

# Kronične upalne bolesti crijeva u djece u Hrvatskoj: inicijalna prezentacija, dijagnostika, terapija i tijek bolesti u prvih šest mjeseci

---

Đukić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2025

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:496143>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



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**

**Sara Đukić**

**KRONIČNE UPALNE BOLESTI  
CRIJEVA U DJECE U HRVATSKOJ:  
INICIJALNA PREZENTACIJA,  
DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA I TIJEK  
BOLESTI U PRVIH ŠEST MJESECI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Sara Đukić**

**KRONIČNE UPALNE BOLESTI  
CRIJEVA U DJECE U HRVATSKOJ:  
INICIJALNA PREZENTACIJA,  
DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA I TIJEK  
BOLESTI U PRVIH ŠEST MJESECI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**Rad je ostvaren u Klinici za dječje bolesti Zagreb.**

**Mentorica rada: doc. dr. sc. Iva Hojsak, dr. med. spec. pedijatar, subspec. ped.  
gastroenterolog**

**Rad ima 45 lista, 4 tablice i 9 slika.**

## **ZAHVALE**

Veliko hvala mentorici doc. Ivi Hojsak, dr. med., na strpljenju, pristupačnosti i pomoći prilikom provođenja istraživanja i pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem na velikoj podršci obitelji i prijateljima, vašem vjerovanju u moje sposobnosti čak i onda kada bih tijekom studija posustala.

I naposljetku, želim posebno zahvaliti najboljim prijateljicama i kolegicama, Barbari i Sari: hvala vam što ste mi studij učinile izrazito lijepim periodom života, punim uspomena.

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 Kronične upalne bolesti crijeva.....	1
1.2 Epidemiologija .....	2
1.3 Etiopatogeneza .....	2
1.4 Klinička slika upalnih bolesti crijeva .....	3
1.5 Komplikacije i ekstraintestinalne manifestacije.....	4
1.6 Dijagnoza .....	4
1.7 Liječenje .....	5
1.8 Klasifikacije upalnih bolesti crijeva .....	6
<b>2. CILJEVI</b> .....	8
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	9
3.1 Ustroj studije .....	9
3.2 Ispitanici .....	9
3.3 Metode.....	9
3.4 Statističke metode .....	11
<b>4. REZULTATI</b> .....	12
4.1. Demografski podaci.....	12
4.2. Rezultati istraživanja prema ciljevima .....	21
<b>5. RASPRAVA</b> .....	31
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	36
<b>7. SAŽETAK</b> .....	37
<b>8. SUMMARY</b> .....	38
<b>9. LITERATURA</b> .....	40
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	45

## POPIS KRATICA

5-ASA – 5-aminosalicilna kiselina

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

CB – Crohnova bolest

CRP – C-reaktivni protein

DRP – digitorektalni pregled

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

EIM – ekstraintestinalne manifestacije

GH – hormon rasta (engl. *growth hormone*)

GI – gastrointestinalni (trakt/ poremećaj)

GnRH – gonadotropin-oslobađajući hormon

IBD – upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

IBD-U – intermedijarni kolitis (engl. *inflammatory bowel disease-unclassified*)

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

KKS – kompletna krvna slika

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

PEN – djelomična enteralna prehrana (engl. *partial enteral nutrition*)

PCDAI – indeks aktivnosti Crohnove bolesti u pedijatrijskoj dobi (engl. *Pediatric Crohn Disease Activity Index*)

PUCAI – indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskoj dobi (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*)

SE – sedimentacija eritrocita

TBC – tuberkuloza

TNF – faktor tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

UC – ulcerozni kolitis

VCE – endoskopija videokapsulom (engl. *video capsule endoscopy*)



## 1. UVOD

Kronične upalne bolesti crijeva predstavljaju skupinu imunološki posredovanih bolesti koje prvenstveno zahvaćaju probavni sustav, no klinički značaj imaju i u drugim organskim sustavima u tijelu. S rastućom incidencijom, ponajprije u razvijenim zemljama, i mogućim komplikacijama koje ih prate te značajno narušavaju kvalitetu života pacijenata, pobuđuju sve veći interes kako liječnika, tako i znanstvenika (1 – 3).

### 1.1 Kronične upalne bolesti crijeva

Pojmom kronične upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD), obuhvaćena su tri entiteta: Crohnova bolest (CB), ulcerozni kolitis (UC) te neklasificirana kronična upalna bolest crijeva (IBD-U), u slučaju kojeg određeni postotak pacijenata ne razvije jasnu kliničku, odnosno histopatološku sliku jednog od dva prethodno navedena entiteta nego postoji preklapanje. Govorimo o bolestima kroničnog tijeka koje odlikuju periodi remisije i egzacerbacije s mogućim nastankom ekstraintestinalnih manifestacija te intestinalnih komplikacija. Postoje dva vrška pojavnosti kroničnih upalnih bolesti crijeva – razdoblje između 2. i 4. desetljeća života, te 7. desetljeće života (4). U pedijatrijskoj populaciji susrest ćemo se i s pojmovima infantilni (bolest prije 2. godine života) i IBD s vrlo ranim početkom (djeca s dijagnozom prije 6. godine života) (2). Crohnova bolest označava granulomatoznu upalu crijeva. Riječ je o transmuralnoj upali koja zahvaća cijelu stijenku crijeva (zbog čega progresijom upale mogu nastati strikture crijeva ili se formirati fistule, odnosno apscesi), mezenterij i regionalne limfne čvorove. Iako se pojaviti može duž cijelog probavnog trakta, najčešće zahvaća ileocekalnu regiju, odnosno u djece ileokoličnu. Specifičnost CB-a naspram UC-a je prisutnost preskakajućih lezija koje ne prate cijeli kontinuitet crijeva, već je endoskopski moguće uočiti dijelove zdravog i bolesnog crijeva. Ulcerozni kolitis predstavlja oblik upalne bolesti crijeva kod koje je upalom zahvaćen kolon (i rektum) u kontinuitetu, a nekad je moguće da sekundarno dođe do promjena i u terminalnom ileumu („*backwash* ileitis“) (5). Za razliku od CB-a, kod UC-a upala ne zahvaća cijelu stijenku crijeva već samo sluznicu i podsluznicu što je i razlog zašto se fistule i strikture u ovom obliku bolesti ne javljaju. Ipak, moguć je nastanak postinflamatornih pseudopolipa – područja normalne ili hipertrofične sluznice okružene područjima atrofiranog tkiva (4). IBD-U karakterizira preklapanje kliničke slike i endoskopskih nalaza dvaju entiteta, UC i CB, a zapravo predstavlja prijelazno razdoblje prije razvoja jasne kliničke slike i postavljanja definitivne dijagnoze jedne od upalnih bolesti

crijeva, iako se kod dijela bolesnika niti nakon više godina ne može odrediti radi li se o UC-u ili CB-u. Prevalencija ovog oblika bolesti dvostruko je veća u pedijatrijskoj populaciji s jednakom učestalosti u oba spola (6).

## 1.2 Epidemiologija

Bilježi se sve veća učestalost pedijatrijskih slučajeva IBD-a diljem svijeta, s najvećom incidencijom u Sjevernoj Americi (2,4 – 15,4 slučaja na 100 000 stanovnika) i sjevernoj Europi (0 – 21,3 slučaja na 100 000 stanovnika), a najnižom u južnoj Europi (0 – 9,4 slučaja na 100 000 stanovnika), Aziji (0,5 – 21,6 slučaja na 100 000 stanovnika), Africi (0,9 slučaja na 100 000 stanovnika) i Južnoj Americi (0,4 – 3,0 slučaja na 100 000 stanovnika). Unatoč naznakama stagnacije u incidenciji IBD-a u nekim regijama, regije s već otprije poznatim visokim stopama pedijatrijskih IBD-a i dalje pokazuju pozitivan trend, no istovremeno novi se slučajevi javljaju iz područja u kojima do sada nije bilo opisanih slučajeva. Također, u posljednjim godinama zabilježen je i porast incidencije CB-a naspram UC-a (2 do 3 : 1) s neznatno većom učestalošću CB-a kod ženske djece. Prevalencija je također u porastu, s najvećim brojem oboljelih na 100 000 stanovnika u Europi (31,0 – 75,0), nešto manje u Sjevernoj Americi (28,3 – 63,6) i naposljetku Aziji (5,0 – 52,2) (7). U Hrvatskoj novooboljelih pedijatrijskih slučajeva IBD-a je 7,05 na 100 000 djece (od toga 2,63 oboljela čine pacijenti s CB-om, 3,87 s UC-om, te 0,55 ima IBD-U). Najmanja incidencija je na području Dubrovnik – Neretva, Split – Dalmacija s 4,50 – 4,85 novooboljelih na 100 000 djece, dok najveću incidenciju bilježi Međimurje s 22,80 pacijenata na 100 000 djece. Općenito gledano, primijećena je veća pojavnost IBD-a u sjevernom/kontinentalnom dijelu Hrvatske s 8,38/100 000 slučajeva naspram 4,26/100 000 u Dalmaciji (8).

## 1.3 Etiopatogeneza

Patofiziologija nastanka upalnih bolesti crijeva još nije u potpunosti razjašnjena, no smatra se da je uzrok multifaktorijalan, gdje je glavni patološki proces abnormalni odgovor imunološkog sustava na antigene bakterija u osobe koja je genetski predisponirana. U prilog utjecaju okolišnih čimbenika na nastanak bolesti govori prisutnost određene mikrobiote s većim udjelom bakterija koje imaju proupalni učinak na sluznicu, kao što su *Proteobacteria* i *Bacteroides*, te nedostatak protuupalnih bakterija (*Firmicutes*), kao i primjena antibiotika u terapiji što rezultira

poboljšanjem simptoma kod pacijenata (4, 9). Osim mikrobiote, primijećen je i utjecaj pušenja na razvoj CB-a s većim postotkom komplikacija kod pušača, dok pušenje u UC-u ima protektivni učinak. Imunološka komponenta koja abnormalno reagira na antigene navedenih bakterija uključuje Th1 obrazac imunološke reakcije u CB-u, a Th2 u UC-u, zaslužan za nastanak kronične upale (5). O učinku gena na razvoj bolesti govori činjenica da unutar obitelji s pozitivnom anamnezom postoji veća vjerojatnost obolijevanja. Ako je samo jedan roditelj zahvaćen bolešću, rizik da dijete oboli je 2 – 13 puta veći u odnosu na opću populaciju. Osim toga, danas je pronađeno više od 150 genskih lokusa odgovornih za nastanak IBD-a, od njih čak 30 specifično za CB, a 23 za UC. Unatoč značajnom broju moguće zahvaćenih lokusa, samo mali postotak pojavnosti (7,5 % za UC-a, 13,6 % za CB) može se objasniti genetikom, zbog čega se smatra da je utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj bolesti značajniji, osim u slučaju monogenskih bolesti (10, 11).

#### **1.4 Klinička slika upalnih bolesti crijeva**

Unatoč značajnom preklapanju simptoma upalnih bolesti crijeva, kao što su proljev i bolovi u trbuhu, razlike u prezentaciji ipak postoje. Djeca s Crohnovom bolešću prezentiraju se općim simptomima poput anoreksije (koja nastaje zbog povećanih prehrambenih potreba uslijed smanjene apsorpcije nutrijenata, smanjenog unosa hrane zbog straha od nastanka simptoma provociranih hranom i povećanih gubitaka zbog proljeva/steatoreje, smanjenja apsorpcijske površine uslijed kirurških resekcija ili gubitkom preko fistula), povišene tjelesne temperature, periumbilikalnih bolova nakon jela te učestalog proljeva, dok u UC-u prevladavaju krvavi proljevi i lažni nadražaj za pražnjenje crijeva bez eliminacije sadržaja (tenezam). Simptomi se ne razlikuju od simptoma prisutnih u odrasloj populaciji, no kod djece su češće ekstraintestinalne manifestacije (do 20 %) te perianalna bolest u CB-u (8 – 30 %) već u trenutku postavljanja dijagnoze. Potreba za detaljnijim praćenjem djece s IBD-om opravdana je zbog mogućnosti nastanka odstupanja u rastu i spolnom sazrijevanju, pogotovo ako je riječ o CB-u koji se često zbog nespecifične kliničke slike dijagnosticira kasnije (10). Ova dva fenomena objašnjavaju se prisutnošću kronične malnutricije, razvojem rezistencije na GH smanjenjem cirkulirajućeg IGF-1, efektora GH-a, te prisutnošću velike količine citokina koji interferiraju s GH-om i direktno štetno djeluju na gonade suprimirajući lučenje GnRH (9). Kod IBD-U klinička slika više nalikuje težem obliku UC-a te se i liječenje započinje na isti način kao i kod UC, a potom prilagođava ovisno o daljnjem razvoju bolesti. U više od 80 % pacijenata se u konačnici razvije UC (33 – 72 %) ili CB (17 – 37 %) (4).

## 1.5 Komplikacije i ekstraintestinalne manifestacije

Rana dijagnoza i liječenje najznačajniji su za smanjenje nastanka komplikacija, invalidnosti i održavanje kvalitete života. Duže vrijeme prisutnosti simptoma prije početka liječenja, kao i kasna dijagnoza, vode ka razvoju komplikacija, potrebom za češćom hospitalizacijom i kirurškim intervencijama (12). Komplikacije možemo podijeliti na intestinalne i ekstraintestinalne. Intestinalne komplikacije uključuju nastanak striktura, fistula i apscesa kod CB-a, dok kod UC-a nisu učestale. Kod UC-a od značajnih su fulminantni kolitis i toksični megakolon koji zahtijevaju hospitalno liječenje (4). Još jedna značajna komplikacija koja nastaje uslijed dužeg trajanja IBD-a je kolorektalni karcinom. Naspram odrasle populacije, u djece je razdoblje od dijagnoze IBD-a do pojave karcinoma značajno manje, za čak 8 – 9 godina (13). Ekstraintestinalne komplikacije nastaju kao posljedica imunogenih mehanizama koji karakteriziraju bolest, a to su: usporenje linearnog rasta, zaostajanje u spolnom razvoju, osteoporoza, bubrežni kamenci, periferne neuropatije i žučni kamenci (9). IBD, iako primarno bolesti crijeva, mogu imati ekstraintestinalne manifestacije (EIM) u svim organskim sustavima, no primarno zahvaćaju zglobove (artropatije/artritis), kožu (*Erythema nodosum*, *Pyoderma gangrenosum*, Sweet sindrom), oči (episkleritis, uveitis, konjunktivitis, glaukom) i jetru (primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis). Nekad su upravo one prva manifestacija bolesti, te su prisutne u čak 30 % djece prije dijagnoze. Ipak, EIM je češći kod CB-a nego kod UC-a (22,5 % naspram 10,3 %) (14).

