljelih od UC-a, a metaanalize 116 studija pokazuju incidenciju od 2 % nakon 10 godina, 8 % nakon 20 godina, te 18 % nakon 30 godina od postavljanja dijagnoze. Čimbenici rizika su prezentacija pankolitisa, pozitivna obiteljska anamneza kolorektalnog karcinoma te primarni sklerozirajući kolangitis (47, 55).

1.5. Dijagnostika

Tijekom postavljanja dijagnoze i prilikom praćenja pacijenata koriste se dva indeksa, prilagođena pedijatrijskoj populaciji – PUCAI (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) za ulcerozni kolitis, i PCDAI za Crohnovu bolest (engl. *Pediatric Crohn Disease Activity Index*). Indeksi služe za procjenu aktivnosti bolesti: remisija, blaga, srednja ili teška bolest. PUCAI dobro korelira s endoskopskom remisijom, dok PCDAI ne vrijedi za procjenu trenutne aktivnosti te se on koristi više u znanstvene svrhe (19).

1.5.1. Laboratorijski testovi

Indikativni rezultati laboratorijskih testova kod pacijenata s UBC-om uključuju anemiju, trombocitozu, hipoalbuminemiju i povišene upalne parametre (1, 4, 10). Prema literaturnim navodima, osjetljivost i specifičnost anemije i povišene SE kao prediktora UBC-a iznose 83 % i 94 %, dok je specifičnost anemije i trombocitoze u djece 91 %, odnosno 80 % za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (10, 19).

Normalne razine C-reaktivnog proteina u serumu iznose oko 1 - 3 mg/L, dok se u blagoj i umjerenoj upali razine podižu od 50 do 100 mg/L unutar 4 - 6 sati. Istraživanja pokazuju medijan razine CRP-a pri dijagnozi od 40 mg/L u slučaju Crohnove bolesti, te 20 mg/L u slučaju ulceroznog kolitisa (57). Osim toga, razine SE također su povišene u obje bolesti. Holtman i suradnici izračunali su medijan SE od 17 mm/h u blagom UC-u te 39 mm/h u teškom UC-u. Iako je manje osjetljiva i specifična metoda, SE je uz CRP dobar pokazatelj razine upale (57). Nedavna istraživanja predlažu aktivnost fibrinogena kao potencijalni biomarker u upalnim bolestima crijeva. Istraživanje Chen XF. i suradnika pokazuje značajno povišene razine aktivnosti fibrinogena kod pacijenata u relapsu, u odnosu na one u remisiji, a vrijednosti pozitivno koreliraju s UCAI i CDAI (58).

Laboratorijski nalazi ne moraju uvijek biti patološki te su podatci pokazali da su u 10 - 20 % pacijenata s CD-om i gotovo 50 % pacijenata s UC-om nalazi uredni. Shodno tome, neizostavan faktor u dijagnozi UBC-a je fekalni kalprotektin (57).

Fekalni kalprotektin je derivat neutrofila, a njegove povišene koncentracije se u stanju upale mogu detektirati u stolici, plazmi, cerebrospinalnoj tekućini, urinu i sinoviji. U zdravih ljudi njegova koncentracija iznosi oko 34 ug/g, dok je u Crohnovoj bolesti u prosjeku 3200 ug/g, a kod ulceroznog kolitisa 1900 ug/g (57). Kalprotektin je odličan biomarker upalnih stanja te je specifičnost kod obje bolesti 98 %, no kako se može naći u većim koncentracijama i pri infektivnim stanjima, osjetljivost je niža, 88 % za UC i 67 % za CD (19, 57).

1.5.2. Endoskopske metode i biopsija

Prilikom prve endoskopije i neovisno o tipu bolesti na koji se sumnja, u pedijatrijskoj populaciji se osim kolonoskopije učini i gornja endoskopija. Kolonoskopija s intubacijom terminalnog ileuma nužna je za određivanje tipa bolesti, lokalizacije te raširenosti iste. Biopsija podrazumijeva uzimanje najmanje dva uzorka, s pet različitih lokacija koje trebaju obuhvaćati i zdravo i promijenjeno tkivo (59).

Tipičan endoskopski nalaz UC-a kontinuirana je upala koja se širi prema proksimalnom dijelu crijeva, edem, gubitak vaskulariteta, eritem, pseudopolipi, ulceracije i frijabilnost sluznice. U pedijatrijskoj populaciji, kod koje je prezentacija u 30 - 40 % slučajeva atipična, mogući je nalaz "*caecal patch*" – izolirano upalno područje, najčešće oko apendiksa; pošteđen rektum i upala terminalnog ileusa (*backwash ileitis*). Na patohistološkom nalazu detektiraju se kripte i kriptalni apscesi te neutrofilna infiltracija. Crohnova bolest obuhvaća većinu ovih karakteristika, uz specifičnu pojavu granuloma (u 40 - 60 % djece pri dijagnozi), aftoznih ulceracija, kaldrnaste sluznice i preskačućih lezija, između kojih se nalaze dijelovi zdrave sluznice (19, 59).

1.5.3. Slikovne metode

Iako su pasaža crijeva, ultrazvuk i kompjuterizirana tomografija korisne metode u dijagnozi abdominalne boli, opstrukcije i fistula, najnovija istraživanja prednost daju enterografiji magnetskom rezonancom (MR enterografija) kao metodi specifičnijoj u pedijatrijskoj populaciji, korisnu u klasifikaciji bolesti i identifikaciji potencijalnih komplikacija (60).

1.6. Liječenje

Cilj liječenja pacijenata s IBD-om jest uklanjanje simptoma, uvođenje i održavanje remisije, omogućavanje pravilnog rasta i poboljšavanja sveukupne kvalitete života. (19, 61).

1.6.1. Liječenje Crohnove bolesti

U luminalnom obliku Crohnove bolesti prva linija uvođenja u remisiju isključivo je enteralna prehrana kroz 6 - 8 tjedana (engl. *EEN, Exclusive Enteral Nutrition*). Podatci metaanalize pokazuju kako je remisija postignuta u oko 83 % pacijenata s CD-om, za razliku od 61 % kod primijene kortikosteroida. No, određeni broj pacijenata ne tolerira EEN, a mnoga istraživanja pokazuju slučajeve naglog povišenja koncentracije fekalnog kalprotektina 2 - 3 tjedna nakon ponovnog uvođenja krute hrane (61). U slučaju nemogućnosti provođenja EEN-a, kao terapija uvođenja u remisiju koriste se kortikosteroidi, najčešće prednizolon u dozi 1 mg/kg/dan tijekom deset tjedana. Treba imati na umu da je terapiju steroidima potrebno svesti na minimum, upravo jer se određeni dio djece javlja sa zaostalim rastom i zakašnjelim pubertetom (19, 61).

U djece s fistulizirajućim oblikom, težom kliničkom slikom i komplikacijama pri dijagnozi, kao inicijalna terapija, ali i održavanja remisije, koristi se biološka terapija. To su pretežno

protutijela usmjerena na TNF- α , a najpoznatiji lijek iz skupine je infliksimab. Najčešće su akutne nuspojave terapije anti-TNF blage infuzijske reakcije, s incidencijom od 15 %, a odgođene alergijske, koje se pojavljuju u 8 % pacijenata. Najozbiljnija komplikacija je pojava teške oportunističke infekcije te je prije odobravanja terapije nužan probir na tuberkulozu (19, 61).

U terapiji održavanja koriste se tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin), biološka terapija i metotreksat. Azatioprin je najčešće korišten tiopurin, a efektivnost u održavanju remisije pokazuje postotak pacijenata u remisiji tijekom prvih godinu dana od 23 % do 60 %. Prije samog početka terapije potrebna je genotipizacija TPMT (tiopurinmetiltransferaze) jer u slučaju inaktivnosti enzima dolazi do životnougrožavajuće mijelosupresije (61). Najčešća nuspojava je mijelosupresija u prvih nekoliko mjeseci korištenja tiopurina, a javlja se u 2 - 14 % bolesnika, a primijećena je i pojava idiosinkratskog pankreatitisa u 7 % bolesnika te prolazno povišenje jetrenih transaminaza (19). Kombinirana terapija imunomodulatora s infliksimabom pokazala se najboljom u liječenju fistulizirajućeg oblika bolesti (19).

1.6.2. Liječenje ulceroznog kolitisa

Inicijalna terapija blagog do umjerenog ulceroznog kolitisa su aminosalicilati (5-ASA). Studije u pedijatrijskoj populaciji pokazuju da će monoterapija mesalaminom u remisiju uvesti 35 - 55 % pacijenata (19). 5-ASA ima obnavljajući učinak na sluznicu, što je istraživanjima pokazano u 37 % pacijenata na oralnoj i gotovo 50 % pacijenata na topičkoj tj. rektalnoj terapiji mesalaminom (61). 5-ASA se koristi u terapiji uvođenja i održavanja remisije, a studije pokazuju da će u prvih godinu dana u remisiji će samostalno održati 40 - 45 % bolesnika. Primijećeno je da istodobno korištenje peroralnih i rektalnih preparata mesalamina, povoljno utječe na ishod uvođenja u remisiju (19).

U slučaju težeg oblika UC-a, preporučeno je uvesti kortikosteroidnu terapiju, s dnevnom dozom 1 mg/kg/dan i ne većom od 40 mg/dan. U slučaju intolerancije mesalamina ili neodgovora na terapiju, koriste se tiopurini. Studije pokazuju kako je tijekom 52 tjedna terapije u remisiji održano više od 50 % pacijenata te im se daje prednost nad biološkom terapijom (62). Biološka terapija infliksimabom primjenjuje se ukoliko je bolest ovisna o kortikosteroidima unatoč terapiji 5-ASA i imunomodulatorima. Ukoliko se izgubi odgovor na infliksimab, u liječenju se koristi adalimumab, a kao druga linija biološke terapije u obzir dolazi vedolizumab, čiji se učinak očekuje nakon 14 tjedana terapije (19).