## 1.6 Dijagnoza

Prije same pomisli na IBD u pedijatrijskoj populaciji bitno je napomenuti da klinička slika djece, posebice one mlađe od 2 godine, može oponašati i druge bolesti (primarne imunodeficijencije, alergijski (entero)kolitis i bolesti infektivne etiologije) koje diferencijalno dijagnostički ne bi trebalo zanemariti prije potvrđivanja dijagnoze IBD-a. Sveobuhvatna dijagnoza IBD-a obuhvaća: detaljno prikupljenu anamnezu pacijenta, fizikalni pregled (s DRP-om), antropometrijske mjere i određivanje odstupanja visine, mase i BMI-ja od standarda, laboratorijske pretrage (KKS, CRP, SE, jetreni enzimi, albumin – uz napomenu da normalan laboratorijski nalaz ne znači nužno odsutnost bolesti), određivanje fekalnog kalprotektina (nastaje u neutrofilima sluznice crijeva i ima bakteriostatski učinak), koji unatoč velikoj osjetljivosti, ima nisku specifičnost u dječjoj dobi (68 %). Potom, endoskopska dijagnostika (gornja i donja endoskopija s intubacijom terminalnog ileuma, te ako se sumnja na CB i MR

enterografija ili endoskopska videokapsula) u kombinaciji s uzimanjem biopsijskog materijala s više mjesta za patohistološku analizu. Uredan nalaz MRE-a ili VCE-a može značiti da je riječ o UC-u, IBD-U ili potpuno isključiti dijagnozu IBD-a, dok vidljive promjene na tim pretragama upućuju na CB (1, 10, 15). Svako dijete sa simptomima proljeva i abdominalne boli te promijenjenim nalazima koji upućuju na kroničnu bolest (povišeni serumski upalni parametri, povišen kalprotektin, anemija...) u trajanju od  $\geq 4$  tjedna trebalo bi se obraditi po dječjem gastroenterologu. Dijagnostički algoritam procjene rizika za IBD uključuje praćenje podataka iz anamneze (klinička slika, prisustvo pozitivne obiteljske anamneze, nenamjerni gubitak na tjelesnoj masi i EIM), praćenje abnormalnosti laboratorijskih nalaza – gdje su nalazi koji sugeriraju na IBD anemija, povišenje upalnih markera, više razine trombocita, te niži albumin – i u konačnici određivanje fekalnog kalprotektina. Na temelju ovih podataka određuje se potreba za endoskopskom dijagnostikom (1).

## 1.7 Liječenje

Terapija pedijatrijske populacije usmjerena je, kao i kod odraslih, na smanjivanje simptoma IBD-a, uspješno uvođenje i održavanje remisije, prevenciju nastanka komplikacija i u konačnici ostvarenje normalne funkcionalnosti s obraćanjem posebne pažnje na osiguravanje normalnog rasta i razvoja djeteta. Za uvođenje u remisiju kod upalnog oblika CB-a rabe se isključiva enteralna prehrana (engl. *Exclusive Enteral Nutrition*, EEN), kortikosteroidi ili biološka terapija. Prvu liniju liječenja u blagoj i umjerenoj bolesti čini EEN jer se pokazala podjednako uspješnom u postizanju ulaska u remisiju kao i kortikosteroidi, a bez izazivanja nuspojava koje njih prate. Uz popratno imunomodulatorno i protuupalno djelovanje, EEN djeluje pozitivno na rast i mineralizaciju kosti te na cijeljenje sluznice. Primjenjuje se oralno ili putem nazogastrične sonde tijekom 6 – 8 tjedana te se preporuča rasporediti ju u 5 – 6 obroka na dan, u nakani da se smanji osjećaj gladi. Najveći problem ovog oblika terapije je poteškoća s pridržavanjem ovako strogog režima prehrane. U tom slučaju, može se pokušati s CDED-om (engl. *Crohn's Disease Exclusion Diet*) koji obuhvaća istovremenu konzumaciju cjelovite prehrane i djelomične enteralne prehrane (engl. *Partial Enteral Nutrition*, PEN), a isključuje neke namirnice koje imaju negativne učinke na crijeva. Kada se s EEN-om ne postigne remisija, uvode se kortikosteroidi, peroralno ili intravenski, ovisno o težini kliničke slike. Njihova dugotrajna primjena u dječjoj dobi se izbjegava zbog mogućih nuspojava u vezi rasta i početka puberteta. Kod težih oblika bolesti, ili kod pacijenata koji su refraktorni na već navedene terapijske izbore, daje se anti-TNF biološka terapija. Kod fistulirajućeg tipa CB-a terapija izbora je anti-TNF

terapija, kirurško zbrinjavanje te ponekad i antibiotik (ciprofloksacin ili metronidazol). Za održavanje remisije u CB-u koristi se monoterapija ili kombinacije sljedećih lijekova: tiopurini (azatioprin/6 – merkaptopurin), metotreksat i/ili biološka terapija (infliksimumab/adalimumab). Preporuka je kod uvođenja terapije održavanja pratiti razine lijekova u krvi radi prilagodbe doze i adekvatne prevencije nastanka nuspojava. Unatoč svim rizicima, koji su za razvoj maligniteta relativno niski, dvojna terapija (biološka i metotreksat ili azatioprin) se preferira jer je tada manja mogućnost nastanka protutijela na infliksimumab (16). Tek nakon 6 – 12 mjeseci stabilne remisije uz stabilne vrijednosti infliksimumaba u serumu, može se razmisliti o ukidanju imunomodulatora. U liječenju blagog do umjerenog UC-a (indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskoj dobi; engl. PUCAI 10 - 60) za uvođenje i održavanje remisije prvu liniju liječenja čine 5-ASA spojevi; peroralni mesalazin, odnosno sulfasalazin ako dijete ne reagira na mesalazin. Dokazana je povećana učinkovitost terapije ako se istodobno s peroralnom primjenom i lokalna terapija mesalazinskih čepića ili klizmi, a u slučajevima izoliranog proktitisa supozitoriji mogu biti sami dovoljni za smirivanje upale. Nadalje, ako je dijete refraktno na 5-ASA spojeve, ili ima umjereno tešku bolest i opće simptome ili tešku aktivnu bolest, za postizanje remisije koriste se kortikosteroidi. U terapiji održavanja remisije, osim mesalazina, koriste se tiopurini ili biološka terapija. Primjena tiopurina preporučuje se pacijentima sa steroid-ovisnom formom bolesti gdje se kortikosteroidi ne mogu ukinuti kroz 3 mjeseca jer klinička slika perzistira te kod onih koji ne toleriraju mesalazin ili imaju teški akutni oblik bolesti. Prilikom primjene tiopurina preporuča se istodobna primjena i mesalazina, a o ukidanju tiopurina se razmišlja nakon minimalno godinu dana stabilne remisije s jasnim znakovima cijeljenja sluznice. Ako svi navedeni pokušaji održavanja remisije budu neuspjeli, prelazi se na biološku terapiju infliksimumabom (indukcija 0, 2, 6 tjedana, nakon toga svakih 8 tjedana). Kako je već prije spomenuto (vidi odlomak 1.4 Klinička slika upalnih bolesti crijeva ), IBD-U se liječi kao i UC (10, 16).

### **1.8 Klasifikacije upalnih bolesti crijeva**

Studije o pedijatrijskim upalnim bolestima crijeva variraju u kriterijima koje koriste za klasificiranje bolesnika, gdje pojedine klasifikacije uzimaju u obzir težinu kliničke slike, endoskopski nalaz (izgled i histološka građa), proširenost, odnosno zahvaćenost crijeva i sl., sve u svrhu optimiziranja terapije i praćenja tijeka bolesti te procjene težine bolesti. Indeks aktivnosti UC-a u pedijatrijskoj dobi (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Indeks*, PUCAI) je jednostavan, neinvazivan alat koji se koristi u procjeni težine simptoma UC-a, za

praćenje reakcije na liječenje te predviđanje i upravljanje komplikacijama i hitnim slučajevima. Prati prisutnost bolova u trbuhu (intenzitet), rektalno krvarenje (količinu), konzistenciju stolice, učestalost stolice (unutar 24 h), noćne defekacije (da/ne) i razinu aktivnosti. Vrijednosti se kreću 0 – 85, gdje < 10 predstavlja remisiju, 10 – 34 blagu težinu, 35 – 64 umjerenu težinu i > 65 jako tešku kliničku sliku (17). Indeks aktivnosti Crohnove blesti u pedijatrijskoj dobi (engl. *Pediatric Crohn disease activity indeks*, PCDAI) kao i PUCAI sastoji se od subjektivne procjene težine kliničke slike: abdominalna bol (intenzitet), broj stolica unutar 24 h i konzistencija te procjena općeg stanja. U procjenu ulaze i nalazi fizikalnog pregleda: promjene u tjelesnoj masi, napredovanje/nazadovanje u rastu u visinu, stanje abdomena (osjetljivost na dodir, palpabilna masa), prisutnost perirektalnih manifestacija, broj ekstraintestinalnih manifestacija; i uz to sve laboratorijski podaci, uključujući hematokrit, brzinu sedimentacije eritrocita i serumski albumin. Rezultat 0 – 10 označava neaktivnu bolest, 11 – 30 blagu aktivnost bolesti, a > 30 označava umjerenu do tešku aktivnost bolesti (18). Klasifikacija za CB koja obuhvaća godine kad je dijagnoza postavljena, anatomsku proširenost bolesti, ponašanje (nestrikturirajuća, nepenetrativna/strikturirajuća/penetrirajuća/perianalna bolest) i rast je Pariška klasifikacija. Pariška je nastala kao nadopuna Montrealske zbog dinamične prirode IBD-a u pedijatrijskoj populaciji (promjena mjesta bolesti i ponašanja tijekom vremena, zastoje u rastu). Za UC ove dvije klasifikacije prate anatomsku proširenost. Montrealska klasifikacija IBD-a razvijena je s idejom utvrđivanja točnog fenotipa (vrsta IBD-a i evolucija bolesti), jer je on neophodan ako se želi procijeniti korisnost genotipskih podataka u predviđanju kliničke varijabilnosti (19).

Zaključno, kronične upalne bolesti crijeva sve se češće javljaju u djece i adolescenata, a njihovo prepoznavanje i liječenje, unatoč postojanju smjernica, često se razlikuju. Podaci za Republiku Hrvatsku nisu dostupni. Cilj je stoga ovog rada prikazati simptome, tijek bolesti i liječenje u prvih 6 mjeseci od dijagnoze u Republici Hrvatskoj.

## 2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

- Ispitati zahvaćenost crijeva bolešću kod dijagnoze i usporediti s težinom simptoma i postojanjem ekstraintestinalnih manifestacija.
- Ispitati postoji li povezanost duljine simptoma prije dijagnoze s odgovorom na inicijalnu terapiju.
- Ispitati razliku u odgovoru na terapiju između upalnih bolesti crijeva.
- Ispitati postoje li spolne i dobne razlike u težini kliničke slike i postojanju zaostajanja u razvoju.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Studija je ustrojena kao kohortna studija.

#### 3.2 Ispitanici

Ispitanici su pedijatrijski pacijenti oboljeli od upalnih bolesti crijeva u Republici Hrvatskoj, u razdoblju od 2015. do 2023. godine. Uveden je sustav šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet djeteta čiji su podaci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja. Očekivana veličina uzorka je 400 bolesnika.

#### 3.3 Metode

Iz Nacionalnog registra djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva u Republici Hrvatskoj dobiven je popis pacijenata praćenih tijekom šest mjeseci od inicijalne dijagnoze upalne bolesti crijeva. Registar je osnovan 2016. godine u svrhu usporedbe trenda incidencije, prevalencije, dijagnoze i liječenja IBD-a u Republici Hrvatskoj s europskim registrima, kao i usporedbe promjena istih varijabli unutar same države. Do tada je kao jedini centar za pedijatrijski IBD u Hrvatskoj bio Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane u Klinici za dječje bolesti Zagreb koji je sudjelovao u EUOKIDS IBD registru (obuhvaća centre iz 24 države u Europi i Izraelu) od svog osnutka. Sada se podaci skupljaju iz 6 centara (Osijek, Rijeka, Split, 3 centra u Zagrebu). Registar prati tijek bolesti djece kod dijagnoze te 6, odnosno 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze (8). Prikupljeni su sljedeći podaci: spol, konačna dijagnoza, datum prvog pregleda, dob prilikom dijagnoze, datum dijagnoze, trajanje simptoma prije dijagnoze u mjesecima, masa, tjelesna visina, pozitivna obiteljska anamneza, bol u trbuhu, mučnina, krv u stolici, gubitak tjelesne mase, proljevaste stolice, pubertet, zastoj u rastu, febrilitet, perianalna bolest, tip perianalne bolesti, ekstraintestinalne manifestacije.

Iz podataka o tjelesnoj visini i masi, dobi i spolu dobiven je indeks tjelesne mase (BMI) i z-vrijednost (standardna devijacija u odnosu na masu, dob i BMI). Pothranjenost je definirana vrijednostima ispod -2 i -3 standardne devijacije (Z-vrijednosti), a Z-vrijednost između +1 i +2 označavaju povećanu tjelesnu masu, dok vrijednosti iznad 3 predstavljaju pretilost. Isti standardi vrijede i za visinu (20).

Iz laboratorijskih nalaza praćene su sljedeće vrijednosti: sedimentacija eritrocita, hemoglobin, C-reaktivni protein, hematokrit, trombociti, leukociti, serumski albumin, kalprotektin. Težina

same bolesti ispitat će se prema indeksu aktivnosti bolesti, što je za CB PCDAI, a za UC PUCAI. Također će se pratiti ultrazvučni, enterografijski, gastroskopski i kolonoskopski nalazi, zatim patohistološki potvrđena dijagnoza, terapija uvođenja u remisiju i terapija održavanja remisije te je li inicijalna terapija dovela do remisije, kao i liječenje antibioticima. Zahvaćenost crijeva bolešću odredit će se prema Pariškoj klasifikaciji (Tablica 1.).

Tablica 1. Prikaz distribucije bolesti prema Pariškoj klasifikaciji (21).

Crohnova bolest		Ulcerozni kolitis	
Dob kod postavljanja dijagnoze:	A1a: 0 - < 10 god. A1b: 10 - < 17 god.	Zahvaćenost:	E1: proktitis E2: ljevostrani kolitis (distalno od spleničke fleksure) E3: ekstenzivni kolitis (distalno od hepatalne fleksure) E4: pankolitis (proksimalno od hepatalne fleksure)
Lokalizacija:	L1: distalna 1/3 term. ileuma ± cekum L2: kolonička forma L3: ileokolonička forma L4a: gornji gastrointestinalni (GI) trakt do Treitzova ligamenta L4b: gornji GI trakt distalno od Treitzova ligamenta, a proksimalno od distalne 1/3 ileuma	Težina bolesti:	S0: nikad teška S1: barem jednom teška forma *Težina se definira prema PUCAI (vidi odlomak 1.8 Klasifikacije upalnih bolesti crijeva)
Ponašanje bolesti:	B1: nestrikurirajuća, nepenetrirajuća B2: strikturirajuća B3: penetrirajuća B2B3: strikturirajuća i penetrirajuća bolest p: perianalna bolest		
Rast:	G0: rast primjeren G1: rast usporen		

### 3.4 Statističke metode

Za analizu podataka prikupljenih u okviru ove kohortne studije korištene su statističke metode kako bi se osigurala točnost i pouzdanost rezultata. Prvi korak u analizi podataka bila je deskriptivna statistika, koja uključuje izračunavanje prosjeka, medijana, standardnih devijacija, i raspona za kvantitativne varijable poput dobi, trajanja simptoma prije dijagnoze, tjelesne mase i visine. Za kvalitativne varijable kao što su spol, tip dijagnoze i prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija koristio se prikaz distribucija frekvencija.

Nakon deskriptivne analize implementirane su inferencijalne statističke metode za testiranje hipoteza postavljenih u ciljevima istraživanja. Analiza je provedena postavljanjem generaliziranih linearnih modela uz korekciju za proširenost bolesti te uz interakciju nezavisnih varijabli. Korištena je Poissonova ili normalna distribucija ovisno o pojedinom modelu, a postavljeni modeli provjereni su standardnim dijagnostičkim metodama za testiranje pretpostavki linearnosti i homoskedastičnosti. Razina pogreške tipa I (alfa) postavljena je na 5 %. *P*-vrijednosti podešene su Holmovom metodom za višestruke usporedbe. Statistički značajnima smatraju se *P*-vrijednosti manje od 0,05. Svi statistički testovi i modeli provedeni su pomoću softvera za statističku analizu poput MedCalc© 2024 Software Ltd (inačica 23-32 bit, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org/>) ili R (version 4.3.1 for Windows).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografski podaci

Istraživanje je provedeno na 403 bolesnika oboljela od upalnih bolesti crijeva; od kojih je CB imalo 183 (45,4 %), UC 198 (49,1 %) i IBD-U 22 (5,5 %) pacijenta. Demografski podaci navedeni su u Tablici 3. Od ukupnog broja oboljelih od IBD-a, 163 (41,3 %) pacijenta bili su ženskog spola, a 232 (58,7 %) muškog. Kod pacijenata ženskog i muškog spola najmanje je bila zastupljena dijagnoza IBD-U, no više dječaka ju je imalo: 15 (68 %). Kod djevojčica raspodjela CB-a i UC-a bila je približno podjednaka s omjerom 0,95, dok je kod dječaka bilo nešto više slučajeva UC-a: 115 (49,5 %), omjera 0,88. Medijan dobi pacijenata iznosio je 14 godina (interkvartilnog raspona od 11 do 14 godina), u rasponu od najmanje 2 do najviše 18 godina. Za 8 pacijenata podatak o spolu nije bio evidentiran, a za 3 pacijenta nedostajao je podatak o dobi.

Pacijenti s UC-om imali su nešto kraći period od početka simptoma do postavljanja dijagnoze bolesti, dok je za CB i IBD-U taj period bio relativno sličan u trajanju (Tablica 3.). Najčešći simptomi IBD-a u Hrvatskoj bili su: bol u trbuhu, proljevaste te krvave stolice. Naspram njih najmanje je bilo prijavljeno mučnine. Zastoj u rastu i gubitak na masi bili su prevalentniji kod CB-a. Najčešći simptomi u CB-u bili su bol u trbuhu i proljevaste stolice, u UC-u krv u stolici, proljev te bol u trbuhu, dok je kod IBD-U najčešće bila prisutna proljevasta stolica (kod svih pacijenata) te bol u trbuhu (Tablica 2.).

Tablica 2. Raspodjela simptoma upalnih bolesti crijeva pedijatrijskih pacijenata u istraživanju

	Udio pacijenata sa simptomom; N (%)	CB; N (%)	UC; N (%)	IBD-U; N (%)
Bol u trbuhu	314 (70,9)	150 (47,7)	144 (45,8)	20 (6,3)
Mučnina	42 (9,5)	24 (57,1)	14 (33,3)	4 (9,5)
Krv u stolici	256 (57,8)	69 (26,9)	173 (67,5)	14 (5,4)
Gubitak na masi	192 (43,3)	99 (51,5)	78 (40,6)	15 (7,8)
Proljevaste stolice	303 (68,4)	115 (37,9)	166 (54,7)	22 (7,2)
Febrilitet	86 (19,4)	54 (62,7)	28 (32,5)	4 (4,6)
Zastoj rasta	22 (5,0)	17 (77,2)	3 (13,6)	2 (9,1)

Legenda: N – apsolutni broj, broj u zagradi predstavlja postotak, CB – Crohnova bolest, UC – ulcerozni kolitis, IBD-U - intermedijarni kolitis (engl. *inflammatory bowel disease-unclassified*)

Od ukupnog broja ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju, 52 ispitanika (12,9 %) imali su ekstraintestinalnu manifestaciju bolesti (EIM), dok EIM nije bio zabilježen u većine bolesnika (351 ispitanik (87,1 %)). Od ukupnog broja bolesnika s EIM-om (52), u njih 7 bilo je zabilježeno više od jednog EIM-a.

Tablica 3. Demografski podaci pedijatrijskih pacijenata u istraživanju

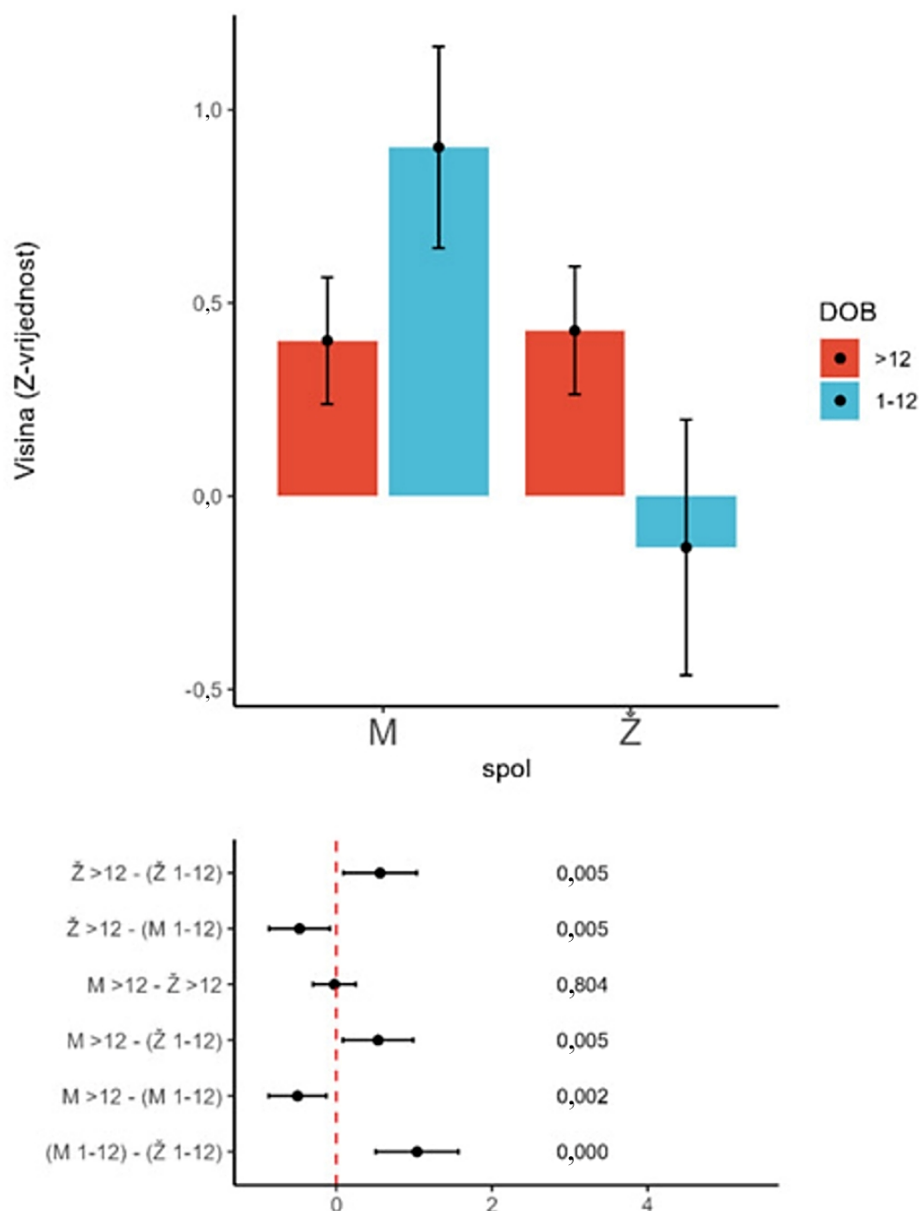
	CB	UC	IBD-U	P
Dob; srednja vrijednost (standardna devijacija)	14 (2,7)	13,7 (3,8)	13,1 (4,6)	0,345
Spol, ženski; N (%)	76 (46,6)	80 (49,1)	7 (4,2)	0,621
Trajanje simptoma prije dijagnoze u mjesecima; srednja vrijednost (standardna devijacija)	6,2 (6)	4,8 (5,3)	6,7 (6)	0,04
TM; srednja vrijednost (standardna devijacija) od Z-vrijednosti	-0,04 (1,2)	1,4 (4,3)	0,5 (2)	0,396
TV; srednja vrijednost (standardna devijacija) od Z-vrijednosti	0,3 (2)	0,7 (1,5)	0,6 (0,9)	0,196
BMI; srednja vrijednost (standardna devijacija) od Z-vrijednosti	-0,4 (1,4)	0,3 (1,5)	-0,2 (1,3)	< 0,001
Distribucija bolesti za CB *; N (%)				
L1	50 (28,4)			
L2	24 (13,6)			
L3	99 (56,3)			
L4a	62 (35,2)			
L4b	11 (6,3)			
Distribucija bolesti za UC *; N (%)				
E1		14 (7)		
E2		21 (10,6)		
E3		11 (5,5)		
E4		63 (31,8)		
Prisutnost EIM-a; N (%)	17 (3,2)	27 (5,1)	8 (1,5)	0,003
Sedimentacija eritrocita - mm/h; srednja vrijednost (standardna devijacija)	34,7 (21,6)	21,2 (19,2)	25,8 (20,1)	< 0,001
CRP - mg/l; srednja vrijednost (standardna devijacija)	38,4 (39,3)	11,5 (27)	21 (12,3)	< 0,001
Hemoglobin - g/l; srednja vrijednost (standardna devijacija)	118 (19)	122 (22)	117 (20)	0,148
Trombociti - x10 <sup>9</sup> /L; srednja vrijednost (standardna devijacija)	425 (147)	369 (133)	371 (145)	< 0,001
Albumin - g/l; srednja vrijednost (standardna devijacija)	37,2 (6)	41,7 (5)	40,9 (3,6)	< 0,001

Legenda: TM - tjelesna masa, TV - tjelesna visina, BMI - indeks tjelesne mase, CB – Crohnova bolest, UC – ulcerozni kolitis, EIM – ekstraintestinalne manifestacije, IBD-U - intermedijarni kolitis (engl. *inflammatory bowel disease-unclassified*), N – apsolutni broj, \* Tablica 1. Kod spola, distribucije bolesti za CB i UC i kod prisutnosti EIM-a broj izvan zagrade označava apsolutni broj, dok je u zagradi postotak. Dob (prikazana u godinama), trajanje simptoma prije dijagnoze, TM, TV, BMI, sedimentacija eritrocita, CRP, hemoglobin, trombociti i albumin prikazani su srednjom vrijednosti i standardom devijacijom (navedenom u zagradi). Podaci o TM-u, TV-u i BMI-ju dobiveni su iz Z-vrijednosti (vidi odlomak 3.3 Metode).

Od bolesnika s UC-om blagu formu bolesti imalo je 110 (56,9 %) bolesnika, umjerenu 67 (34,7 %), tešku 12 (6,2 %) te neaktivnu 4 (2,1 %) prema PUCAI indeksu. Za 5 pacijenata podatak o PUCAI nedostajao je. Što se tiče CB-a, najveći broj pacijenata imao je blagu formu bolesti 97 (53,8 %), zatim umjerenu do tešku, 67 (37,2 %) i najmanje je bilo bolesnika s neaktivnom bolesti, 16 (8,8 %). Za 3 pacijenta podatak o PCDAI nedostajao je.

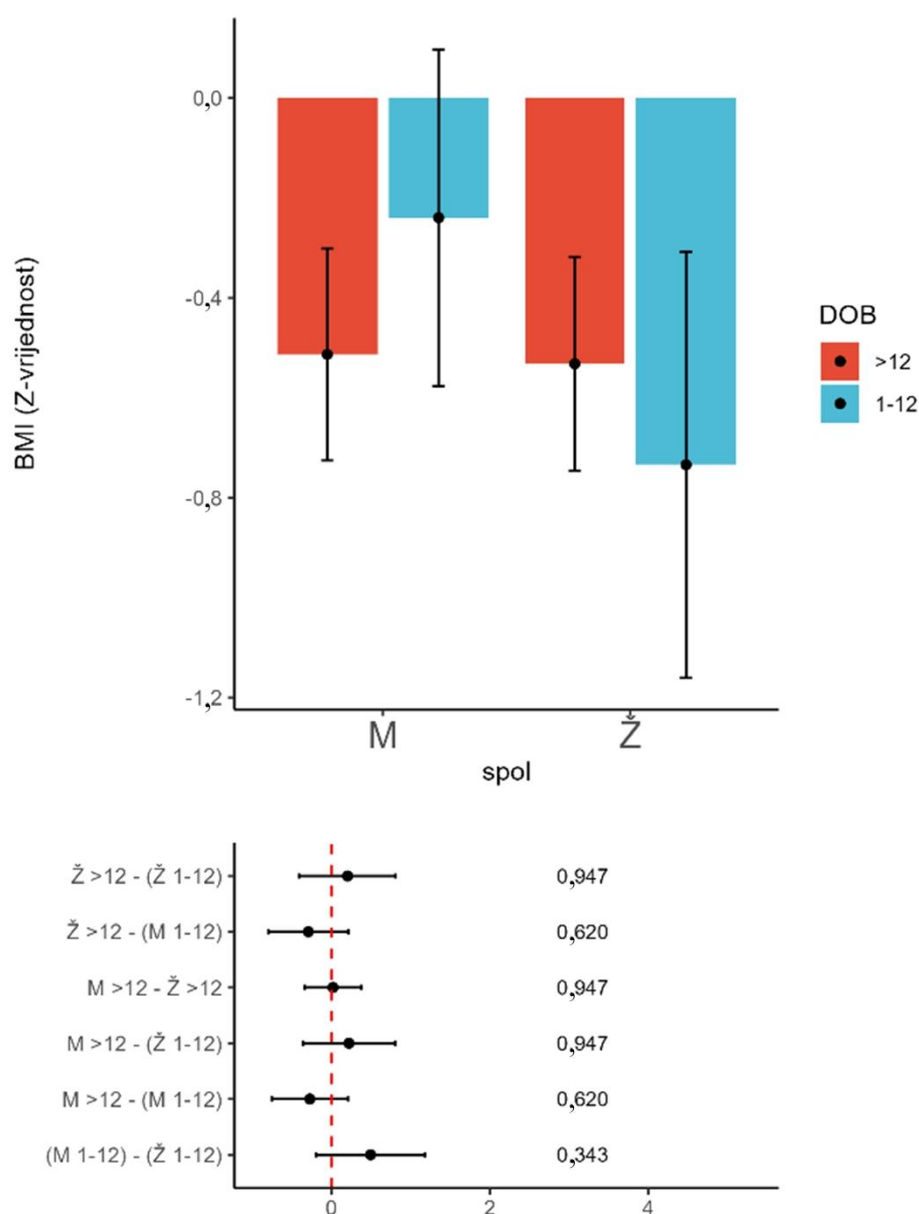
Raspodjelom pacijenata s CB-om po Pariškoj klasifikaciji uvidjela se najveća zastupljenost ileokolične lokalizacije, dok je pacijenata s lokalizacijom (gore) distalno od Treitzova ligamenta i proksimalno prema distalnoj 1/3 ileuma bilo najmanje. U UC-u najviše pacijenata imalo je pankolitis (proksimalno od hepatične flesure), dok je najmanje bilo ekstenzivne forme UC (Tablica 3.).