2. CILJEVI

Glavni je cilj ovog istraživanja ispitati kliničke karakteristike i komplikacije pacijenata s novodijagnosticiranim upalnim bolestima crijeva liječenih u Klinici za pedijatriju u KBC-u Osijek.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati kliničke karakteristike pacijenata s upalnim bolestima crijeva s obzirom na dob, spol, vrijeme pojave bolesti, komorbiditete i obiteljsku anamnezu.
2. Ispitati i prikazati broj oboljelih u pojedinoj godini.
3. Ispitati hematološka i biokemijska obilježja kod postavljanja dijagnoze (kompletnu krvnu sliku, markere upale kao što su sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein, jetrene enzime (AST, ALT, AP, GGT i bilirubin, razine albumina u krvi) te dodatne pretraga (stolice na parazite, bakterije i viruse, okultno krvarenje u stolici te vrijednost fekalnog kalprotektina)).
4. Ispitati endoskopska obilježja - kolonoskopija s intubacijom i inspekcijom terminalnoga ilealnog područja.
5. Analizirati psihološki profil ispitanika (anksioznost, depresivnost, samopoimanje) te socijalni status (bračna/izvanbračna zajednica, razvedeni roditelji, stresogeni čimbenici u obitelji).
6. Analizirati terapijske protokole i klinički učinak istih.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pedijatrijskoj populaciji kojoj je dijagnosticirana upalna bolest crijeva u petogodišnjem razdoblju ili su zbog iste liječeni u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek u petogodišnjem razdoblju od 1.1.2019. do 31.12.2023. godine. Veličina uzorka je 61 pacijent s dijagnozama Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Nema isključnih faktora.

3.3. Metode

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku. Prikupljeni podatci su anonimni.

Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava (BIS) za svakog pojedinog ispitanika. Prikupljeni su podatci o sljedećim obilježjima: dob, spol, tjelesna visina i težina, izračunat je indeks tjelesne mase pri pojavi bolesti i procijenjeno postoji li zaostajanje u rastu. Prikupljeni su i podatci o obiteljskoj anamnezi (upalna bolest crijeva, autoimune bolesti, druge kronične bolesti), potom o dobi i kliničkoj slici kod postavljanja dijagnoze (pojavnost općih znakova bolesti: gubitak na tjelesnoj masi i povišena tjelesna temperatura; pojavnost gastrointestinalnih simptoma i znakova: bol u trbuhu, mučnina, proljev, rektalno krvarenje, ulkusi usne šupljine i perianalna bolest; pojavnost ekstraintestinalnih manifestacija; pubertetski status). Nadalje, prikupljeni su podatci o dijagnostičkim obilježjima na početku bolesti: KKS, upalni parametri, fekalni kalprotektin; PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) za Crohnovu bolest, odnosno PUCAI (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) za ulcerozni kolitis. Prikupljeni su i podatci o postojanju abnormalnosti psihološkog profila ispitanika (anksioznost, depresivnost, samopoimanje) te socijalnom statusu (bračna/izvanbračna zajednica, razvedeni roditelji, stresogeni čimbenici u obitelji). Također, prikupljeni su podatci o terapijskim protokolima i učinku istih u odnosu na prisutnost ili remisiju bolesti (primjena kortikosteroida, enteralnih pripravaka, aminosalicilata, imunomodulatora, anti-TNF alfa terapije i kirurško liječenje).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlika kategoričkih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 61 djetetu – ispitaniku kojem je dijagnosticirana upalna bolest crijeva. Iz Osječko-baranjske županije je 40 (66 %) ispitanika, iz Vukovarsko-srijemske 16 (26 %), dok su ostale županije zastupljene s manjim brojem ispitanika. (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema županiji i tipu bolesti

Županija	Broj (%) ispitanika
Osječko-baranjska županija	40 (66)
Vukovarsko-srijemska županija	16 (26)
Brodsko-posavska županija	1 (2)
Požeško-slavonska županija	1 (2)
Virovitičko-podravska županija	2 (3)

Prema tipu bolesti 30 (49 %) ispitanika je s Crohnovom bolesti (CD) a 31 (51 %) s ulceroznim kolitisom (UC).

Istraživanje je provedeno za razdoblje od 2019. do 2023. godine, dok je u svrhu izračuna trenda uključeno razdoblje od 2016. do 2018. godine.

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika s obzirom na tip bolesti u promatranom razdoblju. Uočava se da postoji porast ukupnog broja oboljelih od upalnih bolesti, s velikim porastom trenda, ali razlika između tipova bolesti nije značajna (Cochran – Armitage test, $P = 0,61$) (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika s obzirom na tip bolesti u razdoblju od 2016. do 2023. godine

Godine	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
2016.	0	2 (6)	2 (3)	0,60
2017.	3 (10)	4 (13)	7 (12)	
2018.	3 (10)	3 (10)	6 (10)	
2019.	3 (10)	1 (3)	4 (7)	
2020.	5 (17)	2 (7)	7 (11)	
2021.	4 (13)	2 (7)	6 (10)	
2022.	6 (20)	7 (22)	13 (21)	
2023.	6 (20)	10 (32)	16 (26)	

* χ^2 test

Medijan dobi ispitanika je 15 godina, u rasponu od dvije do 17 godina, a simptomi im traju u rasponu od tjedan dana do 18 mjeseci. Nema značajnih razlika u dobi, trajanju simptoma, tjelesnoj masi i indeksu tjelesne mase u odnosu na tip bolesti (Tablica 3).

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja pojedinih varijabli u odnosu na tip bolesti (1 / 2)

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	CD	UC	
Dob pri postavljanju dijagnoze (godina)	15 (12 - 16)	14 (9 - 17)	0,66
Trajanje simptoma (mjeseci)	3 (1 - 9)	3 (1 - 7)	0,75
Tjelesna masa pri prijemu (kg)	51 (42 - 61)	53 (39 - 59)	0,83
Tjelesna visina pri prijemu (cm)	166 (157 - 176)	162 (145 - 171)	0,18
Centile za težinu	46 (24,75 - 73,5)	67 (41 - 81)	0,20
Centile za visinu	74,5 (50,75 - 88)	64 (44 - 82)	0,36
Indeks tjelesne mase	18,6 (16,43 - 20,18)	19,7 (16,3 - 21,9)	0,42

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja pojedinih varijabli u odnosu na tip bolesti (2 / 2)

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	CD	UC	
ITM centila	25,5 (11,5 - 58,25)	45 (18 - 72)	0,18
ITM Z-SCORE	-0,67 (-0,22 - 0,21)	-0,12 (-0,9 - 0,58)	0,75

*Mann Whitney U test

Ukupno je 31 (51 %) ispitanik muškog spola. Među ispitanicima ženskog spola, njih 13 (43 %) imalo je Crohnovu bolest, dok je njih 17 (57 %) imalo ulcerozni kolitis.

Među ispitanicima muškog spola, njih 17 (55 %) imalo je Crohnovu bolest, dok je njih 14 (45 %) imalo ulcerozni kolitis.

Pozitivnu obiteljsku anamnezu na IBD ima 9 (15 %) ispitanika i to manje iz 1. ili 2. koljena srodnosti. Od ostalih bolesti u obiteljskoj anamnezi bilježe se bolesti probavnog sustava kod 40 (71 %) ispitanika, kardiovaskularne kod 32 (58 %), preosjetljivost ili astma bilježe se kod 29 (52 %) ispitanika, a autoimune bolesti kod njih 21 (38 %) (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema pozitivnoj obiteljskoj anamnezi i stupnju srodnosti s obzirom na tip bolesti

	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
Pozitivna obiteljska anamneza na IBD	4 (13)	5 (16)	9 (15)	>0,99
Stupanj srodnosti				
1. koljeno	2 / 4	1 / 5	3 / 9	0,71 [†]
2. koljeno	1 / 4	1 / 5	2 / 9	
ostala rodbina	1 / 4	3 / 5	4 / 9	
Ostalo iz obiteljske anamneze				
Bolesti probavnog sustava	18 (64)	22 (79)	40 (71)	0,24
Kardiovaskularne bolesti	13 (48)	19 (68)	32 (58)	0,14
Preosjetljivosti ili astma	16 (57)	13 (46)	29 (52)	0,42
Autoimune bolesti	8 (29)	13 (46)	21 (38)	0,17

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktini test

U 12 (20 %) slučajeva porod je dovršen carskim rezom. Komplikacije su prisutne kod deset (17 %) ispitanika. Više od šest mjeseci dojen je 21 (46 %) ispitanik.

Iz osobne anamneze 20 (33 %) ispitanika ima psihološke abnormalnosti i abnormalnosti socijalne anamneze, gastroenterološke bolesti bilježe se kod 12 (20 %) ispitanika, a preosjetljivost ili astma kod 14 (23 %) ispitanika (Tablica 5).

Tablica 5. Perinatalni čimbenici i osobna anamneza s obzirom na tip bolesti

	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
Perinatalni čimbenici				
<i>Tip porođaja</i>				
Vaginalni porođaj	23 (77)	25 (83)	48 (80)	0,52
Carski rez	7 (23)	5 (17)	12 (20)	
<i>Komplikacije</i>	7 (23)	3 (10)	10 (17)	0,17
<i>Dojenje</i>				
Dojeni do 6 mjeseci	7 (32)	10 (42)	17 (37)	0,18
Dojeni više od 6 mjeseci	13 (59)	8 (33)	21 (46)	
Osobna anamneza				
Gastroenterološke bolesti	7 (23)	5 (16)	12 (20)	0,48
Preosjetljivost ili astma	8 (27)	6 (20)	14 (23)	0,54
Psihološke abnormalnosti i abnormalnosti socijalne anamneze	13 (43)	7 (23)	20 (33)	0,84
Komorbiditeti	16 (55)	10 (32)	26 (43)	0,73
Alergije	9 (30)	7 (23)	16 (27)	0,56
Alergije na što				
Inhalatorni agensi	9 (30)	5 (16)	14 (23)	0,20 [†]
Lijekovi	5 (17)	1 (3)	6 (10)	0,10 [†]

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Proljev, bolovi u trbuhu, krv u stolici i mršavljenje najučestaliji su klinički simptomi. Ispitanici s ulceroznim kolitisom značajnije više imaju krv u stolici (χ^2 test, $P < 0,001$) i noćne stolice (Fisherov egzaktni test, $P = 0,002$), dok ispitanici s Crohnovom bolesti imaju značajnije više perianalnu bolest (χ^2 test, $P = 0,001$). Od komplikacija su najučestalije anemija, kod 23 (38 %) ispitanika te kronični umor kod 17 (28 %) ispitanika, dok se ostale komplikacije: zaostajanje u rastu, zakašnjeni pubertet i ostale ekstraintestinalne manifestacije (artralgije, kožne promjene) nalaze kod manjeg broja ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Klinički simptomi i komplikacije u odnosu na tip bolesti (1 / 2)

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	CD	UC	Ukupno	
Klinički simptomi				
Povišena tjelesna temperatura	10 (33)	5 (16)	15 (25)	0,12
Bolovi u trbuhu	24 (80)	19 (61)	43 (71)	0,11
Slab apetit	7 (23)	11 (36)	18 (30)	0,30
Povraćanje	4 (13)	1 (3)	5 (8)	0,20 [†]
Mršavljenje	19 (63)	14 (45)	33 (54)	0,15
Proljev	22 (73)	25 (81)	47 (77)	0,50
Krv u stolici	11 (37)	25 (81)	36 (59)	<0,001
Perianalna bolest	18 (60)	6 (19)	24 (39)	<0,001
Afte usne šupljine	5 (17)	2 (7)	7 (12)	0,26
Tenezmi i lažni pozivi	4 (13)	10 (32)	14 (23)	0,80
Noćne stolice	0	9 (29)	9 (15)	0,002[†]

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Tablica 6. Klinički simptomi i komplikacije u odnosu na tip bolesti (2 / 2)

	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
Komplikacije				
Anemija	14 (47)	9 (30)	23 (38)	0,18
Zaostajanje u rastu	2 (7)	2 (7)	4 (7)	> 0,99
Kronični umor	11 (38)	6 (19)	17 (28)	0,11
Zakašnjeli pubertet	2 (7)	1 (3)	3 (5)	0,49 [†]
Ostale ekstraintestinalne manifestacije (artralgije, kožne promjene)	6 (20)	0	6 (10)	0,11 [†]

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Slab apetit imaju značajnije više ispitanice ženskog spola (Fisherov egzaktni test, $P = 0,02$), dok u ostalim kliničkim simptomima i u komplikacijama nema značajnih razlika u raspodjeli u odnosu na spol (Tablica 7).

Tablica 7. Klinički simptomi i komplikacije u odnosu na spol (1 / 2)

	Broj (%) ispitanika			P*
	Muški spol	Ženski spol	Ukupno	
Klinički simptomi				
Povišena tjelesna temperatura	10 (32)	5 (17)	15 (25)	0,16
Bolovi u trbuhu	19 (61)	24 (80)	43 (71)	0,11
Slab apetit	15 (16)	13 (43)	18 (30)	0,02
Povraćanje	1 (3)	4 (13)	5 (8)	0,20
Mršavljenje	17 (55)	16 (53)	33 (54)	0,91
Proljev	24 (77)	23 (76)	47 (77)	0,94

Tablica 7. Klinički simptomi i komplikacije u odnosu na spol (2 / 2)

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Muški spol	Ženski spol	Ukupno	
Klinički simptomi				
Krv u stolici	19 (61)	17 (57)	36 (59)	0,71
Perianalna bolest	12 (39)	12 (39)	24 (39)	0,92
Afte usne šupljine	4 (13)	3 (10)	7 (12)	>0,99
Tenezmi i lažni pozivi	7 (23)	7 (23)	14 (23)	0,94
Noćne stolice	3 (10)	6 (20)	9 (15)	0,30
Komplikacije				
Anemija	11 (36)	12 (41)	23 (38)	0,64
Zaostajanje u rastu	1 (3)	3 (10)	4 (7)	0,35
Kronični umor	7 (23)	10 (33)	17 (28)	0,39
Zakašnjeli pubertet	1 (3)	2 (7)	3 (5)	0,49
Ostale ekstraintestinalne komplikacije (artralgije, kožne promjene)	4 (13)	2 (7)	6 (10)	0,67

Mršavljenje je izraženije kod ispitanika u dobi od 16 i više godina (Fisherov egzaktni test, $P = 0,001$), a proljev je najmanje prisutan kod ispitanika do deset godina starosti (Fisherov egzaktni test, $P = 0,004$), dok u ostalim kliničkim simptomima i komplikacijama nema značajne razlike u odnosu na dobne skupine (Tablica 8).

Tablica 8. Klinički simptomi i komplikacije u odnosu na dobne skupine

	Broj (%) ispitanika prema dobi			Ukupno	P*
	do 10 godina	11 – 15 godina	16 i više godina		
Klinički simptomi					
Povišena tjelesna temperatura	4 (33)	7 (26)	4 (18)	15 (25)	0,60
Bolovi u trbuhu	9 (75)	19 (70)	15 (68)	43 (71)	0,92
Slab apetit	5 (42)	8 (30)	5 (23)	18 (30)	0,51
Povraćanje	0	3 (11)	2 (9)	5 (8)	0,71
Mršavljenje	1 (8)	16 (59)	16 (73)	33 (54)	0,001
Proljev	5 (42)	22 (82)	20 (91)	47 (77)	0,004
Krv u stolici	10 (83)	18 (67)	8 (36)	36 (59)	0,16
Perianalna bolest	4 (33)	10 (37)	10 (46)	24 (39)	0,75
Afte usne šupljine	0	4 (15)	3 (14)	7 (12)	0,51
Tenezmi i lažni pozivi	5 (42)	4 (15)	5(23)	14 (23)	0,18
Noćne stolice	2 (17)	4 (15)	3 (14)	9 (15)	>0,99
Komplikacije					
Anemija	2 (18)	14 (52)	7 (32)	23 (38)	0,11
Zaostajanje u rastu	1 (8)	2 (7)	1 (5)	4 (7)	>0,99
Kronični umor	4 (33)	7 (26)	6 (29)	17 (28)	0,89
Zakašnjeli pubertet	0	2 (7)	1 (5)	3 (5)	>0,99
Ostale ekstraintestinalne komplikacije (artralgije, kožne promjene)	0	3 (11)	3 (14)	6 (10)	0,56

Ispitanici s Crohnovom bolesti imaju značajno više vrijednosti sedimentacije eritrocita (Mann Whitney U test, $P = 0,002$), C-reaktivnog proteina (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) i

fibrinogena (Mann Whitney U test, $P = 0,001$), dok su vrijednosti albumina značajno više kod ispitanika s ulceroznim kolitisom (Mann Whitney U test, $P = 0,008$). U ostalim biokemijskim pokazateljima nema značajnih razlika prema tipu bolesti (Tablica 9).

Ispitanici s Crohnovom bolesti, u odnosu na ispitanike s ulceroznim kolitisom, imaju značajnije više snižene vrijednosti albumina (Fisherov egzaktni test, $P = 0,009$) te ih značajno više ima povišene vrijednosti sedimentacije eritrocita (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), CRP-a (Fisherov egzaktni test, $P = 0,006$) i fibrinogena (Fisherov egzaktni test, $P = 0,008$) (Tablica 10., Tablica 11.)

Tablica 9. Biokemijski pokazatelji u odnosu na tip bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		P^*
	CD	UC	
Hemoglobin (g/L)	119 (108 - 130)	126 (111 - 133)	0,25
Hematokrit (L/L)	0,368 (0,344 - 0,397)	0,380 (0,34 - 0,40)	0,69
Bilirubin (ukupni) ($\mu\text{mol/L}$)	7,5 (5,3 - 10,1)	8,5 (6,3 - 10,8)	0,67
Leukociti ($\times 10^9/\text{L}$)	7,7 (6,7 - 9,6)	8 (6,2 - 10)	0,98
Trombociti ($\times 10^9/\text{L}$)	374 (291 - 448)	358 (298 - 440)	0,64
Albumin (g/L)	37 (34,6 - 42,4)	41,9 (40,4 - 43,1)	0,008
AST (U/L)	20 (16 - 28)	26 (20 - 37)	0,15
ALT (U/L)	14 (10 - 19)	19 (14 - 36)	0,2
GGT (U/L)	17 (11 - 23)	14 (12 - 19)	0,54
Sedimentacija eritrocita (mm/3,6KS)	29 (25 - 53)	15 (11 - 27)	0,002
C-reaktivni protein (mg/L)	24 (9,7 - 48,6)	3,5 (0,6 - 7,6)	<0,001
Fibrinogen (g/L)	4,4 (3,7 - 5,9)	3,6 (3 - 4)	0,001
Željezo ($\mu\text{mol/L}$)	4,65 (2,5 - 8,65)	5,2 (3,9 - 13,1)	0,25
Fekalni kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	742 (317 - 1180)	779 (342 - 1142)	0,95

*Mann Whitney U test

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema vrijednostima biokemijskih pokazatelja (1 / 2)

	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
Hemoglobin				
Sniženo	14 (47)	9 (30)	23 (38)	0,45
Normalno	15 (50)	19 (63)	34 (57)	
Povišeno	1 (3)	2 (7)	3 (5)	
Hematokrit				
Sniženo	11 (36)	8 (28)	19 (32)	0,61
Normalno	17 (57)	20 (69)	37 (63)	
Povišeno	2 (7)	1 (3)	3 (5)	
Bilirubin (ukupni)				
Sniženo	1 (25)	1 (17)	2 (20)	>0,99
Normalno	3 (75)	5 (83)	8 (80)	
Leukociti				
Sniženo	0	3 (10)	3 (5)	0,31
Normalno	27 (90)	23 (80)	50 (85)	
Povišeno	3 (10)	3 (10)	6 (10)	
Trombociti				
Sniženo	0	1 (3)	1 (2)	>0,99
Normalno	21 (70)	21 (70)	42 (70)	
Povišeno	9 (30)	8 (27)	17 (28)	
Albumin				
Sniženo	22 (73)	12 (40)	34 (57)	0,009
Normalno	8 (27)	18 (60)	26 (43)	
AST				
Sniženo	3 (11)	0	3 (5)	0,34
Normalno	23 (85)	24 (80)	47 (83)	
Povišeno	1 (4)	6 (20)	7 (12)	