Nije bilo značajnog odstupanja od rasta u visinu u dječaka i djevojčica starijih od 12 godina s dijagnozom Crohnove bolesti ( $P = 0,804$ ). Značajna razlika u napredovanju u rastu bila je vidljiva između dječaka i djevojčica mlađih od 12 godina, gdje su dječaci bolje napredovali od djevojčica ( $P < 0,001$ ). Također, djevojčice starije od 12 godina slabije su napredovale od dječaka mlađih od 12 godina ( $P = 0,005$ ). Nadalje, dječaci stariji od 12 godina bolje su napredovali od djevojčica mlađih od 12 godina ( $P = 0,005$ ). Unutar spola dječaci mlađi od 12 godina bolje su napredovali od dječaka starijih od 12 godina ( $P = 0,002$ ), dok je kod djevojčica bilo obrnuto ( $P = 0,005$ ). Od 177 pacijenata koji su imali evidentiran podatak o visini, 2 pacijenta (1,1 %) imali su Z-vrijednost za visinu manju od -2. Nije bilo značajne razlike BMI-ja između dječaka i djevojčica, prema spolu i dobi ( $P$ -vrijednosti u svim slučajevima  $> 0,05$ ). Z-vrijednost BMI-ja manju od -2 imalo je 15 (8,4 %) pacijenata od njih ukupno 177 sa zabilježenim podatkom o BMI-ju (Slika 1., 2.).



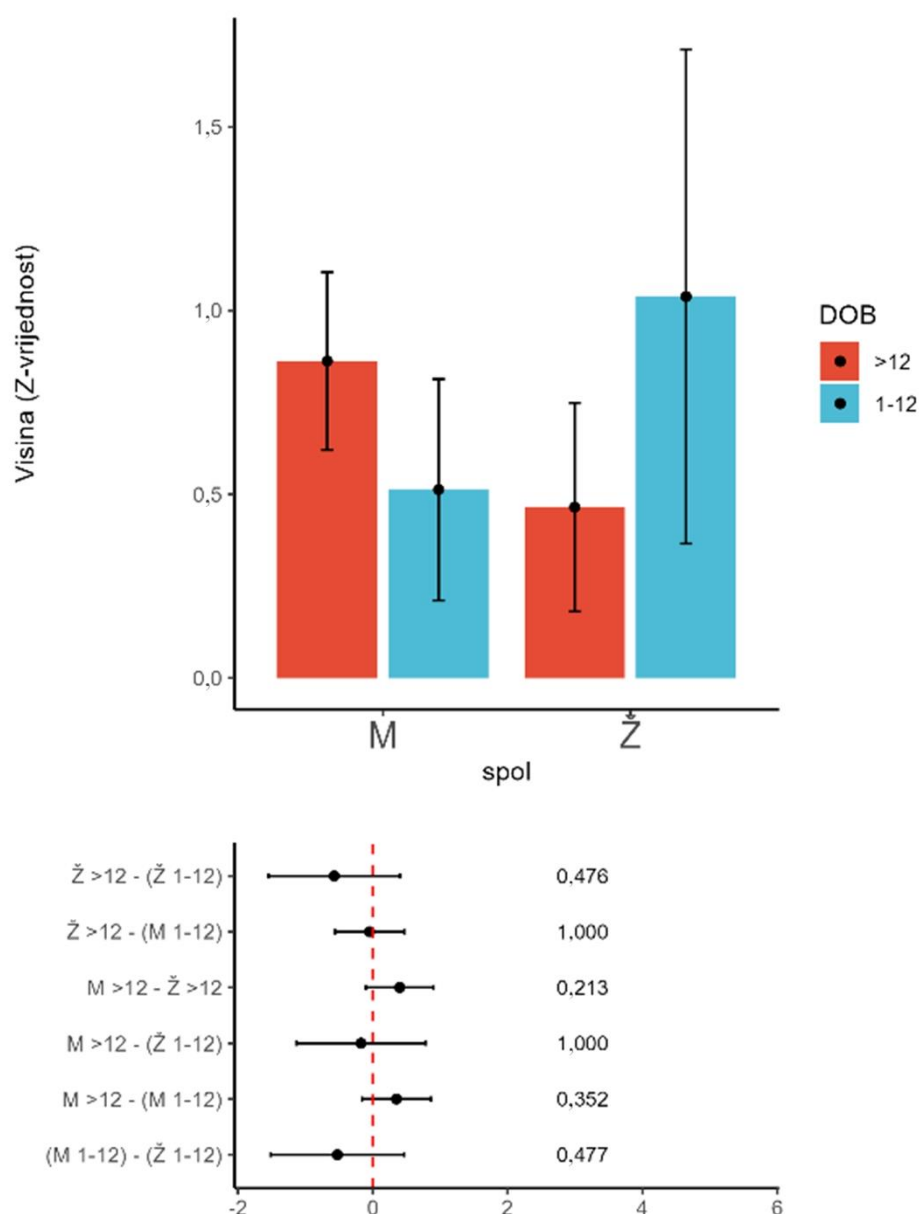
Slika 1. Usporedba dobi i spola sa zaostajanjem rasta u visinu; Z-vrijednost visina (Crohnova bolest). Kutijasti dijagram prikazuje raspodjelu podataka (minimum, maksimum, donji i gornji kvartil te medijan) Z-vrijednosti za visinu po spolu i dobnim skupinama ( 1 - 12 godina i > 12 godina) kod pacijenata s Crohnovom bolešću. Uspoređena je razlika u napredovanju visine unutar spola između djevojčica, odnosno dječaka, mlađih od 12 godina naspram starijih od 12 godina. Također je prikazana razlika u odnosu na spol, gdje su se uspoređivale djevojčice i dječaci iste dobne skupine, te stariji s mlađima različita spola. Na donjem dijelu slike prikazan je grafikon raspona pouzdanosti s omjerom izgleda na apscis i pacijentima podijeljenim u već navedene podskupine na ordinati. S desne strane grafa nalaze se P-vrijednosti za svaku od uspoređivanih grupa pacijenata. Ž – ženski spol, M – muški spol.



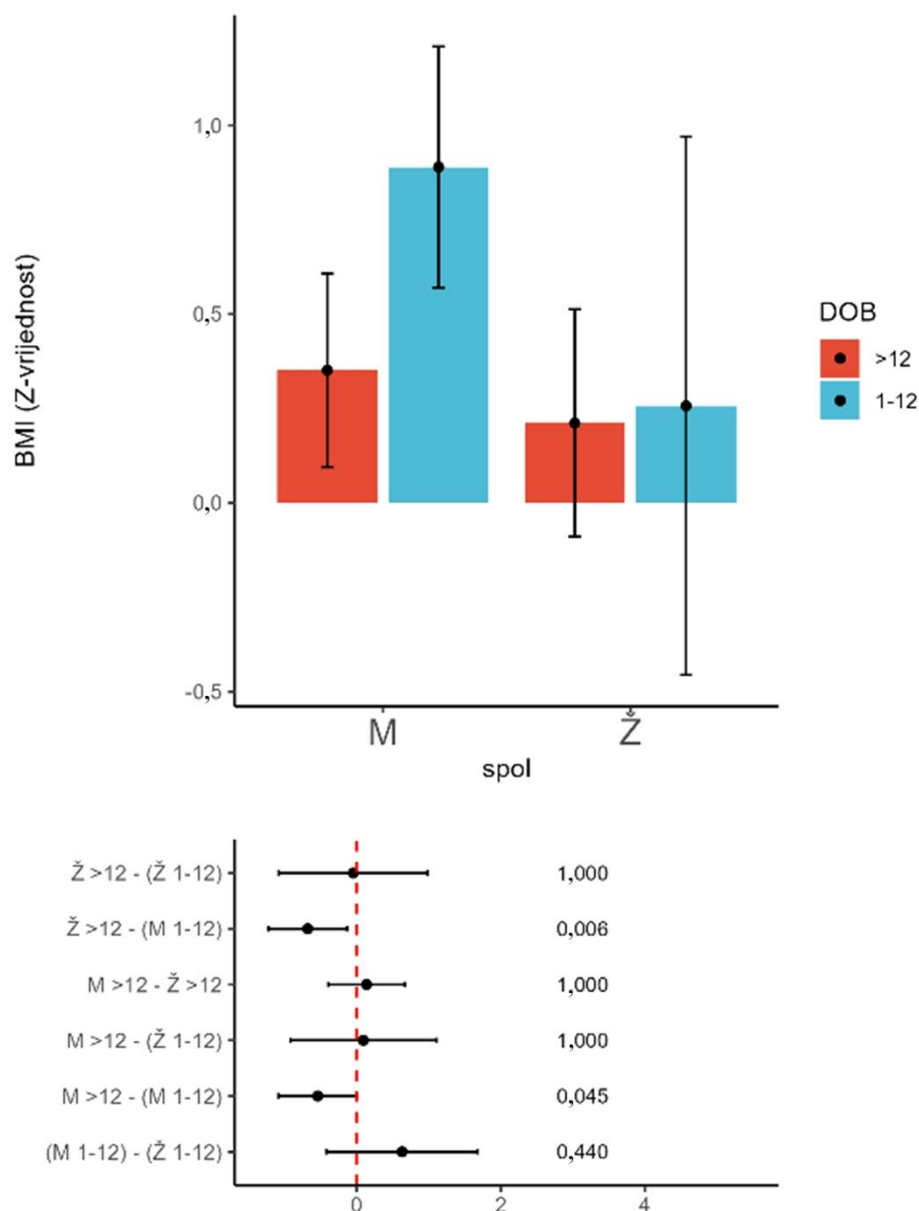


Slika 2. Usporedba dobi i spola sa zaostajanjem rasta s obzirom na BMI; Z-vrijednost BMI (Crohnova bolest). Kutijasti dijagram prikazuje raspodjelu podataka (minimum, maksimum, donji i gornji kvartil te medijan) Z-vrijednosti za BMI po spolu i dobnim skupinama ( 1 - 12 godina i > 12 godina) kod pacijenata s Crohnovom bolešću. Uspoređena je razlika u napredovanju s obzirom na BMI unutar spola između djevojčica, odnosno dječaka, mlađih od 12 godina naspram starijih od 12 godina. Također je prikazana razlika u odnosu na spol, gdje su se uspoređivale djevojčice i dječaci iste dobne skupine, te stariji s mlađima različita spola. Na donjem dijelu slike prikazan je grafikon raspona pouzdanosti s omjerom izgleda na apscis i pacijentima podijeljenim u već navedene podskupine na ordinati. S desne strane grafa nalaze se P-vrijednosti za svaku od uspoređivanih grupa pacijenata. Ž – ženski spol, M – muški spol, BMI - indeks tjelesne mase.

U pacijenata kojima je dijagnosticiran UC nije bilo značajnog odstupanja od rasta u visinu po dobi i spolu ( $P$ -vrijednosti u svim slučajevima  $> 0,05$ ).  $Z$ -vrijednost manju od  $-2$  imao je 1 pacijent od 186 (0,5 %) koji su imali podatak  $Z$ -vrijednosti za visinu. Nije bilo značajne razlike u vrijednostima BMI-ja između dječaka i djevojčica iste dobne skupine ( $P > 0,05$ ). Unutar spola, kod dječaka uočena je značajna razlika između dobnih skupina, gdje su dječaci mlađi od 12 godina imali normalnije vrijednosti BMI-ja ( $P = 0,045$ ). Kod djevojčica nije bilo značajnog odstupanja naspram dobi. Značajna razlika u BMI-ju bila je vidljiva u dječaka mlađih od 12 godina naspram djevojčica starijih od 12 godina, gdje su dječaci imali normalnije vrijednosti ( $P = 0,006$ ). Od 186 pacijenata koji su imali podatke za  $Z$ -vrijednost BMI-ja, njih 7 (3,7%) imalo je  $Z$  manji od  $-2$  (Slika 3., 4.).



Slika 3. Usporedba dobi i spola sa zaostajanjem rasta u visinu; Z-vrijednost visina (ulcerozni kolitis). Kutijasti dijagram prikazuje raspodjelu podataka (minimum, maksimum, donji i gornji kvartil te medijan) Z-vrijednosti za visinu po spolu i dobnim skupinama ( 1 - 12 godina i > 12 godina) pacijenata s ulceroznim kolitisom. Uspoređena je razlika u napredovanju visine unutar spola između djevojčica, odnosno dječaka, mlađih od 12 godina naspram starijih od 12 godina. Također je prikazana razlika u odnosu na spol, gdje su se uspoređivale djevojčice i dječaci iste dobne skupine, te stariji s mlađima različita spola. Na donjem dijelu slike prikazan je grafikon raspona pouzdanosti s omjerom izgleda na apscis i pacijenatima podijeljenim u već navedene podskupine na ordinati. S desne strane grafa nalaze se P-vrijednosti za svaku od uspoređivanih grupa pacijenata. Ž – ženski spol, M – muški spol.



Slika 4. Usporedba dobi i spola sa zaostajanjem rasta s obzirom na BMI; Z-vrijednost BMI (ulcerozni kolitis). Kutijasti dijagram prikazuje raspodjelu podataka (minimum, maksimum, donji i gornji kvartil te medijan) Z-vrijednosti za BMI po spolu i dobnim skupinama ( 1 - 12 godina i > 12 godina) pacijenata s ulceroznim kolitisom. Uspoređena je razlika u napredovanju s obzirom na BMI unutar spola između djevojčica, odnosno dječaka, mlađih od 12 godina naspram starijih od 12 godina. Također je prikazana razlika u odnosu na spol, gdje su se uspoređivale djevojčice i dječaci iste dobne skupine, te stariji s mlađima različita spola. Na donjem dijelu slike prikazan je grafikon raspona pouzdanosti s omjerom izgleda na apscis i pacijenatima podijeljenim u već navedene podskupine na ordinati. S desne strane grafa nalaze se P-vrijednosti za svaku od uspoređivanih grupa pacijenata. Ž – ženski spol, M – muški spol, BMI - indeks tjelesne mase.