Tablica 11. Raspodjela ispitanika prema vrijednostima biokemijskih pokazatelja (2 / 2)

	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
ALT				
Sniženo	7 (26)	4 (13)	11 (19)	0,13
Normalno	19 (70)	20 (67)	39 (69)	
Povišeno	1 (4)	6 (20)	7 (12)	
GGT				
Sniženo	2 (8)	2 (7)	4 (7)	0,90
Normalno	20 (77)	22 (73)	42 (75)	
Povišeno	4 (15)	6 (20)	10 (18)	
Sedimentacija eritrocita				
Sniženo	0	1 (4)	1 (2)	<0,001
Normalno	3 (12)	16 (57)	19 (36)	
Povišeno	22 (88)	11 (39)	33 (62)	
C-reaktivni protein				
Normalno	4 (13)	14 (45)	18 (30)	0,006
Povišeno	26 (87)	17 (55)	43 (70)	
Fibrinogen				
Sniženo	1 (4)	0	1 (2)	0,008
Normalno	9 (36)	17 (77)	26 (55)	
Povišeno	15 (60)	5 (23)	20 (43)	
Željezo				
Sniženo	9 (75)	10 (63)	19 (68)	0,69
Normalno	3 (25)	6 (37)	9 (32)	
Fekalni kalprotektin				
Granično	1 (3)	0	1 (2)	>0,99
Povišeno	28 (97)	27 (100)	55 (98)	

*Fisherov egzaktni test

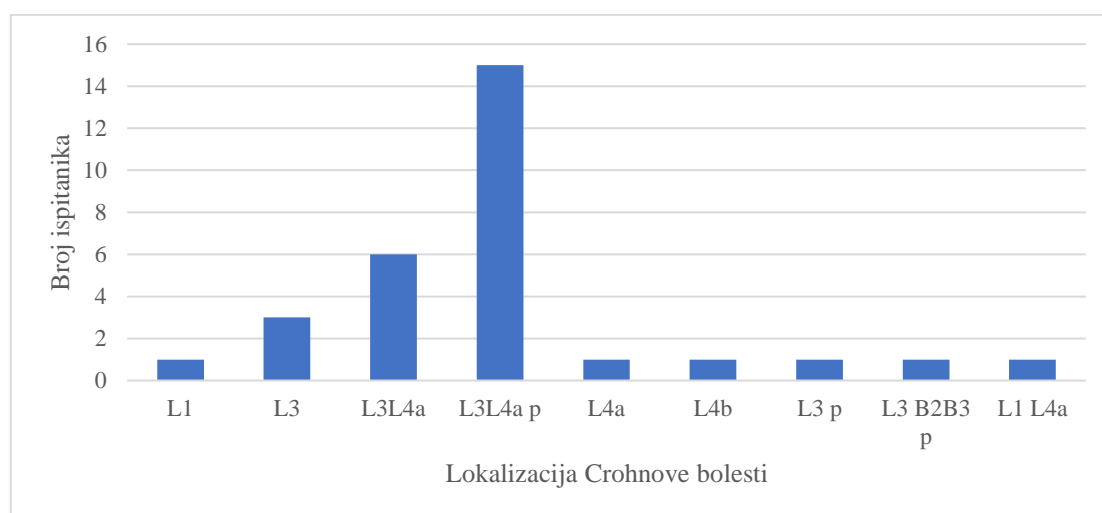
Od ukupno 57 (93,4 %) ispitanika za koje se zna mikrobiologija stolice, njih 4 (7 %) ima pozitivan nalaz. Hemokult test rađen je kod 8 (13,1 % ispitanika, od kojih je pozitivan kod njih 6 / 8 (Tablica 12.)

Tablica 12. Pozitivna mikrobiologija stolice i vrijednosti hemokult testa

	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
Pozitivna mikrobiologija stolice	3 (10)	1(4)	4 (7)	0,61
Pozitivan hemokult test	1 (50)	5 (83)	6 (75)	0,46

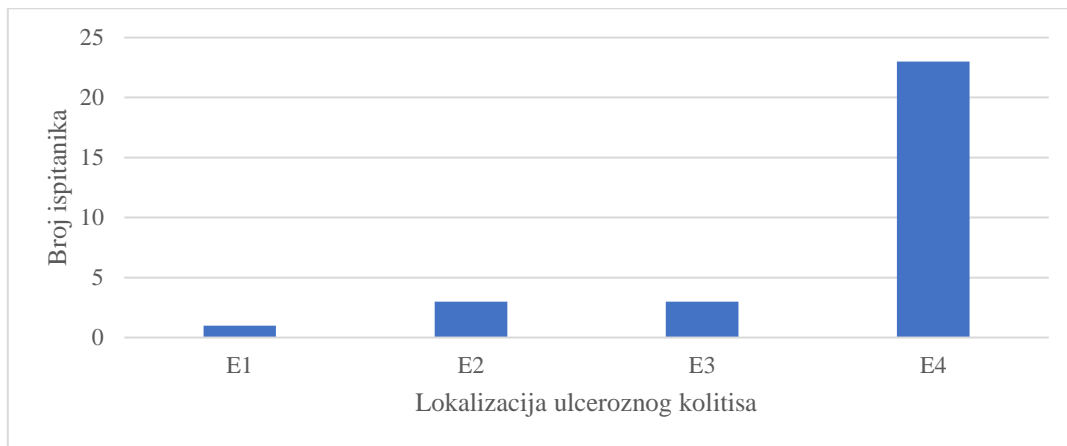
*Fisherov egzaktni test

S obzirom na lokalizaciju Crohnove bolesti, 15 (50 %) ispitanika je s lokalizacijom L3L4a p (Slika 1). Perianalnu bolest, bez obzira na lokalizaciju bolesti, imalo je ukupno 17 (57 %) ispitanika.



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema lokalizaciji Crohnove bolesti

Ulcerozni kolitis je kod 23 (77 %) ispitanika smješten na E4, po 3 (10 %) na E3 ili E2, a samo jedan (3 %) na E1 (Slika 2).



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema lokalizaciji ulceroznog kolitisa

S obzirom na PHD nalaz, 36 (59 %) ispitanika ima kriptalni apsces, pozitivan *H. pylori* njih 26 (49 %), a kod 13 (22 %) ispitanika patohistološki nalaz je Paneth-cell metaplazija. Od ukupno 11 (18 %) ispitanika s granulomom, značajno je više ispitanika s Crohnovom bolesti (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). Medijan PCDAI kod bolesnika s Crohnovom bolesti je 22 (interkvartilnog raspona od 17 do 26) u rasponu od dva do 40. Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom medijan PUCAI iznosi 30 (interkvartilnog raspona od 20 do 45) u rasponu od deset do 70. (Tablica 14 i 15)

Kod Crohnove bolesti 22 (73 %) ispitanika su s blagom upalom, pet (17 %) ima umjerenu do tešku upalu, a u remisiji su tri (10 %) ispitanika. Kod ulceroznog kolitisa, blagi kolitis ima 16 (52 %) ispitanika, a niti jedan nije u remisiji. Terapija uvođenja u remisiju kod Crohnove bolesti je EEN, kortikosteroidi kod pet (9 %) ispitanika, aminosalicilati samo kod ulceroznog kolitisa, a kombinacija EEN + CDED kod tri (11 %) ispitanika s Crohnovom bolesti. Remisija je postignuta kod 26 (44 %) ispitanika, a od devet (32 %) ispitanika u remisiji s Crohnovom bolesti, njih 7 / 9 je na terapiji EEN (Tablica 15).

Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema podjeli prema PHD nalazu

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	CD	UC	Ukupno	
PHD nalaz				
Kriptalni apsces	15 (50)	21 (68)	36 (59)	0,16
Granulom	11 (37)	0	11 (18)	<0,001
Pozitivan <i>H. pylori</i>	11 (51)	15 (58)	26 (49)	0,22
Paneth-cell metaplazija	6 (20)	7 (23)	13 (22)	0,75

Tablica 14. Raspodjela ispitanika prema podjeli prema PCDAI i PUCAI

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	CD	UC	Ukupno	
Podjela bolesti prema PCDAI				
Remisija	3 (10)	-	-	-
Blaga upala	22 (73)	-	-	-
Umjerena i teška upala	5 (17)	-	-	-
Podjela bolesti prema PUCAI				
Remisija	-	0	-	-
Blagi kolitis	-	16 (52)	-	-
Umjereni kolitis	-	12 (39)	-	-
Teški kolitis	-	3 (9)	-	-

Tablica 15. Raspodjela ispitanika s obzirom na vrstu terapije i remisiju

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	CD	UC	Ukupno	
Terapija uvođenja u remisiju				
EEN	23 (82)	-	23 (39)	<0,001
Kortikosteroidi	2 (7)	3 (10)	5 (9)	
Aminosalicilati	-	28 (90)	28 (48)	
EEN+CEDED	3 (11)	-	3 (5)	
Remisija postignuta	9 (32)	17 (55)	26 (44)	0,08

*Fisherov egzaktni test

Drugu liniju uvođenja u remisiju ima 31 (55 %) ispitanik, a treću liniju njih 22 (41 %). Prva terapija održavanja najčešća kod Crohnove bolesti je azatioprin, dok su kod ispitanika s ulceroznim kolitisom prva terapija održavanja najčešće aminosalicilati ili azatriopin + aminosalicilati. Kirurška se intervencija primijenila kod dva (7 %) ispitanika s Crohnovom

bolesti, a remisija je nastupila kod 35 (61 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na tip bolesti (Tablica 16).

Tablica 16. Terapije 2. i 3. linije uvođenja u remisiju s obzirom na tip bolesti

	Broj (%) ispitanika			P*
	CD	UC	Ukupno	
Druga linija uvođenja u remisiju	18 (64)	13 (46)	31 (55)	0,18
1. terapija održavanja				
Aminosalicilati	-	24 (77)	24 (41)	
Azatioprin	25 (83)	-	25 (42)	
Metotreksat	1 (4)	-	1 (2)	<0,001
Azatioprin + aminosalicilati	1 (4)	7 (23)	8 (14)	
Anti TNF + metotreksat	1 (4)	-	1 (2)	
Treća linija uvođenja u remisiju	14 (58)	8 (27)	22 (41)	0,17
Kirurška intervencija	2 (7)	0	2 (3)	0,23
Remisija nakon 6 mjeseci	14 (52)	21 (70)	35 (61)	0,16

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

Istraživanje je provedeno u obliku presječne studije s povijesnim podacima koje je uključivalo 61 ispitanika oboljelog od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa, čija je dijagnoza postavljena ili su se zbog iste liječili na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek, tijekom petogodišnjeg razdoblja, od siječnja 2019. do prosinca 2023. godine. Budući da je uzorak ispitanika relativno mali, teško je donositi generalizirane zaključke koji bi se primijenili na čitavu populaciju, no dobiveni rezultati mogli bi pomoći u razumijevanju i prepoznavanju obilježja upalnih bolesti crijeva, specifičnosti kliničke slike, dijagnoze, ali i učinka terapijskih protokola.

U promatranom razdoblju, od 2016. do 2023. godine, uočava se porast ukupnog broja slučajeva upalnih bolesti crijeva – od dva slučaja u 2016. do 16 slučajeva u 2023. godini. Ovaj porast moguć je rezultat dijagnostičkog napretka i povećane svijesti. Incidencija Crohnove bolesti pokazuje porast tijekom promatranog razdoblja, što je posebno vidljivo u posljednje dvije godine (20 % slučajeva u 2022. i 2023. godini). S druge strane, broj slučajeva UC-a varira, ali je prisutan trend rasta, s vrhuncem u 2023. godini (32 % slučajeva). Podatci našeg istraživanja u skladu su s globalnim studijama koje pokazuju trend rasta tijekom godina, ne samo u zapadnim, već i u tranzicijskim zemljama, što je mogući pokazatelj globalizacije rizika (8, 63 – 65). Najviše oboljelih je iz Osječko-baranjske županije (66 %) i Vukovarsko-srijemske županije (26 %), dok je mali postotak iz okolnih županija – Brodsko-posavske, Požeško-slavonske i Virovitičko-podravske županije.

Od ukupnog broja bolesnika, njih 51 % oboljelo je od ulceroznog kolitisa, a 49 % od Crohnove bolesti, dok slučajeva nedeterminiranog kolitisa nismo imali. Rezultati su prevalencije u ovom prikazu u skladu s prevalencijom u drugim Hrvatskim regijama, a podatci su objavljeni u radu Ivković i sur., gdje je također pokazana prevalencija ulceroznog kolitisa nad ostalim entitetima (66). Ukupno je 31 (51 %) ispitanik muškog spola te 30 (49 %) ženskog spola. U muškog spola zastupljenija je Crohnova bolest (55 %), dok je u ženskog spola zastupljeniji ulcerozni kolitis (57 %), što je u skladu s literaturnim podacima većine istraživanja (6, 18, 64).

Medijan dobi naših ispitanika s Crohnovom bolesti je 15 godina, dok je u slučaju ulceroznog kolitisa on 14 godina, što je u skladu s dosadašnjim literaturnim navodima, gdje su medijani dobi 12 za CD, odnosno 15 za UC (67, 68). Trajanje simptoma pred dijagnozu varira, s minimalnim i maksimalnim vrijednostima od mjesec dana do 18 mjeseci, dok je medijan za obje bolesti tri mjeseca, što je relativno kratko s obzirom na to da se u nekim literaturnim

navodima medijan kreće i preko osam mjeseci (69). Ako rezultate usporedimo s hrvatskim istraživanjem kojeg su proveli Pivac i suradnici, a čiji medijan iznosi dva mjeseca, naši se rezultati bitno ne razlikuju (7). U našem istraživanju za obje karakteristike nije pronađena statistički značajna razlika između dvije bolesti ($P = 0,66$; $P = 0,75$).

Uzevši u obzir dob, visinu i težinu ispitanika u trenutku dijagnoze, izračunat je indeks tjelesne mase (ITM) te pripadajuće centile, u svrhu praćenja i identificiranja mogućeg zastoja u rastu, koji se javlja kao posljedica kronične malapsorpcije i upale gastrointestinalnog sustava (52, 70). Definicija zaostajanja u rastu prema definiciji CDC/WHO jest centila za visinu <15 , odnosno više od $-1SD$, što je u našem slučaju imalo ukupno četiri pacijenta (7 %), odnosno dva pacijenta s CD-om i dva pacijenta s UC-om. Prema našim podacima, medijan centile za visinu iznosi 74,5 za CD, odnosno 64 za UC, što su bolji rezultati od istraživanja Hasan i sur., gdje je medijan centile za visinu iznosio 29 za CD, odnosno 31 za UC, iako podatci našeg istraživanja nisu statistički značajni (71). Medijan centile za težinu iznosi 46 za CD, odnosno 67 za UC, što je slično s dosadašnjim podacima ostalih istraživanja (70). Nadalje, za potrebe kategoriziranja podataka izračunali smo ITM centilu i ITM Z-score. Medijan ITM centile razlikuje se između dvije bolesti, 25,5 za CD, odnosno 45 za UC. U usporedbi sa sjevernoameričkim istraživanjem provedenim u Omahi, 74 % pacijenata pri postavljanju dijagnoze imalo je normalan ITM te se naši podatci bitno ne razlikuju (72). Medijan ITM Z-score u našem istraživanju iznosi $-0,67$ u pacijenata s CD-om te $-0,12$ kod pacijenata s UC-om. U istraživanju Pivac i sur. spomenute vrijednosti iznose $-0,45$ za CD, odnosno $-0,21$ za UC, što su nešto drugačije vrijednosti, ali jednako raspoređene prema tipu bolesti (7).

Etiopatogenetski mehanizmi bolesti vrlo su kompleksni te uključuju interakciju između genetičkih, imunoloških te epigenetskih faktora, stoga je u ovom istraživanju promatrana i uloga obiteljske anamneze te komorbiditeta (20, 21). Pozitivnu obiteljsku anamnezu na UBC imalo je ukupno devet (15 %) ispitanika - četiri (13 %) ispitanika s Crohnovom bolesti, odnosno pet (16 %) ispitanika s ulceroznim kolitisom. Viši postotak ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom pokazali su ispitanici uniformne studije gdje je 29 % ispitanika imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu na UBC u prvom, drugom ili trećem koljenu (73). U našem istraživanju u ostaloj obiteljskoj anamnezi izdvajaju se bolesti probavnog sustava (71 %), kardiovaskularne bolesti (58 %), preosjetljivosti ili astma (52 %) te autoimune bolesti (38 %).

U posljednje vrijeme mnoge studije istražuju povezanost pojavnosti UBC-a s perinatalnim čimbenicima poput tipa poroda, komplikacija pri porodu te dojenja (29). Prema našim

podacima 80 % ispitanika rođeno je vaginalnim porodom, a komplikacije pri porodu u vidu preranog poroda, IUGR-a ili perinatalne infekcije imalo je svega 17 % ispitanika, dok je dojeno ukupno 62 % ispitanika. Statističkim testovima pokazano je da razlike između tipova bolesti nisu statistički značajne ($P = 0,52$; $P = 0,17$; $P = 0,18$). Iako neki literaturni podatci govore o pozitivnom utjecaju vaginalnog poroda te dojenja, više kohortnih studija ne dokazuju povezanost perinatalnih čimbenika s visokom pojavnosću IBD-a, što je u skladu s našim podacima (74 – 76).

Novija istraživanja pokazuju pozitivnu korelaciju između više incidencije UBC-a i postojanja komorbiditeta u osobnoj anamnezi (77, 78). U našem istraživanju, gastroenterološke bolesti pojavljuju se u 20 % pacijenata, s predominacijom u ispitanika s CD-om (23 %). Preosjetljivosti i astma javljaju se u 23 % slučajeva, podjednako u obje bolesti, dok 27 % ispitanika ima dokazanu alergiju, poglavito na inhalatorne agense (23 %). Veći broj istraživanja naglasak stavlja na abnormalnosti u psihološkom nalazu i socijalnoj anamnezi, u smislu anksioznosti i depresije, te stresogenih čimbenika u obitelji, kod pacijenata oboljelih od IBD-a. Prema istraživanju Thavamani i sur. gotovo 21,6 % oboljelih imalo je neku vrstu psihičkog poremećaja (79). Analizom socijalne anamneze i nalaza psihologa utvrdili smo da je 33 % naših ispitanika imalo abnormalnosti u psihološkom nalazu i/ili su bili izloženi stresogenim čimbenicima u obitelji (rastava roditelja, samohrana obitelj) te je njih 43 % oboljelo od CD-a, a 23 % oboljelo od UC-a. Zbog malog broja ispitanika s nalazom psihologa podatci nisu statistički značajni te je teško donijeti generalizirani zaključak.

S obzirom na kliničku prezentaciju u trenutku dijagnosticiranja, u naših ispitanika s upalnim bolestima crijeva dominiraju gastrointestinalni simptomi - bol u trbuhu (71 %), proljev (77 %) te krv u stolici (59 %) koja se značajno više javlja u osoba s ulceroznim kolitisom (81 %) naspram osoba s Crohnovom bolesti (37 %) ($P < 0,001$). Nadalje, povišena tjelesna temperatura javila se u 25 % ispitanika, slab apetit u njih 30 %, a mršavljenje u čak 54 % ispitanika. Nismo dobili značajne razlike između tipova bolesti. Značajna razlika u prezentaciji CD-a i UC-a jest perianalna bolest koja se značajno više javlja u ispitanika s CD-om (60 %), dok se u ispitanika s UC-om značajno više javljaju noćne stolice ($P = 0,002$). Navedeni rezultati podudaraju se s istraživanjem Pivac i sur., gdje se bol u trbuhu i proljev javljaju u više od polovice bolesnika, dok je rektalno krvarenje treće po učestalosti, značajno češće u ispitanika s UC-om (7). S obzirom na visok postotak ispitanika s gastrointestinalnim tegobama ključno je uzeti u obzir dijagnozu UBC-a kod pedijatrijskih pacijenata s navedenim tegobama u anamnezi.