#### 4.2. Rezultati istraživanja prema ciljevima

U bolesnika s CB-om većina je prema PCDAI-u imala blagu bolest, zatim umjerenu do tešku i, najmanje zastupljeno, neaktivnu bolest (vidi odlomak 4.1 Demografski podaci). U bolesnika s blagom bolesti najčešće je bio zahvaćen terminalni ileum i kolon (ileokolonička forma bolesti), 88 (41,1 %), potom su podjednako bili zahvaćeni predio distalne trećine ileuma i dio proksimalno od Treitzova ligamenta, 51 (23,8 %) i, u konačnici najmanje, dio distalno od Treitzova ligamenta i proksimalno prema distalnoj trećini ileuma. U pacijenata s umjerenom do teškom formom bolesti, najviše pacijenata imalo je promjene u ileokoličnoj regiji, 90 (45,7 %), zatim proksimalno od Treitzova ligamenta, 55 (27,9 %), a 22 (11,2 %) pacijenata imalo je promjene u distalnoj trećini ileuma, te su kao i kod blage bolesti kolon, 16 (8,1 %) i predio distalno od Treitzova ligamenta bile najmanje zastupljene lokalizacije, 14 (7,1 %). Pacijentima koji su imali neaktivnu bolest većinski je zahvaćen ileokolon, 9 (47,4 %), zatim distalna trećina ileuma, 6 (31,6 %) i najmanje predio proksimalno od Treitzova ligamenta, 4 (21,1 %). Kolon i dio crijeva distalno od Treitzova ligamenta i proksimalno prema distalnoj trećini ileuma nisu bili zahvaćeni upalom. Korelacijom je dokazano da su bolesnici s proširenijom formom CB-a imali težu kliničku sliku (koef. 0,172;  $P = 0,023$ ). Ukupno 37 (52,8 %) pacijenata s umjerenom do teškom bolešću imalo je zahvaćeno više od jednog segmenta crijeva, naspram 27 (38,5 %) pacijenata s blagom bolešću.

Što se tiče UC-a, s obzirom na PUCAI, najviše bolesnika imalo je blagu bolest, zatim umjerenu, potom tešku, a najmanje registriranih bilo je s neaktivnim oblikom bolesti (vidi odlomak 4.1 Demografski podaci). U bolesnika s blagom bolesti najzastupljeniji je bio pankolitis, 91 (47,6 %), zatim ljevostrani kolitis, 52 (27,2 %), potom ekstenzivni kolitis, a najmanje je bilo bolesnika s ulcerativnim proktitisom, 22 (11,5 %). Pankolitis je bio najzastupljeniji u kategoriji umjerene bolesti, 38 (73,1 %), zatim ljevostrani kolitis, 7 (13,5 %), proktitis kojeg je imalo, 4 (7,7 %), i naposljetku ekstenzivni kolitis, 3 (5,8 %); njega je također bilo manje naspram podskupine blage bolesti, gdje ga je imalo, 26 (13,6 %) pacijenata. Kod pacijenata s teškom bolešću ulcerativni proktitis javljao se kod, 4 (57,1 %) djece, a nešto manje djece imalo je pankolitis, 3 (42,9 %). Ostalih lokalizacija nije bilo u ovoj kategoriji. U bolesnika s neaktivnom bolešću najviše je bilo ljevostranog kolitisa, 2 (66,7 %), a ostatak su činili pacijenti s pankolitisom, 1 (33,3 %). Niti jedan pacijent nije bio zabilježen s ulcerativnim proktitisom, niti ekstenzivnim kolitisom unutar te kategorije bolesti. Korelacija između proširenosti bolesti UC

i težine kliničke slike nije se pokazala statistički značajnom (koef. -0,087;  $P = 0,378$ ). U statistiku su ulazili i pacijenti koji imaju više od jedne lokalizacije.

U cijelom uzorku pacijenata najčešći EIM bio je u skupini bolesti jetre i žučnih vodova (51,9 %), dok je najmanje pacijenata imalo otok mekih česti (1,9 %) (Tablica 4.).

Tablica 4. Raspodjela ekstraintestinalnih manifestacija u cijelom uzorku pacijenata

Ekstraintestinalne manifestacije	N	Postotak (%)
Bolesti jetre i žučnih vodova	27	51,9
Dermatovenerološke promjene	4	7,7
Reumatološke manifestacije	25	48,1
Anemija	2	3,8
Otok mekih česti	1	1,9
	52	100,0

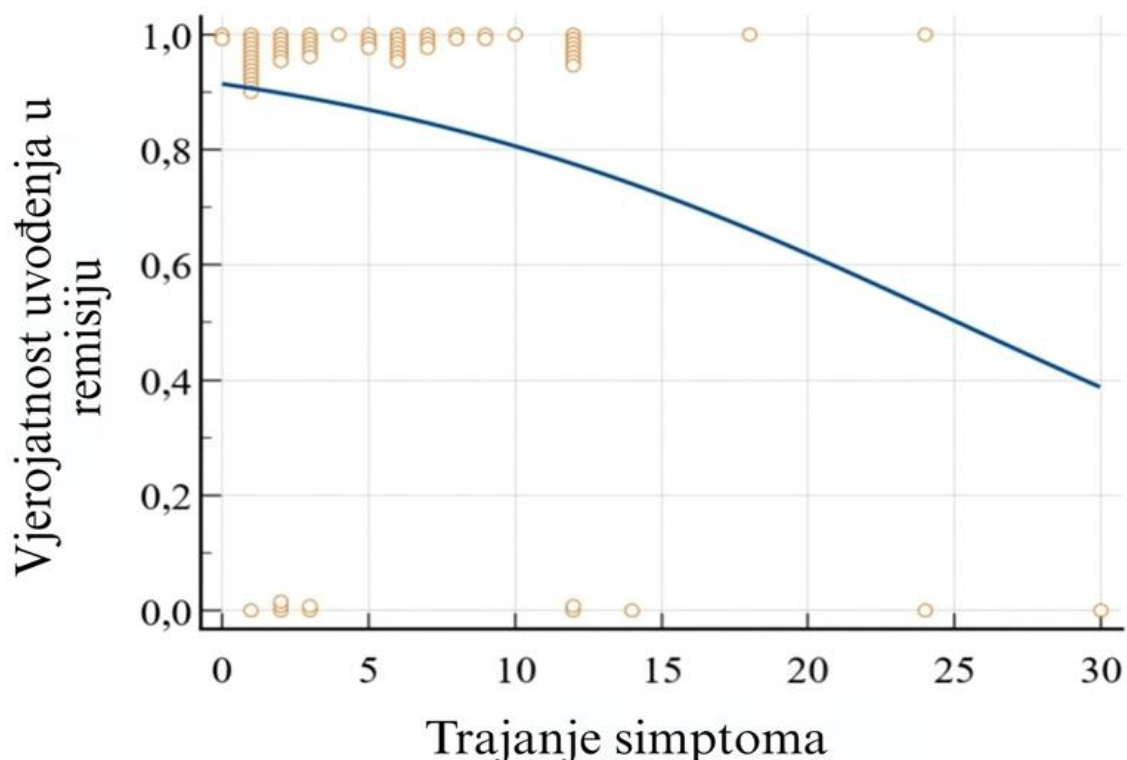
Legenda: Pojmom bolesti jetre i žučnih vodova obuhvaćeni su entiteti: autoimuni hepatitis, povišene vrijednosti transaminaza, lezija jetre, sklerozirajući kolangitis, jetrena bolest – sindrom preklapanja. Skupina dermatovenerološke promjene obuhvaća: nediferencirani osip, psorijaziformni dermatitis, granulomatozni limfadenitis spolovila i alopeciju. Pod reumatološke manifestacije spadaju: nodozni eritem, artritis, juvenilna spondiloartropatija, aftozni stomatitis, vaskulitis te artralgiya. N – apsolutni broj.

Ekstraintestinalne simptome u CB-u imalo je 17 (32,7 % od svih ekstraintestinalnih komplikacija) pacijenata, od kojih je jedan imao više od jedne EIM. Reumatološke manifestacije bile su najučestalije i imalo ih 15 pacijenata (88,2 %), dva su pacijenta imala dermatovenerološkom promjenom (11,7 %), te jedan sa simptomima iz skupine bolesti jetre i žučnih vodova (5,8 %). U CB-u nađena je pozitivna korelacija između težine kliničke slike i postojanja EIM-a (koef. 0,163,  $P = 0,032$ ). Najčešći je EIM bio zabilježen u koloničkoj formi CB-a (L2 lokalizacija) u 6 (25 %), potom u ilealnoj formi (L1 lokalizacija) bolesti u 4 (16 %), te u 5 (20 %) bolesnika s ileokoloničkim oblikom bolesti (L3 lokalizacija).

EIM bolesti u UC-u imalo je 27 (51,9 % od svih ekstraintestinalnih komplikacija) pacijenata. Bolesti jetre i žučnih vodova bile su najučestaliji EIM i imalo ih 21 pacijent (77,7 %), dok je EIM u vidu otoka mekih česti bio najmanje zastupljen, imao ga je samo jedan pacijent (3,7 %). Najveći broj pacijenata, koji su ujedno imali neki EIM i podatak o proširenosti bolesti (15), bolovao je od pankolitisa, 10 (66,6 %), a najčešća EIM bila je iz skupine bolesti jetre i žučnih

vodova, 8/15 (53,3 %). Naspram tome, samo jedan pacijent s ektenzivnim kolitisom imao je EIM (6,66 %), dok su pacijenti s proktitisom i ljevostranim kolitisom imali podjednako EIM, 2 (13,3 %). 4 pacijenta s UC imala su više od jedne EIM. U UC-u nije nađena statistički značajna povezanost između proširenosti bolesti i postojanja EIM-a (koef. 0,012,  $P = 0,904$ ) niti između težine kliničke slike i postojanja EIM-a (koef. -0,03,  $P = 0,684$ ).

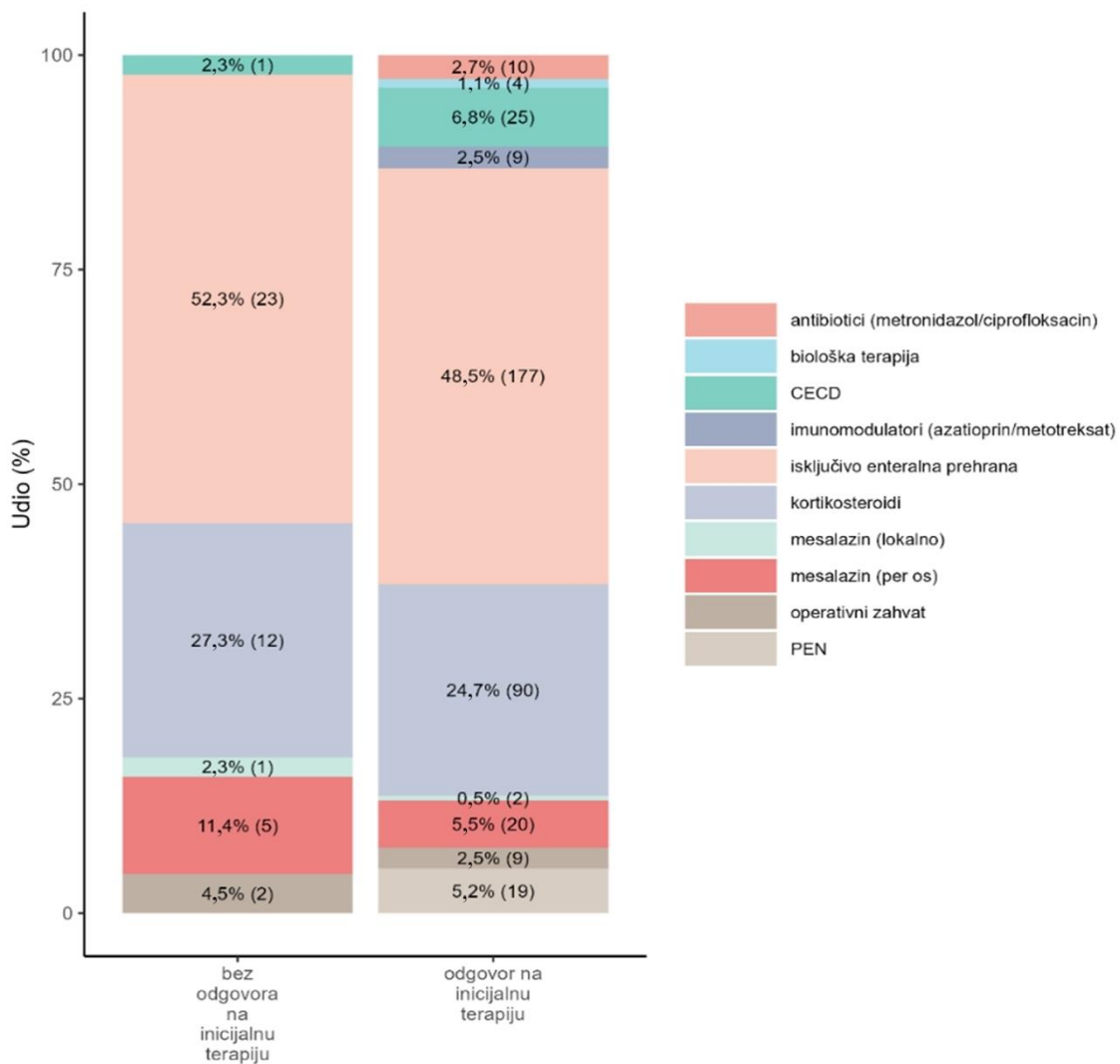
U sljedećem dijelu navodimo utjecaj primijenjene terapije na vjerojatnost odgovora na terapiju. Pacijenti s CB-om koji su primili terapiju ranije, odnosno period od postavljanja dijagnoze i primanja terapije je bio kraći, imali su veću vjerojatnost da će odgovoriti na inicijalnu terapiju u odnosu na pacijente koji su simptome imali duži period (koef. -0,094271,  $P = 0,05$ ). Podataka o uvođenju u remisiju s inicijalnom terapijom za pacijente s UC-om nije bilo, stoga nije bilo moguće utvrditi povezanost duljine simptoma prije liječenja s uspješnošću uvođenja u remisiju (Slika 5.).