Od komplikacija u naših pacijenata dominira anemija (38 % ispitanika) i kronični umor (28 % bolesnika), obje u većem postotku u bolesnika s CD-om. Zaostajanje u rastu javilo kod ukupno četiri bolesnika, ravnomjerno raspoređeno između dvije bolesti, dok se zakašnjeli pubertet javlja kod ukupno tri bolesnika. Ostale ekstraintestinalne manifestacije (artralgije, kožne promjene) prezentirale su se kod šest ispitanika s Crohnovom bolesti. Naši podatci djelomično se razlikuju od literaturnih podataka u kojima se kronični umor javlja u 50 - 80 % ispitanika, dok se anemija javlja u 45 % ispitanika, a ova diskrepancija mogla bi biti posljedica manjeg uzorka u našem istraživanju (7, 48).

U našem istraživanju nismo pronašli značajne razlike u kliničkim simptomima s obzirom na spol, osim slabijeg apetita koji se značajno više javlja u ispitanika ženskog spola ($P = 0,02$). Naši rezultati većim su dijelom slični rezultatima švicarske studije Herzog i sur. u kojoj se pokazalo da ipak nema značajnih razlika u kliničkoj prezentaciji kod djevojčica i dječaka (80).

Nadalje, analizom kliničkih simptoma s obzirom na dob statistički značajne razlike javljaju se kod simptoma mršavljenja, koje se dominantno javlja u ispitanika od 16 i više godina ($P = 0,001$) te proljeva koji se najrjeđe javlja u djece do 10 godina ($P = 0,004$). Uzimajući u obzir komplikacije, naši podatci pokazuju podjednaku učestalost među spolovima i dobima te nema statistički značajne razlike.

Iako su laboratorijski nalazi u upalnim bolestima crijeva nespecifični, mogu pružiti uvid u razinu aktivnosti bolesti i odgovor na terapiju, te se trebaju uključiti u rutinsku obradu pri sumnji na UBC. Prema revidiranim Porto kriterijima koje je donijelo Europsko društvo za dječju gastroenterologiju i prehranu ESPHAGAN 2014. godine i smjernicama Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora za dijagnozu i liječenje kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece iz 2022. godine osnovna laboratorijska analiza uključuje kompletnu krvnu sliku, CRP, sedimentaciju eritrocita i jetrene enzime i fekalni kalprotektin, ali je potrebno isključiti i infektivne uzroke. Primjećujemo kako pacijenti s IBD-om uglavnom imaju snižene vrijednosti hemoglobina, posebice pacijenti s CD-om, dok su vrijednosti leukocita, trombocita i jetrenih enzima unutar referentnih vrijednosti. Značajna razlika jest u vrijednosti albumina koja je niska u 70 % ispitanika s Crohnovom bolesti te 40 % bolesnika s ulceroznim kolitisom ($P = 0,009$). Nadalje, značajna razlika između ova dva tipa bolesti jest vrijednost sedimentacije eritrocita – 88 % ispitanika s CD-om ima povišene vrijednosti sedimentacije, naspram svega 29 % ispitanika s UC-om ($P < 0,001$). Razine CRP-a povišene su kod ukupno 70 % ispitanika, značajno više među ispitanicima s Crohnovom bolesti

(87 %; $P = 0,006$). Razine aktivnosti fibrinogena povišene su u ispitanika s Crohnovom bolesti (60 %), što je znatno više nego u ispitanika s ulceroznim kolitisom (23 %; $P = 0,008$).

Podatci našeg istraživanja većinski se slažu s podacima pretražene literature, izuzev visoke razine leukocita, koja je u našem istraživanju u 85 % slučajeva urednih vrijednosti, te normalne vrijednosti sedimentacije eritrocita, koja je u našem slučaju povišena u 60 % ispitanika (7, 57, 68).

Podatci istraživanja Pivac i sur. navode povišene vrijednosti fekalnog kalprotektina u 98,9 % oboljelih od CD-a te 100 % oboljelih od UC-a, dok Sowon Park i sur. ističu isti medijan vrijednosti kod obje bolesti (7, 81). U skladu s njihovim rezultatima naši podatci pokazuju visoke vrijednosti kalprotektina u 97 % oboljelih od CD-a, odnosno 100 % oboljelih od UC-a, dok su medijani vrijednosti 774 ug/g u CD-u, odnosno 776 ug/g u UC-u. Od moguća četiri pozitivna mikrobiološka nalaza stolice, tri su ispitanika oboljela od Crohnove bolesti, a samo jedan od ulceroznog kolitisa. Pozitivan hemokult test imalo je ukupno šest ispitanika, od toga je pet oboljelo od ulceroznog kolitisa. Podatci našeg istraživanja u skladu su s literaturnim navodima (7).

U dijagnostičkom postupku u većine pacijenata učinjena je endoskopija gornjeg i donjeg gastrointestinalnog trakta. Od ukupno 30 ispitanika s Crohnovom bolesti, njih šest (20 %) ima L3L4a formu bolesti, odnosno ileokoloničku bolest sa zahvaćenošću gornjeg intestinalnog sustava proksimalno od Treitzova ligamenta, dok njih 15 (50 %) uz to ima i perianalnu bolest. Perianalna bolest javlja se u ukupno 17 (57 %) pacijenata bez obzira na lokalizaciju bolesti. Tri ispitanika (10 %) ima izoliranu ileokoloničku bolest, dok su ostale forme manje zastupljene. Slične rezultate prikazuju i ostale studije koje pokazuju visok postotak pacijenata s formom L3L4, dok se perianalna bolest javlja u 47,6 % slučajeva, što je manji postotak nego što pokazuju naši podatci (81). Što se tiče ulceroznog kolitisa, od ukupno 31 pacijenta, naši podatci pokazuju pankolitičnu formu bolesti (E4) u 23 (77 %) ispitanika s ulceroznim kolitisom, proktitis (E1) u samo jednog (3%) pacijenta, dok su forme E2 i E3 nađene u ostalih šest pacijenata. Prema literaturnim podacima Ivković i sur. pankolitična forma nađena je u 53 % pacijenata, forme E2 i E3 u 25 %, a E1 u 22 % pacijenata (43). Uspoređujući rezultate naši ispitanici imali su veći postotak težeg (E4) oblika bolesti, dok je proktitis (E1) najmanje zastupljen.

U patohistološkom nalazu kod najvećeg postotka ispitanika nađeni su kriptalni apscesi (59 %), dok je u njih 22 % nađena Paneth-cell metaplazija. Granulom je u naših ispitanika prisutan

samo u oboljelih od Crohnove bolesti, i to u njih 37 %, što je sličan rezultat istraživanju Rotschild i sur. gdje je granulom bio prisutan u 34 % ispitanika (82). Zanimljiv podatak jest da je ukupno 49 % naših ispitanika imalo pozitivan nalaz *H. pylori* u želudcu, s podjednakom zastupljenošću u obje bolesti. Naš postotak puno je veći od ostalih istraživanja u kojima ovakav nalaz ima 6 - 14 % ispitanika te se čak smatra da infekcija *H. pylori* ima protektivan učinak. (83)

U inicijalnoj dijagnostici i praćenju bolesti koriste se bodovni sustavi, PCDAI za Crohnovu bolest te PUCAI za ulcerozni kolitis te služe kao indikatori težine bolesti. Vrijednosti preko 30 ukazuju na umjerenu i/ili tešku bolest. Prema našim rezultatima medijan PCDAI kod ispitanika s Crohnovom bolesti iznosi 22, dok medijan PUCAI iznosi 30. Nadalje, 70 % ispitanika s CD-om ima blagu upalu, manji dio umjerenu do tešku, a svega 10 % je u remisiji. Veći dio ispitanika (52 %) s ulceroznim kolitisom ima kliničku sliku blagog kolitisa, 39 % umjerenu, a 9 % ispitanika tešku sliku kolitisa. U remisiji nije bilo ispitanika s ulceroznim kolitisom.

U svrhu uvođenja u remisiju u Crohnovoj bolesti koriste se EEN, kortikosteroidi te kombinacija EEN i CDED. U naših ispitanika EEN je bila terapija izbora u 82 % ispitanika, u 11 % u kombinaciji s CDED, dok su kortikosteroidi korišteni kod 7 % ispitanika. Prema dosadašnjim literaturnim navodima pokazalo se da 75 - 82 % ispitanika stupa u remisiju uvođenjem EEN, no pacijenti teško podnose liječenje (43, 61). Prema našim podacima uz prvu liniju liječenja remisija je postignuta u samo 32 % ispitanika, uključujući bolesnike na kortikosteroidnoj terapiji. Prateći smjernice, kod naših ispitanika s ulceroznim kolitisom prvi izbor bili su aminosalicilati - 90 % ispitanika, dok je 10 % ispitanika uzimalo kortikosteroide, što je istovjetno podacima drugih studija (43). Remisija je postignuta u 55 % ispitanika s UC-om. Drugu liniju terapije zahtijevalo je 55 % naših ispitanika, od toga 64 % s Crohnovom bolesti, a 46 % s ulceroznim kolitisom, dok je treću liniju uvođenja u remisiju zahtijevalo 41 % ispitanika – 58 % s CD-om te 27 % s UC-om. Prema literaturnim navodima, postotak pacijenata koji zahtijevaju drugu liniju terapije iznosi između 30 i 50 %, dok neki istraživači navode da će biološku terapiju trebati 40 % pacijenata u prve tri godine liječenja (84, 85).

U terapiji održavanja kod pacijenata s CD-om dominira azatioprin (42 % ispitanika), a manji broj ispitanika je na terapiji metotreksatom ili koristi kombinaciju azatioprina i aminosalicilata te anti-TNF terapije, što se poklapa s literaturnim podacima (62). Kod ulceroznog kolitisa monoterapija aminosalicilatima koristila se u 77 % ispitanika, dok je ostalih 23 % zahtijevalo i

uvođenje azatioprina, što su lošiji rezultati naspram podataka Ivković i sur., gdje je monoterapija bila dostatna u 90 % ispitanika (43).

U svrhu praćenja terapijskih učinaka prikupljali su se podatci o remisiji nakon šest mjeseci od postavljanja dijagnoze. U remisiju je stupilo svega 52 % ispitanika s Crohnovom bolesti te 70 % ispitanika s ulceroznim kolitisom, dok je kod ostatka bila potrebna promjena terapije ili uključivanje bioloških lijekova. Kiruršku intervenciju zahtijevalo je samo 2 ispitanika (7 %) s CD-om, što je slično literaturnim podacima koji navode da će kiruršku intervenciju unutar prve godine od dijagnoze zahtijevati 10,8 %, a unutar 10 godina 25 - 30 % (86, 87).

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Ukupan broj oboljelih tijekom promatranih godina pokazuje značajan trend rasta.
2. Perinatalni čimbenici i spol ne pokazuju utjecaj na pojavnost upalnih bolesti crijeva.
3. Izloženost stresogenim čimbenicima u okolini sa sekundarnom pojavom psiholoških odstupanja prisutan je u više od trećine bolesnika.
4. Postoji razlika u pojavnosti kliničkih simptoma između dvije bolesti – perianalna bolest i ileokolonična forma sa zahvaćenošću gornjeg gastrointestinalnog sustava prisutna je kod Crohnove bolesti, dok se noćne stolice i pankolitis češće javljaju u oboljelih od ulceroznog kolitisa.
5. Ispitanici oboljeli od Crohnove bolesti imaju značajniju hipoalbuminemiju, porast aktivnosti fibrinogena i C-reaktivnog proteina u odnosu na ispitanike oboljele od ulceroznog kolitisa.
6. Remisiju je nakon šest mjeseci imalo više ispitanika s ulceroznim kolitisom nego s Crohnovom bolesti, što ukazuje na bolji terapijski odgovor ispitanika s ulceroznim kolitisom

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ispitati pojavnost upalnih bolesti crijeva tijekom zadanog razdoblja, ispitati demografske, biokemijske, anamnestičke čimbenike, komorbiditete i terapijski protokol u djece.

NACRT STUDIJE: Presječno istraživanje s povijesnim podacima

ISPITANICI I METODE: Istraživanje je provedeno na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a promatrano razdoblje je od 2019. do 2023. godine. Uvidom u medicinsku dokumentaciju prikupljeni su: anamnestički, klinički, biokemijski i endoskopski podatci 61 ispitanika koji su u zadanom razdoblju dijagnosticirani ili liječeni zbog upalne bolesti crijeva.

REZULTATI: U promatranom razdoblju liječen je 61 pacijent, 31 s dijagnozom ulceroznog kolitisa, a 30 s dijagnozom Crohnove bolesti. Ukupan broj slučajeva tijekom godina se povećava, s maksimumom za obje bolesti u 2023. godini. 15 % ispitanika imalo je pozitivnu obiteljsku anamenu, dok je komorbiditetima opterećeno njih 43 %. Više od trećine ispitanika imalo je abnormalan nalaz psihologa i stresogene čimbenike u okolini. Najčešći simptomi su gastrointestinalni, a krv u stolici značajno je učestalija u ispitanika s ulceroznim kolitisom. Od komplikacija su najčešće anemija i kronični umor, s jednakom zastupljenošću u obje bolesti. Povišen kalprotektin nađen je u 97 % ispitanika s Crohnovom bolesti te u 100 % ispitanika s ulceroznim kolitisom, dok značajniju hipoalbuminemiju te više vrijednosti CRP-a, sedimentacije eritrocita i fibrinogena nalazimo u oboljelih od Crohnove bolesti. Nakon potvrđivanje dijagnoze liječenje započinje prema protokolu, a remisija se nakon šest mjeseci postiže kod 70 % ispitanika s ulceroznim kolitisom te 52 % ispitanika s Crohnovom bolesti.

ZAKLJUČAK: Incidencija upalnih bolesti crijeva povećava se, uz visoku učestalost komorbiditeta, ali i visoke stope remisije. Nema značajne razlike među spolovima.

Ključne riječi: Crohnova bolest; ulcerozni kolitis; upalne bolesti crijeva; kalprotektin

8. SUMMARY

TITLE: Clinical features and complications of inflammatory bowel diseases in children treated at the Pediatric Department of the Osijek University Hospital Center

OBJECTIVES OF THE RESEARCH: The aim of this study is to examine the occurrence of inflammatory bowel diseases during a given period, to examine demographic, biochemical and anamnestic factors, comorbidities and therapeutic protocols in children.

STUDY DESIGN: A cross-sectional study with historical data

SUBJECTS AND METHODS: The research was conducted at the Pediatric Department of the Osijek University Hospital Center at the observed period from 2019 to 2023. By reviewing the medical documentation, the following were collected: anamnestic, clinical, biochemical and endoscopic data of 61 subjects who were either diagnosed or treated for inflammatory bowel disease in the given period.

RESULTS: In the observed period, 61 patients were treated, 31 of those with a diagnosis of ulcerative colitis, and 30 with a diagnosis of Crohn's disease. The total number of cases has been increasing over the years, with a peak for both diseases in 2023. 15 % of respondents had a positive family history, while 43 % were burdened with comorbidities. More than a third of the subjects had some psychological burden and were exposed to stressful factors in their environment. The most common symptoms are gastrointestinal symptoms, such as diarrhea (77 %) and abdominal pain (72 %), while bloody stool is significantly more frequent in subjects with ulcerative colitis. The most common complications were anemia and chronic fatigue, equally in both diseases. Elevated calprotectin was found in 97 % of subjects with Crohn's disease and 100 % of subjects with ulcerative colitis, while significant hypoalbuminemia and higher values of CRP, erythrocyte sedimentation and fibrinogen activity were found in patients with Crohn's disease. After confirming the diagnosis, the treatment was started according to the protocol, and remission after 6 months was achieved in 70 % of subjects with ulcerative colitis and 52 % of subjects with Crohn's disease.

CONCLUSION: The incidence of inflammatory bowel diseases is increasing over the years, with a high frequency of comorbidities, but also high rates of remission. There is no significant difference between the sexes.

Key words: Crohn disease; ulcerative colitis; inflammatory bowel diseases; calprotectin

9. LITERATURA

1. Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2022 Dec 22;151(1):e2022058037.
3. Pai RK, D’Haens G, Kobayashi T, Sands BE, Travis S, Jairath V, et al. Histologic assessments in ulcerative colitis: the evidence behind a new endpoint in clinical trials. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar 3;18(1–3):73–87.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S i sur. Harrison’s principles of internal medicine. 19. izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies; 2016.
5. Venkateswaran N, Weismiller S, Clarke K. Indeterminate Colitis – Update on Treatment Options. *J Inflamm Res*. 2021 Nov 30;14:6383–95.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
7. Pivac I, Jelacic Kadic A, Despot R, Zitko V, Tudor D, Runjic E, et al. Characteristics of the Inflammatory Bowel Disease in Children: A Croatian Single-Centre Retrospective Study. *Children*. 2023 Oct;10(10):1677.
8. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr*. 2023 Jan 17;10:1103713.
9. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 May 12;26(6):820–42.
10. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1053–60.
11. Nameirakpam J, Rikhi R, Rawat SS, Sharma J, Suri D. Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update. *Genes Dis*. 2020 Mar;7(1):93–106.

12. Belei O, Basaca DG, Olariu L, Pantea M, Bozgan D, Nanu A, et al. The Interaction between Stress and Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Patients. *J Clin Med*. 2024 Feb 27;13(5):1361.
13. Ashton JJ, Beattie RM. Inflammatory bowel disease: recent developments. *Arch Dis Child*. 2023 Jul 19;archdischild-2023-325668.
14. Mak JWY, Sun Y, Limsrivilai J, Abdullah M, Kaibullayeva J, Balderramo D, et al. Development of the global inflammatory bowel disease visualization of epidemiology studies in the 21st century (GIVES-21). *BMC Med Res Methodol*. 2023 May 25;23(1):129.
15. Ye Y, Manne S, Treem WR, Bennett D. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Populations: Recent Estimates From Large National Databases in the United States, 2007-2016. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Mar 4;26(4):619–25.
16. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Feb;2(Suppl 1):S6–16.
17. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
18. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1079-1089.e3.
19. Inflammatory bowel disease in children – from the diagnosis to the treatment Recommendations from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association. *Liječnički Vjesn [Internet]*. 2022 Apr 25 [datum pristupa: 10. travnja 2024.];144(Suppl 1). Dostupno na stranici: <https://hrcak.srce.hr/275701>
20. Xu J, Xu H ming, Yang M feng, Liang Y jie, Peng Q zhou, Zhang Y, et al. New Insights Into the Epigenetic Regulation of Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 31;13:813659.

21. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, Kotlarz D, McGovern DPB, Cho J, et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2022 Apr;20(4):e653–63.
22. Halfvarson J, Ludvigsson JF, Bresso F, Askling J, Sachs MC, Olén O. Age determines the risk of familial inflammatory bowel disease—A nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(3):491–500.
23. Bastida G, Mínguez A, Nos P, Moret-Tatay I. Immunoepigenetic Regulation of Inflammatory Bowel Disease: Current Insights into Novel Epigenetic Modulations of the Systemic Immune Response. *Genes.* 2023 Feb 23;14(3):554.
24. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol.* 2016 May 20;34(1):31–64.
25. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes.* 2022 Dec 16;13(12):2388.
26. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):60–9.
27. Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated with Monogenic Variants, Identified by Whole-exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology.* 2020 Jun;158(8):2208–20.
28. Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. DNA methylation in inflammatory bowel disease and beyond. *World J Gastroenterol WJG.* 2013 Aug 28;19(32):5238–49.
29. Noble AJ, Nowak JK, Adams AT, Uhlig HH, Satsangi J. Defining Interactions Between the Genome, Epigenome, and the Environment in Inflammatory Bowel Disease: Progress and Prospects. *Gastroenterology.* 2023 Jul;165(1):44-60.e2.
30. Pan WH, Sommer F, Falk-Paulsen M, Ulas T, Best L, Fazio A, et al. Exposure to the gut microbiota drives distinct methylome and transcriptome changes in intestinal epithelial cells during postnatal development. *Genome Med.* 2018 Apr 13;10(1):27.