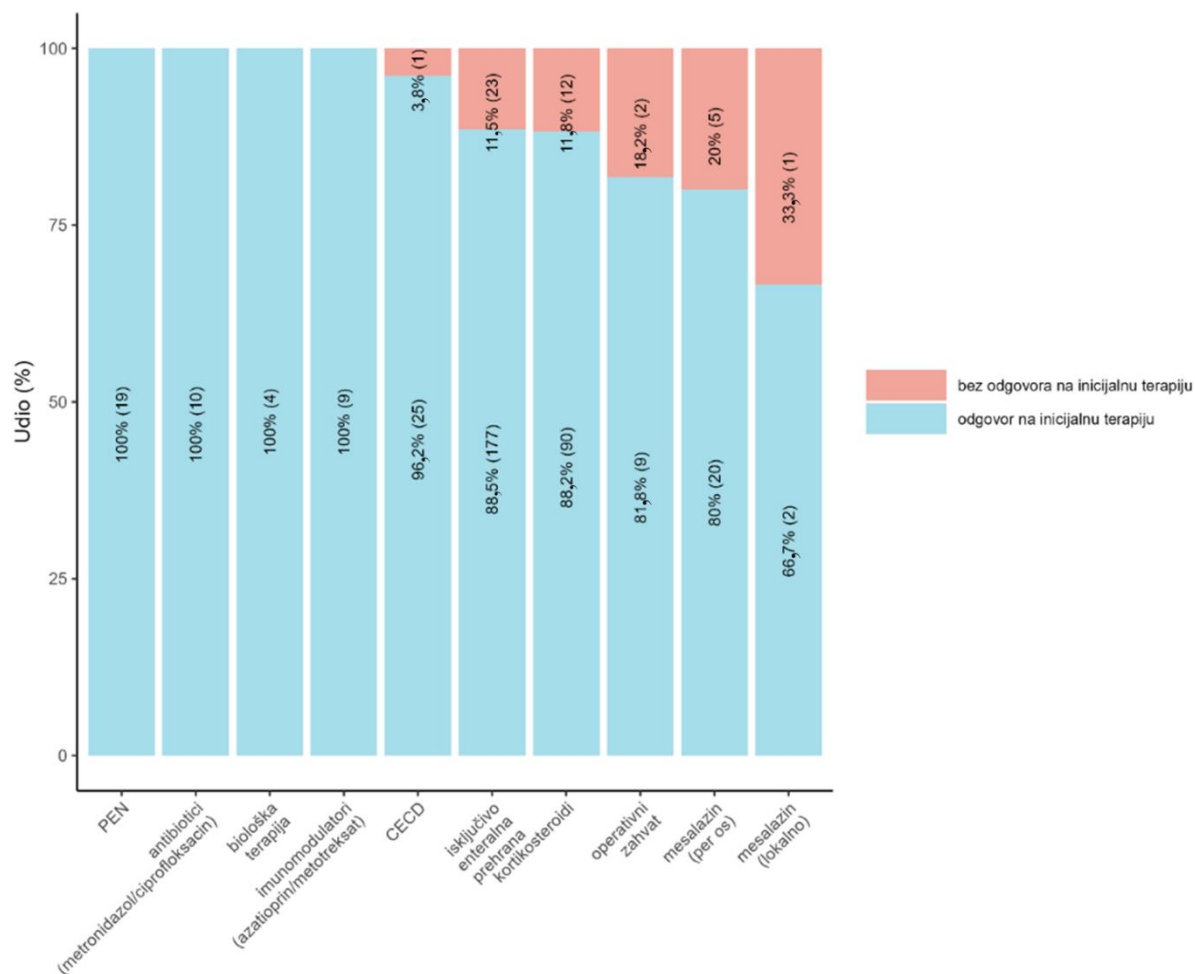
Slika 5. Vjerojatnost postizanja remisije inicijalnom terapijom u odnosu na duljinu trajanja simptoma kod Crohnove bolesti (izraženi u mjesecima)

Terapiju uvođenja u remisiju i odgovor na nju navodimo u slikama 6., 7.. Kod pacijenata s CB-om najzastupljenija terapija uvođenja u remisiju bila je EEN, primilo ju je 115 pacijenata (47,9 %), a najmanje je primilo biološku terapiju i to 6 pacijenata (2,5 %). Od pacijenata na EEN-u, u njih 177 (88,5 %) postignut je željeni odgovor na tu terapiju. Odličan odgovor pokazala je i CECD + PEN dijetetska terapija, koja je upotrijebljena kod manjeg broja djece, ali je dovela u remisiju bolest u 25 (96,2 %) pacijenata (1). Kortikosteroidi su imali približno istu efikasnost kao i EEN, s 90 (88,2 %) pacijenata koji su odgovorili na terapiju. Nije bilo statistički značajne razlike između ove tri vrste terapije korištene za uvođenje CB-a u remisiju ( $P = 0,578$ ). Pojedini pacijenti primali su kombiniranu terapiju (Slika 6., 7.).





Slika 6. Udio pacijenata s Crohnovom bolešću uvedenih u remisiju inicijalnom terapijom (terapija uvođenja u remisiju te terapija održavanja remisije) s obzirom na izabrani terapijski modalitet

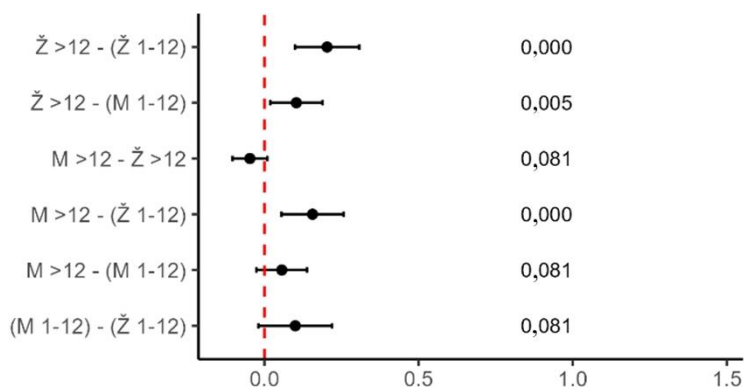
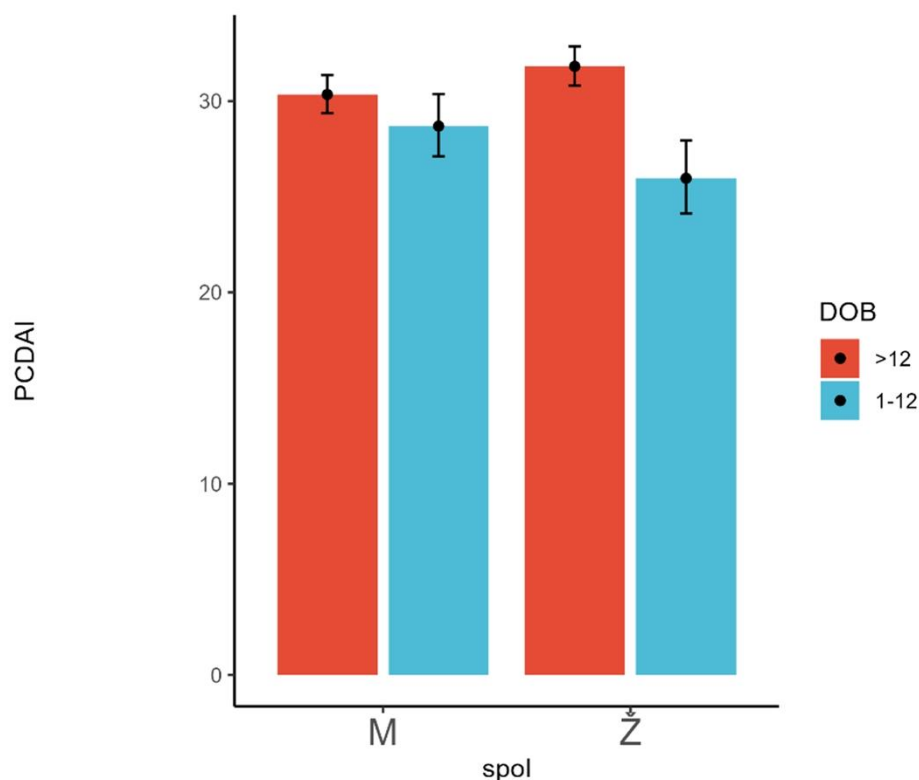


Slika 7. Udio pacijenata s Crohnovom bolešću uvedenih u remisiju inicijalnom terapijom – efikasnost terapijskog modaliteta

Zbog nedostatka podataka o odgovoru bolesti na terapiju kod pacijenata s UC-om nemoguće je bilo ispitati razliku u odgovoru na terapiju između upalnih bolesti crijeva.

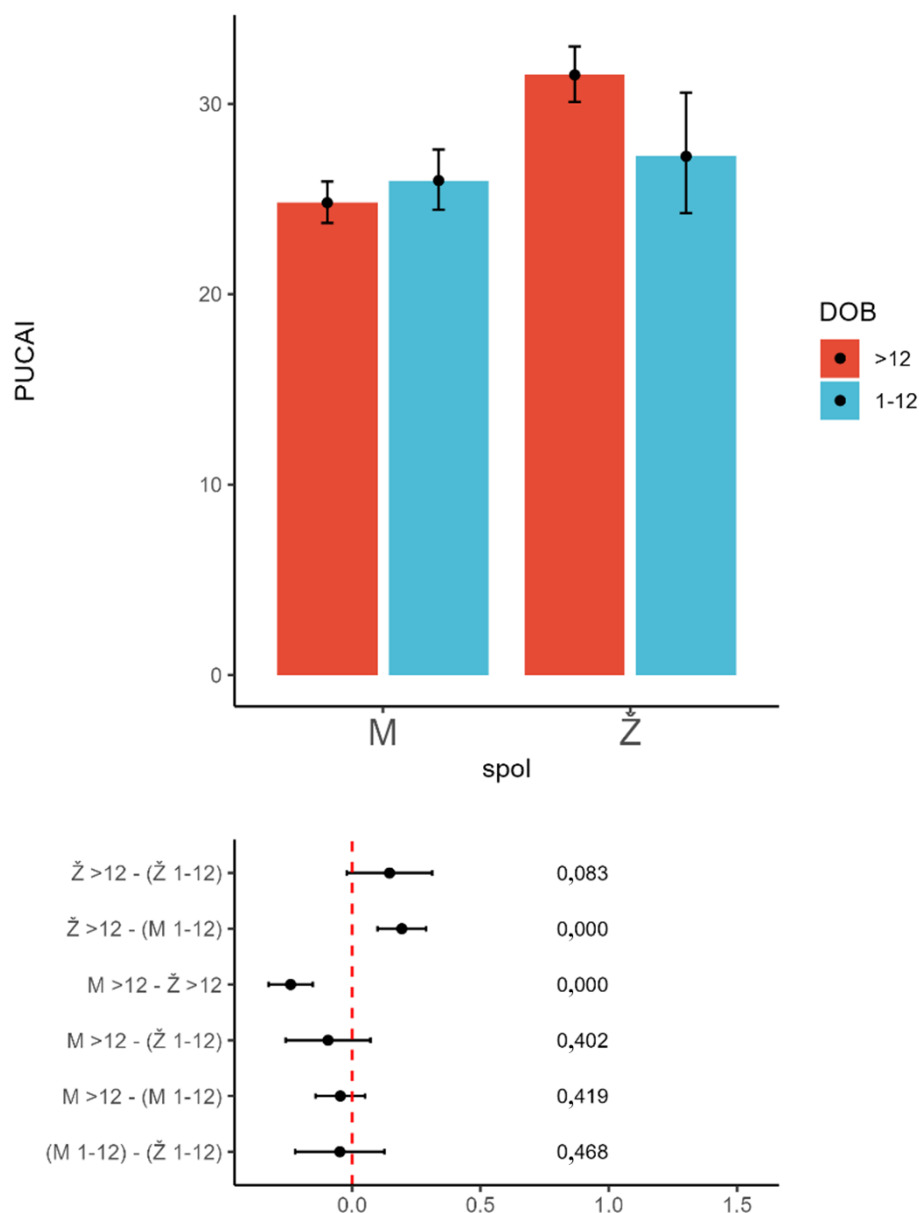
S obzirom na spol i dob te težinu kliničke slike (izraženu PCDAI klasifikacijom), značajna razlika uočena je unutar spola kod djevojčica, gdje su djevojčice starije od 12 godina imale težu kliničku sliku naspram mlađih ( $P < 0,001$ ), dok u dječaka značajne razlike nije bilo ( $P = 0,081$ ). Uspoređujući djevojčice i dječake iste dobne skupine, nije bilo značajne razlike u težini kliničke slike (u oba slučaja  $P$ -vrijednost veća od 0,05), no djevojčice starije od 12 godina imale su težu

kliničku sliku od dječaka mlađih od 12 godina ( $P = 0,005$ ), te su dječaci stariji od 12 godina imali težu kliničku sliku od djevojčica mlađih od 12 godina ( $P < 0,001$ ) (Slika 8.).



Slika 8. Usporedba dobi i spola s težinom kliničke slike (Crohnova bolest). Kutijasti dijagram prikazuje raspodjelu podataka (minimum, maksimum, donji i gornji kvartil te medijan) o težini kliničke slike prikazane PCDAI indeksom (vidi odlomak 1.8 Klasifikacije upalnih bolesti crijeva) po spolu i dobnim skupinama (1 - 12 godina i > 12 godina) kod pacijenata s Crohnovom bolešću. Uspoređena je razlika u težini kliničke slike unutar spola između djevojčica, odnosno dječaka, mlađih od 12 godina naspram starijih od 12 godina. Također je prikazana razlika u odnosu na spol, gdje su se uspoređivale djevojčice i dječaci iste dobne skupine, te stariji s mlađima različita spola. Na donjem dijelu slike prikazan je grafikon raspona pouzdanosti s omjerom izgleda na apscis i pacijenatima podijeljenim u već navedene podskupine na ordinati. S desne strane grafa nalaze se *P*-vrijednosti za svaku od uspoređivanih grupa pacijenata. Ž – ženski spol, M – muški spol.

S obzirom na spol i dob i težinu kliničke slike izraženu PUCAI klasifikacijom, značajna razlika uočena je između djevojčica (starijih od 12 godina) i dječaka (1 – 18 godina), gdje je bio veći udio djevojčica s težom kliničkom slikom nego dječaka ( $P < 0,001$ ). Djevojčice do 12 godina imale su sličnu raspodjelu težine kliničke slike kao i dječaci (Slika 9.).



Slika 9. Usporedba dobi i spola s težinom kliničke slike (ulcerozni kolitis). Kutijasti dijagram prikazuje raspodjelu podataka (minimum, maksimum, donji i gornji kvartil te medijan) o težini kliničke slike prikazane PUCAI indeksom (vidi odlomak 1.8 Klasifikacije upalnih bolesti crijeva) po spolu i dobnim skupinama ( 1 - 12 godina i > 12 godina) pacijenata s ulceroznim kolitisom. Uspoređena je razlika u težini kliničke slike unutar spola između djevojčica, odnosno dječaka, mlađih od 12 godina naspram starijih od 12 godina. Također je prikazana razlika u odnosu na spol, gdje su se uspoređivale djevojčice i dječaci iste dobnе skupine, te stariji s mlađima različita spola. Na donjem dijelu slike prikazan je grafikon raspona pouzdanosti s omjerom izgleda na apscis i pacijenatima podijeljenim u već navedene podskupine na ordinati. S desne strane grafa nalaze se *P*-vrijednosti za svaku od uspoređivanih grupa pacijenata. Ž – ženski spol, M – muški spol.

## 5. RASPRAVA

U našem istraživanju dokazano je da su bolesnici s proširenijom formom Crohnove bolesti imali i težu kliničku sliku. Rezultati drugih istraživanja na ovu temu nisu jednoznačni. Jedna je studija došla do zaključka da postoji značajna razlika u težini kliničke slike pacijenata kojima je zahvaćen gornji dio probavnog sustava, iznad Treitzova ligamenta (ti pacijenti su imali težu kliničku sliku, odnosno viši PCDAI) naspram pacijenata kojima je zahvaćen kolon. Druga studija navodi da nema značajne razlike u težini kliničke slike u ovisnosti o lokalizaciji (22, 23). Razlog veće prevalencije i jače upale u segmentu tankog crijeva mogao bi biti prisutnost Panethovih stanica, uzduž tankog crijeva te oskudno u ascedentnom kolonu, a potom i Peyerovih ploča, prisutnih samo u tankom crijevu, koje igraju središnju ulogu u preuzimanju antigena i indukciji tolerancije, stoga njihova disfunkcija može imati značajan utjecaj na razvoj bolesti baš u tom segmentu (22).

Nadalje, primijećeno je da polovica pacijenata koji imaju zahvaćeno više od jednog segmenta crijeva imaju umjerenu do tešku bolest. Oni ujedino većinski imaju lokalizaciju ileokolon i dio proksimalno od Treitzova ligamenta. Što se tiče progresije bolesti u ovisnosti o lokalizaciji, 3 studije navode da pacijenti s lokalizacijom upale u ileumu imaju relativno stalnu lokalizaciju promjena s vremenom, no vidljive su naznake progresije bolesti u smislu prelaska s B1 (nestrakturirajućeg, nepenetrirajućeg) na B2 (strikturirajuć)/ B3 (penetrirajuć) oblik, kao i slabiji odgovor na biološku terapiju. Rizik od nastanka komplikacija bolesti povećan je u pacijenata kojima je zahvaćen ileum, odnosno ileokolon naspram samo kolona. Kod pacijenata s lokalizacijom u kolonu također je primijećeno povećanje broja EIM-a s duljinom trajanja bolesti, no ostale komplikacije su rijetke (22, 24, 25). Važno je istaknuti da pacijenti s ilealnom lokalizacijom imaju dulji asimptomatski period, odnosno postaju simptomatski kada je već došlo do razvoja komplikacija, dok kod pacijenata koji imaju zahvaćen kolon simptomi prate progresiju bolesti (24).

Što se tiče UC-a, u našem istraživanju nije bilo statistički značajne povezanosti između proširenosti bolesti i težine kliničke slike. Kao i u našem slučaju, u drugim studijama procjena težine kliničke slike s obzirom na lokaciju za sada nije dovela do signifikantnih zaključaka, no Suegel i suradnici navode da su kombinirana upotreba Montrealske klasifikacije, praćenje lezija sluznice endoskopskim pregledima, razine CRP-a te utjecaj bolesti na svakodnevno funkcioniranje pokazali da pacijenti s ekstenzivnim UC-om (pankolutisom) imaju povećani rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma, te da će čak 41 – 54 % pacijenata s proktitisom kroz 10 godina razviti opsežnu bolest (26). I druge studije koje su pratile fenotipove IBD-a također

su ukazale na raniju potrebu za kirurškom intervencijom kod pacijenata s ekstenzivnom bolešću, za razliku od ljevostranog kolitisa i proktitisa, isto tako i progresiju iz proktitisa u pankolitis (27, 28).

Vezano za EIM u CB-u, u našem istraživanju bilo je utvrđeno da su pacijenti s težom kliničkom slikom imali viši EIM, a najčešći je bio iz skupine reumatoloških manifestacija. S obzirom na lokalizaciju, EIM je najčešće bio zabilježen u pacijenata s koloničkom formom bolesti. Tri studije također spominju češću prisutnost EIM-a kad je promjenama zahvaćen kolon, nego kad je riječ o izoliranoj upali u ileumu. Pacijenti s izoliranom zahvaćenošću kolona imaju veću vjerojatnost pojave reumatoloških (periferna artralgija, artritis) i dermatoveneroloških (*Erythema nodosum*, *Pyoderma gangrenosum*) manifestacija, kao i promjena vezanih za oči. Vjeruje se da je razlog tomu prisutnost specifičnog peptida u epitelnim stanicama kolona, oka i hondrocitima. Od bolesti jetre i žučnih vodova, primarni sklerozirajući kolangitis također je više prisutan kod pacijenata s bolešću lokaliziranom u kolonu (22, 29). Pacijenti s ilealnom i ileokoličnom lokalizacijom imaju manji EIM (spondilitis se češće javlja kod ilealne lokalizacije), no zato imaju značajno više komplikacija same bolesti (osteoporoza, nedostatak mikronutrijenata, periferna neutropatija...) (24).

U slučaju UC-a nije bilo povezanosti između lokalizacije bolesti i postojanja EIM-a, niti između težine kliničke slike i postojanja EIM-a. U studiji provedenoj u Mađarskoj uočeno je da značajno veći postotak pacijenata s ekstenzivnim tipom UC-a (pankolitis) ima reumatološki, hepatobilijarni, očni i kožni EIM naspram ostalih lokalizacija. Reumatološke manifestacije bile su gotovo 3 puta češće naspram istih u bolesnika s proktitisom i ljevostranim kolitisom (29).

U ovom radu pacijenti s CB-om koji su terapiju primili ranije imali su veću vjerojatnost da će adekvatno odgovoriti na inicijalnu terapiju u odnosu na pacijente koji su simptome imali duži period prije dijagnoze. Jedna studija navodi da je razlog ranijeg dijagnosticiranja CB-a, i time ranijeg započinjanja terapije, prisutnost krvi u stolici, odnosno hematohezija (što nije čest simptom CB-a u našoj studiji, gdje su bolovi u trbuhu i proljevaste stolice bili češći). Isto tako navodi da pacijenti s ilealnom lokalizacijom (ti pacijenti se rijetko prezentiraju sa hematohezijom kao simptomom bolesti) imaju duži period do dijagnoze za razliku od onih koji



imaju zahvaćen kolon (naši pacijenti, kao i većina pedijatrijskih bolesnika, su imali najčešće ileokoličnu lokalizaciju bolesti) (30). Oba navoda mogu imati utjecaja na odgovor na terapiju s obzirom na to da više studija navodi da ranija administracija terapije, specifičnije biološke (anti-TNF) terapije, ima povoljan učinak na uvođenje pacijenata u remisiju (31 – 33).

Podaci o uvođenju u remisiju s inicijalnom terapijom za pacijente s UC-om nedostajali su u registru, stoga nije bilo moguće utvrditi povezanost duljine simptoma prije liječenja s uspješnošću uvođenja u remisiju. Jedna grupa studija o UC-u navodi da nema značajnog utjecaja rane administracije anti-TNF terapije na uspješno uvođenje i održavanje remisije, niti na smanjenje nastanka komplikacija. Razlog tomu je što su pacijenti koji su ranije započeli terapiju ujedno imali i težu kliničku sliku; ti pacijenti imaju niže razine albumina i bržu eliminaciju lijeka iz tijela (34, 35). Suprotno tome zaključku, više studija navodi da rana anti-TNF terapija ima bolji učinak na postizanje remisije u pacijenata, smanjenje nastanka komplikacija, te smanjene potrebe za operativnim zahvatima. Osim toga, ranija primjena biološke terapije povezana je s manjom potrebom za podizanjem njene doze u svrhu održavanja remisije (36 – 40). Nadalje, druge studije navode da anti-TNF terapija ima povoljan ishod, odnosno dovodi do remisije u djece sa steroid-rezistentnom formom bolesti ako se od početka liječenja daju više doze ili je interval između terapija kraći (umjesto 5 mg/kg, doza povećana na  $\geq 7$  mg/kg, odnosno terapija se daje u razmaku od  $\leq 5$  tjedana između 1. i 3. doze) (41, 42).

Zbog nedostatka podataka o uvođenju u remisiju inicijalnom terapijom kod pacijenata s UC-om, nije bilo moguće ispitati razliku u odgovoru na terapiju između upalnih bolesti crijeva. Studije su pokazale da su 5-ASA spojevi neučinkoviti u liječenju CB-a, a antibiotici su se pokazali korisnima samo kod CB-a i to postoperativno, smanjujući učestalost relapsa sa 37 % na 7 %. Kortikosteroidi se u obje bolesti preporučuju davati s oprezom zbog nuspojava, a kod UC-a u čak 40 % slučajeva nisu uspjeli kontrolirati bolest. Tiopurini su pokazali učinkovitost u održavanju remisije kod CB-a i UC-a, kao i anti-TNF lijekovi. Pacijenti koji imaju blagi oblik bolesti najbolje se kontroliraju tradicionalnim lijekovima pod uvjetom da se strogo pridržavaju režima koji liječnik naloži i da je terapijska indikacija ispravna (43).

U ovom radu uočena je značajna razlika u spolu u težini kliničke slike CB-a, gdje su djevojčice imale težu kliničku sliku od dječaka. Osim toga, bila je prisutna i razlika unutar dobne skupine u djevojčica; djevojčice starije od 12 godina imale su težu kliničku sliku naspram djevojčica mlađih od 12 godina. Studije do danas provedene o utjecaju spola na težinu kliničke slike imaju međusobno suprotne zaključke, dok u jednoj muški spol ima veću vjerojatnost teže kliničke slike (44), u drugoj muški spol ima višu stopu remisije, a ženski težu kliničku sliku (45, 46). Osim toga, ženski spol ima veću prevalenciju EIM-a (45). Što se tiče dobi i težine kliničke slike, jedna studija opisuje da nema značajne razlike u dobi i PCDAI-u, no djeca starija od 10 godina pokazuju veću prevalenciju ilealne lokalizacije s komplikacijama u vidu striktura i penetrirajućih događaja, za razliku od mlađe djece koja imaju zahvaćen samo kolon (47).

Za razliku od studije G. J. Lee i suradnika, u kojoj kod pacijenata s UC-om nije bilo značajne razlike u težini kliničke slike između spolova neovisno o dobi, u našem istraživanju postojala je razlika u spolu. Djevojčice starije od 12 godina imale su težu kliničku sliku od dječaka iste dobi, dok su djevojčice do 12 godina imale sličnu raspodjelu težine kliničke slike kao i dječaci (48). Unutar istog spola kod nas nije bilo značajne razlike u težini kliničke slike ovisno o dobi. Po studiji J. Dhaliwal i suradnika nema značajne razlike u težini kliničke slike ovisno o dobi, no stariji pedijatrijski pacijenti su imali viši Mayo score (endoskopska procjena; vidi odlomak 1.8 Klasifikacije upalnih bolesti crijeva) (47). Studija M. Agrawal povezala je raniju dob dijagnoze sa čestim komplikacijama, relapsima, kolorektalnim karcinomom i u konačnici potrebom za operacijom (12).

U ovom istraživanju, značajna razlika u napredovanju u rastu u bolesnika s CB-om bila je vidljiva između dječaka i djevojčica mlađih od 12 godina, gdje su dječaci bolje napredovali od djevojčica. Unutar spola, dječaci mlađi od 12 godina bolje su napredovali od dječaka starijih od 12 godina, dok je kod djevojčica bilo obrnuto. Što se tiče UC-a, nije bilo značajne razlike u odstupanju od rasta u visinu i vrijednostima BMI-ja između dječaka i djevojčica u istim dobnim skupinama. Djevojčice starije od 12 godina imale su više odstupanja od standarda za razliku od dječaka mlađih od 12 godina. Također, kod dječaka uočena je značajna razlika između dobnih skupina, gdje su dječaci mlađi od 12 godina imali normalnije vrijednosti BMI-ja. Prema studiji Agrawala i suradnika, utjecaj spola na zaostajanje u rastu u CB-u vidljiv je u značajnijem odstupanju dječaka naspram djevojčica što je obrnuto od rezultata ovog istraživanja. Agrawala

i suradnici smatraju da je jedan od razloga tomu niža razina IGF-1 u dječaka koji ima utjecaj na rast u visinu. Isto tako su primijetili da djeca s IBD-om rastu „s odgodom“, odnosno rastu u visinu i nakon očekivanog doba okoštavanja epifize kostiju (dječaci CB : UC; 1,5 : 2,5 godine, djevojčice CB : UC; 2,6 : 2,8 godine), zbog čega treba posebno obratiti pažnju na dobru kontrolu bolesti, na održavanje što dužeg perioda remisije (12, 49). Druge studije došle su do istog zaključka za CB u odstupanju dječaka; osim toga kao razlog zaostajanja u IBD-u navode aktivnu upalu u osjetljivom stadiju razvoja i malapsorpciju, gdje upala dovodi do poremećaja u razvoju kostiju. Takva djeca imaju manji udio trabekularnog dijela kosti, te često smanjenu mišićnu masu. Osim toga, upaljena crijeva imaju manju mogućnost apsorpcije, a i sam upalni proces troši energiju tijela. Ista studija je proučavala i kašnjenje puberteta i pokazala je da ga djevojčice s dijagnozom CB češće imaju (9). Razlog tomu je vjerojatno niska tjelesna masa, odnosno niski postotak masti u tijelu potreban za sintezu steroidnih hormona (50). Studija N. Mouratidou i suradnika je pratila visinu odraslih pacijenata koji su dijagnozu IBD-a dobili u djetinjstvu i primijetili da su ti pacijenti po prosjeku niži od svojih zdravih vršnjaka, ali i braće. Osim toga, pacijenti s CB-om su niži od pacijenata s UC-om, nadalje, pacijenti koji su dijagnozu dobili prije puberteta i oni s težom kliničkom slikom su bili niži od prosjeka u odrasloj dobi (51). Druga studija koja je proučavala isto, uvidjela je također da postoji značajno zaostajanje u visini, ali samo kod dječaka, dok su se djevojčice razvile do visine svojih zdravih vršnjakinja (50).

Glavni nedostatak ove studije bio je što su njezini rezultati ovisili o podacima upisanim u registar. Najvažniji podatak koji je nedostajao bio je onaj o uspješnosti uvođenja u remisiju inicijalnom terapijom u bolesnika s UC-om, stoga nije bilo moguće odrediti niti povezanost duljine simptoma prije dijagnoze s odgovorom na inicijalnu terapiju, niti razliku u odgovoru na terapiju između upalnih bolesti crijeva. Pravo stanje liječenja IBD-a pedijatrijske populacije u Hrvatskoj moći će se vidjeti tek kada broj strukturirano praćenih i evidentiranih pacijenata postane dovoljan da bi se podaci mogli statistički obraditi. Tada će i biti provedene nove studije s kojima će se moći izvesti zaključci o uspješnosti liječenja.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Pacijenti s CB-om koji imaju prošireniji oblik bolesti imaju težu kliničku sliku, dok u UC-u nema statistički značajne povezanosti između lokalizacije/proširenosti i težine kliničke slike.
- U CB-u pacijenti s težom kliničkom slikom imaju viši EIM, a najčešći je reumatološki. EIM je najčešće zabilježen u pacijenata s koloničkom formom bolesti. U UC-a nema povezanosti između lokalizacije bolesti i postojanja EIM-a, niti između težine kliničke slike i postojanja EIM-a.
- Pacijenti s CB-om koji su primili terapiju ranije imali su veću vjerojatnost da će odgovoriti na inicijalnu terapiju. Podataka za pacijente s UC-om nema, stoga nije moguće utvrditi tu povezanost.
- Zbog nedostatka podatka o uvođenju u remisiju inicijalnom terapijom kod pacijenata s UC-om, nemoguće je statistički ispitati razliku u odgovoru na terapiju između upalnih bolesti crijeva.
- Uočena je značajna razlika u spolu u težini kliničke slike kod CB-a, gdje su djevojčice imale težu kliničku sliku od dječaka. Prisutna je i razlika unutar dobnih skupina u djevojčica; djevojčice starije od 12 godina imale su težu kliničku sliku naspram djevojčica mlađih od 12 godina.
- Kod UC-a postoji značajna razlika u spolu i težini kliničke slike, djevojčice starije od 12 godina imaju težu kliničku sliku od dječaka iste dobi. Djevojčice do 12 godina imaju sličnu raspodjelu težine kliničke slike kao i dječaci. Unutar spola nema značajne razlike u težini kliničke slike ovisno o dobi.
- Značajna razlika u napredovanju u rastu u bolesnika s CB-om vidljiva je između dječaka i djevojčica mlađih od 12 godina, gdje dječaci bolje napreduju od djevojčica. Unutar spola, dječaci mlađi od 12 godina bolje napreduju od dječaka starijih od 12 godina, dok je kod djevojčica obrnuto. Što se tiče BMI-ja, nema značajne spolne i dobne razlike.
- Kod UC-a nema značajnog odstupanja u rastu u visinu između dječaka i djevojčica u istim dobnim skupinama. Također nema značajne razlike u BMI-ju između dječaka i djevojčica iste dobne skupine. Djevojčice starije od 12 godina imaju više odstupanja od standarda za razliku od dječaka mlađih od 12 godina. Također, kod dječaka se uočava značajna razlika između dobnih skupina, gdje dječaci mlađi od 12 godina imaju normalnije vrijednosti BMI-ja.