31. de Oliveira ECS, Quaglio AEV, Magro DO, Di Stasi LC, Sasaki LY. Intestinal Microbiota and miRNA in IBD: A Narrative Review about Discoveries and Perspectives for the Future. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 13;24(8):7176.
32. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019 Oct;574(7776):117–21.
33. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780–9.
34. Nguyen LH, Örtqvist AK, Cao Y, Simon TG, Roelstraete B, Song M, et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov 1;5(11):986–95.
35. Aniwan S, Tremaine WJ, Raffals LE, Kane SV, Loftus EV. Antibiotic Use and New-Onset Inflammatory Bowel Disease in Olmsted County, Minnesota: A Population-Based Case-Control Study. *J Crohns Colitis.* 2018 Jan 24;12(2):137–44.
36. Becker E, Bengs S, Aluri S, Opitz L, Atrott K, Stanzel C, et al. Doxycycline, metronidazole and isotretinoin: Do they modify microRNA/mRNA expression profiles and function in murine T-cells? *Sci Rep.* 2016 Nov 17;6:37082.
37. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn’s disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut.* 2020 Sep 1;69(9):1637–44.
38. Ho SM, Lewis JD, Mayer EA, Bernstein CN, Plevy SE, Chuang E, et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jun;25(Suppl 2):S13–23.
39. Sun Y, Li L, Xie R, Wang B, Jiang K, Cao H. Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019 Oct 24;7:432.
40. van den Brink G, Stapersma L, Vlug LE, Rizopolous D, Bodelier AG, van Wering H, et al. Clinical disease activity is associated with anxiety and depressive symptoms in

- adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Aug;48(3):358–69.
41. Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Stec-Michalska K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. The influence of family pattern abnormalities in the early stages of life on the course of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep PR.* 2016 Aug;68(4):852–8.
 42. Krishna MZ, Barton KR, Perez CM, Walsh SM, Assa A, Kellermayer R. Academic Stress May Contribute to the Onset of Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Oct;67(4):e73–6.
 43. Ivković L, Hojsak I, Trivić I, Sila S, Hrbač P, Konjik V, et al. IBD phenotype at diagnosis, and early disease-course in pediatric patients in Croatia: data from the Croatian national registry. *Pediatr Res.* 2020 Dec;88(6):950–6.
 44. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3–25.
 45. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol WJG.* 2012 Nov 7;18(41):5862–9.
 46. von Allmen D. Pediatric Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018 Mar;31(2):80–8.
 47. Cabrera JM, Sato TT. Medical and Surgical Management of Pediatric Ulcerative Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018 Mar;31(2):71–9.
 48. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1118–32.
 49. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [datum pristupa: 26. travnja 2024.]. Dostupno na stranici: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>*
 50. Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 7;26(21):2768–80.

51. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Transl Pediatr.* 2019 Jan;8(1):16–22.
52. Jin HY, Lim JS, Lee Y, Choi Y, Oh SH, Kim KM, et al. Growth, puberty, and bone health in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatr.* 2021 Jan 14;21:35.
53. Graff LA, Geist R, Kuenzig ME, Benchimol EI, Kaplan GG, Windsor JW, et al. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Mental Health and Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023 Sep 5;6(Suppl 2):S64–75.
54. Yamamoto T, Nakase H, Watanabe K, Shinzaki S, Takatsu N, Fujii T, et al. Diagnosis and Clinical Features of Perianal Lesions in Newly Diagnosed Crohn's Disease: Subgroup Analysis from Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease (iCREST-CD). *J Crohns Colitis.* 2023 Aug 21;17(8):1193–206.
55. Kim S. Surgery in Pediatric Crohn's Disease: Indications, Timing and Post-Operative Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017 Mar;20(1):14–21.
56. Yu JX, East JE, Kaltenbach T. Surveillance of patients with inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Dec 1;30(6):949–58.
57. Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory Bowel Disease Biomarkers. *Med Res Rev.* 2022 Sep;42(5):1856–87.
58. Chen XF, Zhao Y, Guo Y, Huang ZM, Huang XL. Predictive value of fibrinogen in identifying inflammatory bowel disease in active stage. *BMC Gastroenterol.* 2021 Dec 15;21:472.
59. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018 Sep 21;24(35):4014–20.
60. Oliveira SB, Monteiro IM. State of the Art Review: Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *The BMJ [Internet].* 2017 [datum pristupa: 29. travnja 2024.];357. Dostupno na stranici: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888256/>

61. Légeret C, Furlano R, Köhler H. Therapy Strategies for Children Suffering from Inflammatory Bowel Disease (IBD)—A Narrative Review. *Children*. 2022 Apr 26;9(5):617.
62. Abu Hanna F, Atia O, Yerushalmy Feler A, Shouval D, Weiss B, Mresat H, et al. Thiopurines Maintenance Therapy in Children With Ulcerative Colitis: A Multicenter Retrospective Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(4):505–11.
63. Ashton JJ, Barakat FM, Barnes C, Coelho TAF, Batra A, Afzal NA, et al. Incidence and Prevalence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Continues to Increase in the South of England. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Aug;75(2):e20.
64. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr 1;162(4):1147-1159.e4.
65. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42.
66. Ivković L, Hojsak I, Trivić I, Sila S, Hrbač P, Konjik V, et al. Incidence and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Croatia: Data From the Croatian National Registry for Children With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020 Nov;59(13):1182–90.
67. Dong F, Kern I, Weidner J, Kügler K, Rothe U, Amin M, et al. Clinical course of new-onset Crohn's disease in children and adolescents in dependency of age, initial location, initial severity level and therapy over the period 2000-2014 based on the Saxon Pediatric IBD-Registry in Germany. *PloS One*. 2023;18(6):e0287860.
68. Jang J, Lee SH, Jeong IS, Cho J, Kim HJ, Oh SH, et al. Clinical Characteristics and Long-term Outcomes of Pediatric Ulcerative Colitis: A Single-Center Experience in Korea. *Gut Liver*. 2022 Mar 15;16(2):236–45.
69. Khalilipour BS, Day AS, Kenrick K, Schultz M, Aluzaitė K. Diagnostic Delay in Paediatric Inflammatory Bowel Disease—A Systematic Investigation. *J Clin Med*. 2022 Jul 18;11(14):4161.

70. Salhi H, Lahlou A, Dante ML, El Ouahabi H, Boujraf S, Ajdi F. Stature–weight growth delays: Clinical and etiological aspects. *J Fam Med Prim Care*. 2018;7(5):963–6.
71. Isa HM, Mohamed MS, Alahmed FA, Mohamed AM. Linear Growth Impairment in Patients With Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 14(7):e26562.
72. Medina Carbonell FR, Choyudhry Chandan O. Body Mass Index at Presentation of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 Sep;23(5):439–46.
73. Mb H, Bs K, Bd G, G F, R B, Sa C, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* [Internet]. 2005 Jan [datum pristupa: 28. svibnja 2024.];146(1). Dostupno na stranici: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15644819/>
74. Canova C, Ludvigsson JF, Di Domenicantonio R, Zanier L, Barbiellini Amidei C, Zingone F. Perinatal and Antibiotic Exposures and the Risk of Developing Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Nested Case-Control Study Based on a Population-Based Birth Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan;17(7):2409.
75. Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, Griffith M, Goldacre MJ. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2011 Feb 14;17(6):743–9.
76. Burgess C, Schnier C, Chalmers I, Russell RK, Hansen R, Henderson P, et al. OP19 Perinatal factors do not affect paediatric inflammatory bowel disease risk: A Scottish Nationwide Cohort study using administrative health data 1981–2017. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 15;14(Supplement_1):S016.
77. Kwon YH, Kim YJ. Pre-diagnostic Clinical Presentations and Medical History Prior to the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013 Sep;16(3):178–84.
78. Jasser-Nitsche H, Bechtold-Dalla Pozza S, Binder E, Bollow E, Heidtmann B, Lee-Barkley YH, et al. Comorbidity of inflammatory bowel disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2021 Apr;110(4):1353–8.

79. Thavamani A, Umapathi KK, Khatana J, Gulati R. Burden of Psychiatric Disorders among Pediatric and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Analysis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019 Nov;22(6):527–35.
80. Herzog D, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, Nydegger A, et al. Gender Differences in Paediatric Patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Sep;17(3):147–54.
81. Park S, Kang B, Kim S, Choi S, Suh HR, Kim ES, et al. Comparison between Pediatric Crohn's Disease and Ulcerative Colitis at Diagnosis in Korea: Results from a Multicenter, Registry-Based, Inception Cohort Study. *Gut Liver*. 2022 Nov 15;16(6):921–9.
82. Rothschild B, Rinawi F, Herman Y, Nir O, Shamir R, Assa A. Prognostic significance of granulomas in children with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6–7):716–21.
83. Kong G, Liu Z, Lu Y, Li M, Guo H. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in children: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 8;102(36):e34882.
84. Dolinger MT, Spencer EA, Lai J, Dunkin D, Dubinsky MC. Dual Biologic and Small Molecule Therapy for the Treatment of Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jul 27;27(8):1210–4.
85. Breton J, Kastl A, Conrad MA, Baldassano RN. Positioning Biologic Therapies in the Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease.
86. Alvisi P, Faraci S, Scarallo L, Congiu M, Bramuzzo M, Illiceto MT, et al. Major Abdominal Surgery for Pediatric Crohn's Disease in the Anti-TNF Era: 10-Year Analysis of Data From the IBD Registry of Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 Jan 5;izad310.
87. Dipasquale V, Antonelli E, Cannavò L, Cavatoi G, Romeo C, Trimarchi G, et al. Surgery-Related Quality of Life of Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 Dec 17 [datum pristupa: 29. svibnja 2024.];8. Dostupno na stranici: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.608370>

10. ŽIVOTOPIS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]