## 7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: ispitati zahvaćenost crijeva bolešću i usporediti s težinom simptoma i postojanjem EIM-a. Ispitati povezanost duljine simptoma prije dijagnoze s odgovorom na inicijalnu terapiju. Ispitati razliku u odgovoru na terapiju između IBD-a. Ispitati spolne i dobne razlike u težini kliničke slike i postojanju zaostajanja u razvoju.

Nacrt studije: kohortna studija.

Ispitanici i metode: ispitanici su pedijatrijski pacijenti oboljeli od IBD-a. Podaci su uzeti iz Nacionalnog registra djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva u Republici Hrvatskoj.

Rezultati: pacijenti sa šire lokaliziranim CB-om imaju težu kliničku sliku ( $P = 0,023$ ). U CB-u težu kliničku sliku prati i viši EIM ( $P = 0,032$ ). Najviši je EIM kod kolonične forme CB-a; u 6 (25 %). Ranije administrirana terapija u CB-u pokazala je veću vjerojatnost za pozitivan odgovor ( $P = 0,05$ ). Djevojčice imaju težu kliničku sliku prema PCDAI ( $P = 0,005$ ), posebno starije ( $P < 0,001$ ). Kod UC-a, djevojčice imaju viši PUCAI od dječaka iste dobi ( $P < 0,001$ ). Kod CB-a i djece mlađe od 12 godina, dječaci bolje napreduju ( $P < 0,001$ ). Mlađi dječaci s CB-om bolje napreduju od starijih ( $P = 0,002$ ), dok je kod djevojčica obrnuto ( $P = 0,005$ ). Kod UC-a mlađi dječaci imaju normalniji BMI ( $P = 0,045$ ).

Zaključak: kod CB-a važno je pratiti lokalizaciju upale radi praćenja progresije i prevencije komplikacija. Rana dijagnoza u CB-u poboljšava odgovor na terapiju. Djevojčice s IBD-om treba češće kontrolirati jer pokazuju težu kliničku sliku i češće nazaduju u razvoju. Potrebno je pratiti rast starijih dječaka s CB-om u odnosu na zdrave vršnjake. Kod UC-a nema značajnih razlika u spolu, no ipak je potrebno prevenirati zaostajanje.

Ključne riječi: IBD, pedijatrija, terapija, zaostajanje u razvoju

## 8. SUMMARY

Title: Inflammatory bowel disease in children in Croatia: initial presentation, diagnostic workup, therapy, and disease course in the first six months.

Objectives: To examine the correlation between disease distribution, severity of symptoms and the existence of EIM. To examine the relationship between the length of symptoms before diagnosis and the response to initial therapy. Additionally, to explore differences in therapy response between IBD types and the role of gender and age in symptom severity and developmental delay.

Study Design: A cohort study

Participants and methods: The participants are pediatric IBD patients, with data sourced from Croatia's National Register of Children with Chronic Inflammatory Bowel Diseases.

Results: Patients with more than one localization of inflammation in Crohn's disease had a more severe clinical presentation ( $P = 0,023$ ). In Crohn's disease (CD), patients with a severe clinical presentation also had more EIM ( $P = 0,032$ ). Most EIMs were prevalent in patients who had the colonic form of Crohn's disease; in 6 (25 %) patients. Children with Crohn's disease who received early therapy were more likely to respond to it ( $P = 0,05$ ). Girls had more severe PCDAI score ( $P = 0,005$ ), especially as they aged ( $P < 0,001$ ). In ulcerative colitis, girls had significantly higher PUCAI scores than boys of the same age ( $P < 0,001$ ). Among children with Crohn's disease under 12 years, boys grew better than girls ( $P < 0,001$ ) and also thrive better than older boys ( $P = 0,002$ ), while the opposite was found for girls ( $P = 0,005$ ). In ulcerative colitis, there was no significant gender difference in growth, but younger boys had more normal BMI values ( $P = 0,045$ ).

Conclusion: In CD, tracking the location of inflammation is essential to assess disease progression and prevent complications. Timely diagnosis in CD enhances treatment effectiveness. Female patients with IBD should be monitored more frequently, as they tend to

exhibit a more severe clinical presentation and are at a higher risk of developmental regression. It is important to keep an eye on the growth of older boys with CD in comparison to their healthy counterparts. Although there are no major gender differences in Ulcerative Colitis, measures should still be taken to prevent growth impairment..

**Keywords:** Growth delay, IBD, Pediatrics, Therapy

## 9. LITERATURA

1. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2022 Dec 22;151(1):e2022058037.
2. Moon JS. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2019 Jan 1;22(1):50–6.
3. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, Singh S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Jan;18(1):14–23.
4. Damir Mirat, Jure Mirat, Aleksandar Včev. *Interna medicina : udžbenik za studente medicine*. Medicinski fakultet Osijek, Osijek 2021.
5. Duško Mardešić i suradnici. *Pedijatrija*. Školska knjiga, Zagreb 2016.
6. Thurgate LE, Lemberg DA, Day AS, Leach ST. An Overview of Inflammatory Bowel Disease Unclassified in Children. *Inflamm Intest Dis*. 2019;4(3):97–103.
7. 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;162(4):1147-1159.e4.
8. Incidence and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Croatia: Data From the Croatian National Registry for Children With Inflammatory Bowel Disease - Lana Ivković, Iva Hojsak, Ivana Trivić, Sara Sila, Pero Hrabač, Vlatka Konjik, Irena Senečić-Čala, Goran Palčevski, Ranka Despot, Orjena Žaja, Sanja Kolaček, 2020 [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922820941202>
9. Amaro F, Chiarelli F. Growth and Puberty in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Biomedicines*. 2020 Oct 29;8(11):458.
10. Kolaček S, Hojsak I. Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) u djece – novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju. *Paediatrica Croatica*. 2017 Mar 28;61(1):10–24.
11. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 Jan 7;20(1):91–9.
12. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021 Jul;161(1):47–65.
13. Kim MJ, Ko JS, Shin M, Hahn JW, Moon SY, Kim HY, et al. Colorectal Cancer associated with pediatric inflammatory bowel disease: a case series. *BMC Pediatrics*. 2021 Nov 11;21(1):504.
14. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Translational Pediatrics*. 2019 Jan;8(1):45–15.



15. Van Rhee PF, Aloji M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021 Feb 1;15(2):171–94.
16. 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. LV [Internet]. 2022 Apr 25 [cited 2024 Jun 2];144(Supp 1). Available from: <https://hrcak.srce.hr/275701>
17. Gatta F. WebMD. [cited 2024 Aug 13]. What Is a PUCAI Score? Available from: <https://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/ulcerative-colitis/what-is-pucaai-score>
18. Grant A, Lerer T, Griffiths AM, Hyams JS, Otley A. Assessing disease activity using the pediatric Crohn's disease activity index: Can we use subjective or objective parameters alone? *World Journal of Gastroenterology*. 2021 Aug 8;27(30):5100.
19. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011 Jun;17(6):1314–21.
20. Paediatrica Croatica - Stanje uhranjenosti i prehrambene navike školske djece u Hrvatskoj [Internet]. [cited 2024 Aug 18]. Available from: <https://www.paedcro.com/hr/245-245>
21. Hojsak I, Kolaček S, Mišak Z, Despot R, Jadrešin O, Konjik V, et al. Kronične upalne bolesti crijeva u djece – od dijagnoze do liječenja Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora. *Liječnički vjesnik*. 2022 Apr 24;144(Supp 1):50–70.
22. Atreya R, Siegmund B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;18(8):544–58.
23. Weidner J, Zoch M, Kern I, Reinecke I, Bathelt F, Manuwald U, et al. Predictors of improvement in disease activity in childhood and adolescent Crohn's disease: an analysis of age, localization, initial severity and drug therapy — data from the Saxon Registry for Inflammatory Bowel Disease in Children in Germany (2000–2014). *Eur J Pediatr* [Internet]. 2024 Aug 3 [cited 2024 Aug 19]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05671-8>
24. Dulai PS, Singh S, Casteele NV, Boland BS, Rivera-Nieves J, Ernst PB, et al. Should We Divide Crohn's Disease Into Ileum-Dominant and Isolated Colonic Diseases? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Dec 1;17(13):2634–43.
25. Atreya R, Bojarski C, Kühl AA, Trajanoski Z, Neurath MF, Siegmund B. Ileal and colonic Crohn's disease: Does location makes a difference in therapy efficacy? *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2022 Jan 1;3:100097.
26. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):671–88.

27. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10014):156–67.
28. Limbergen JV, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct 1;135(4):1114–22.
29. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003 Oct;9(10):2300–7.
30. Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, Guntaka S, Mays JL, Wang A, et al. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017 Oct 1;23(10):1825–31.
31. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1574–82.
32. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):660–7.
33. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019 Nov 14;25(12):1896–905.
34. Ma C, Beilman CL, Huang VW, Fedorak DK, Wong K, Kroeker KI, et al. Similar Clinical and Surgical Outcomes Achieved with Early Compared to Late Anti-TNF Induction in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Retrospective Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:2079582.
35. Faleck DM, Winters A, Chablaney S, Shashi P, Meserve J, Weiss A, et al. Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Nov 1;17(12):2497-2505.e1.
36. Lund K, Larsen MD, Knudsen T, Kjeldsen J, Nielsen RG, Nørgård BM. The impact of anti-TNF $\alpha$  therapy on colectomy rates and corticosteroid treatment among 3001 paediatric and adolescent patients with ulcerative colitis—a nationwide study from 1995 to 2015. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50(10):1077–85.
37. LWW [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. New Therapeutic Strategies Are Associated With a... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2023/11000/new\\_therapeutic\\_strategies\\_are\\_associated\\_with\\_a.21.aspx](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2023/11000/new_therapeutic_strategies_are_associated_with_a.21.aspx)

38. Claßen M, de Laffolie J, Claßen M, Schnell A, Sohrabi K, Hoerning A. Significant advantages for first line treatment with TNF-alpha inhibitors in pediatric patients with inflammatory bowel disease – Data from the multicenter CEDATA-GPGE registry study. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 Jul 19 [cited 2024 Sep 24];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.903677/full>
39. Kim HJ, Oh SH, Lee SH, Kim YB, Kim DY, Park SH, et al. Risk Factors for Disease Behavior Evolution and Efficacy of Biologics in Reducing Progression in Pediatric Patients with Nonstricturing, Nonpenetrating Crohn’s Disease at Diagnosis: A Single-Center Experience in Korea. *Gut Liver*. 2021 Nov 15;15(6):851–7.
40. Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, van Pieterse M, de Meij T, Groeneweg M, et al. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn’s disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2022 Jan;71(1):34–42.
41. Church PC, Ho S, Sharma A, Tomalty D, Frost K, Muise A, et al. Intensified Infliximab Induction is Associated with Improved Response and Decreased Colectomy in Steroid-Refractory Paediatric Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2019 Aug 14;13(8):982–9.
42. Croft NM, Faubion WA, Kugathasan S, Kierkus J, Ruemmele FM, Shimizu T, et al. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;6(8):616–27.
43. Actis GC, Pellicano R. Inflammatory bowel disease: Efficient remission maintenance is crucial for cost containment. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 May 6;8(2):114–9.
44. Mazor Y, Maza I, Kaufman E, Ben-Horin S, Karban A, Chowers Y, et al. Prediction of disease complication occurrence in Crohn’s disease using phenotype and genotype parameters at diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2011 Dec;5(6):592–7.
45. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L, on behalf of Swiss IBDnet – an official working group of the SS of G. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020 Jan 29;101(Suppl. 1):98–104.
46. Bokemeyer B, Hardt J, Hüppe D, Prenzler A, Conrad S, Düffelmeyer M, et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: An online IBD registry. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2013 Jun 1;7(5):355–68.
47. Dhaliwal J, Walters TD, Mack DR, Huynh HQ, Jacobson K, Otley AR, et al. Phenotypic Variation in Paediatric Inflammatory Bowel Disease by Age: A Multicentre Prospective Inception Cohort Study of the Canadian Children IBD Network. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2020 May 21;14(4):445–54.
48. Lee GJ, Kappelman MD, Boyle B, Colletti RB, King E, Pratt JM, et al. Role of Sex in the Treatment and Clinical Outcomes of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(6):701–6.

49. Witkowska-Sędek E, Pyrżak B. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis. *Cent Eur J Immunol.* 2021;45(4):469–75.
50. Wong K, Isaac DM, Wine E. Growth Delay in Inflammatory Bowel Diseases: Significance, Causes, and Management. *Dig Dis Sci.* 2021 Apr 1;66(4):954–64.
51. Mouratidou N, Malmborg P, Sachs MC, Askling J, Ekbom A, Neovius M, et al. Adult height in patients with childhood-onset inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2020;51(8):789–800.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Sara Đukić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 25. kolovoza 1998. godine, Zagreb, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Republike Hrvatske

ADRESA STANOVANJA: Racinova 6, 10000 Zagreb

TELEFON: 091 190 2327

E-ADRESA: [sara.dukic.25.98@gmail.com](mailto:sara.dukic.25.98@gmail.com)

### OBRAZOVANJE

2005. – 2013. Osnovna škola Augusta Cesarca, Zagreb

2013. – 2017. Opća gimnazija, II. gimnazija, Zagreb

2018. → sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

### PRIKAZI SLUČAJA – OSCON

2024. – Bonet S, Đukić S, Havliček B, Zubčić V, Koruga N: „3D printed cranioplasty: Case report of eosinophilic granuloma in a 17-year-old boy.“

2023. – Đukić S, Havliček B, Kolak E, Bonet S, Soldo-Koruga A: „Fabry disease in a kidney transplant patient.“

2022. – Duka M, Đukić S, Havliček B, Bartulić A: „Decompensated alcoholic liver cirrhosis with hyperbilirubinemia and hepatic encephalopathy.“

### ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački