Kliničke osobitosti Crohnove bolesti u bolesnika s izvancrijevnim manifestacijama bolesti

Pavić, Berna

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:519332

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Berna Pavić

KLINIČKE OSOBITOSTI CROHNOVE BOLESTI U BOLESNIKA S IZVANCRIJEVNIM MANIFESTACIJAMA BOLESTI

Diplomski rad

Akademska godina 2017./2018.

Mentor:

doc.dr.sc. Andre Bratanić, dr.med.

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD.....1

1.1 Definicija.....2

1.2 Povijest.....2

1.3 Epidemiologija.....2

1.4 Etiologija i patogeneza.....4

1.4.1 Genetika.....4

1.4.2 Okoliš.....5

1.5 Klinička slika.....5

1.5.1 Lokalne komplikacije.....7

1.5.2 Ekstraintestinalne manifestacije.....8

1.6 Dijagnoza.....12

1.7 Terapija.....16

2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....19

3. ISPITANICI I POSTUPCI.....21

3.1 Ispitanici.....22

3.2 Postupci.....22

3.3 Statistička raščlamba podataka.....22

4. REZULTATI.....23

5. RASPRAVA.....30

6. ZAKLJUČCI.....33

7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....35

8. SAŽETAK.....40

9. SUMMARY.....42

10. ŽIVOTOPIS.....44

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Andri Brataniću na posvećenom vremenu i stručnim savjetima te mr. sc. Bruni Rošić Despalatović i prof. dr. sc. Katarini Vilović na nesebičnoj podršci tijekom cijelog studija i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.
Posebnu zahvalu upućujem i svojoj maloj obitelji koja mi je pružila veliku potporu tijekom svih ovih godina.

1. UVOD

1.1 Definicija

Upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD) je opći naziv za grupu kroničnih upalnih poremećaja nepoznatog uzroka koji zahvaćaju gastrointestinalni trakt. U IBD ubrajamo dva osnovna entiteta: ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, a tu se ubrajaju još i indeterminirani kolitis, atipični mikroskopski kolitis, primarno kolagenozni kolitis i limfocitni kolitis (1). Crohnova bolest je stanje kronične upale koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usta do anusa, ali s predominantnim zahvaćanjem distalnog dijela tankog i proksimalnog dijela debelog crijeva. Upala u Crohnovoj bolesti je transmuralna i zahvaća sve slojeve crijevne stijenke, od mukoze do seroze, a patognomonična je pojava nekazeoznih granuloma. Upalne promjene stijenke su distribuirane diskontinuirano, a česta je i pojava ekstraintestinalnih manifestacija (EIM). Crohnova bolest najčešće počinje u mlađoj životnoj dobi te traje doživotno, s nepredvidljivim kliničkim tijekom (2).

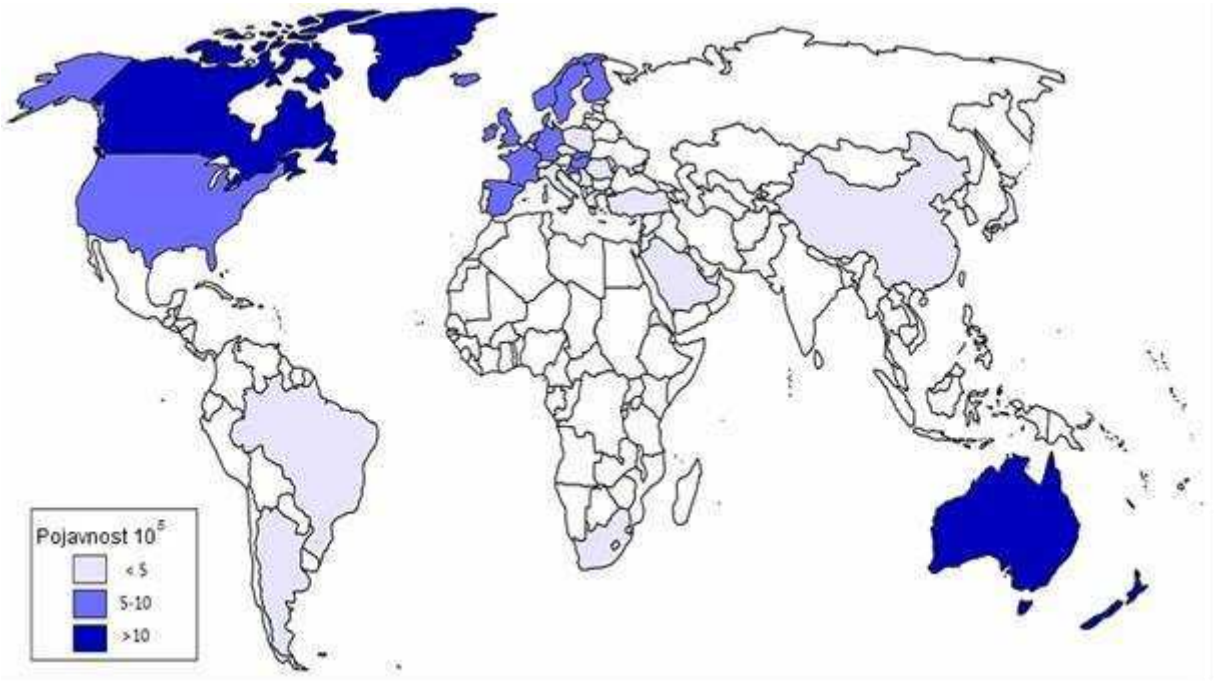
1.2. Povijest

Crohnovu bolest prvi put je opisao 1761. godine talijanski liječnik Giovanni Battista Morgagni kod bolesnika s kroničnim proljevom. Po otkriću bacila tuberkuloze (Koch, 1882. godine), opisani su bolesnici s ileocekalnom bolešću sličnoj intestinalnoj tuberkulozi, ali bez prisutnosti uzročnika tuberkuloze. Godine 1898. John Berg opisao je nekoliko slučajeva, a 1904. godine Antoni Lesniowski bolest je nazvao „ileitis terminalis“. Godine 1932. dr Burril Bernard Crohn i njegove kolege Leon Ginzburg i Gordon Oppenheimer opisali su četrnaest slučajeva bolesti u području ileuma (terminalni ileitis) te objavili članak u časopisu *American Medical Association* pod imenom „Regionalni ileitis: patološki i klinički entitet“. Bolest se od tada naziva Crohnova bolest i taj naziv je postao službeni medicinski pojam (3).

1.3 Epidemiologija

U posljednih pola stoljeća primjećen je porast incidencije Crohnove bolesti. U Europi i Sjevernoj Americi veća učestalost primjećena je u sjevernim područjima; primjerice, godišnja incidencija Crohnove bolesti u jugoistočnoj Norveškoj iznosi 10 slučajeva na 100 000 stanovnika, dok je ta incidencija u Španjolskoj 0,9 na 100 000 stanovnika. Ovaj sjeverno-južni gradijent inidencije uočen je kako u Europi tako i u Sjevernoj Americi (Slika 1.). U Sjevernoj Americi incidencija je 3,1-14,6 na 100 000 stanovnika. Posljednje procjene pokazuju kako sjeverno-južni gradijent i dalje postoji, ali je manje izražen, vjerojatno uslijed stabilizacije stope incidencije na sjeveru i porastu incidencije na jugu. U Japanu se bilježi trajno niska učestalost

od 0,08-0,5 na 100 000 stanovnika, dok Crohnove bolesti gotovo nema u Južnoj Americi i Africi. Ipak, u interpretiranju ovih podataka treba uzeti u obzir i smanjen pristup zdravstvenoj njezi u nekim djelovima svijeta, što može utjecati na izračun incidencije u tim područjima. U zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi stope incidencije i prevalencije rastu brže kod Crohnove bolesti nego ulceroznog kolitisa. U djelovima svijeta u kojima je incidencija promatrana kroz duži vremenski period, uočen je značajni porast incidencije Crohnove bolesti u periodu od sredine 1950- ih do ranih 1970-ih. Ovaj trend najbolje je uočen u Danskoj i Sjedinjenim Američkim Državama. Većina studija diljem svijeta pokazale su veću učestalost Crohnove bolesti u žena i to u omjeru 1,2:1. Crohnova bolest najčešće se dijagnosticira u dobi od 15-30 godina, s medijanom otkrića u tridesetoj godini života, iako se bolest može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Što se tiče obiteljske aglomeracije bolesti, uočeno je da će od 2 do 5% osoba oboljelih od Crohnove bolesti imati jednog ili više srodnika koji će oboljeti od IBD (4).



Slika 1. Globalna mapa pojavnosti Crohnove bolesti

Što se tiče epidemioloških pokazatelja za našu regiju, nedavna studija je pokazala da je tijekom sedmogodišnjeg vremenskog razdoblja (od 2006. - 2014. godine) u Splitsko-dalmatinskoj županiji registrirano ukupno 686 bolesnika s upalnom bolesti crijeva, od toga 414 novih bolesnika. Novooboljelih bolesnika s Crohnovom bolešću je 130 (33,5%); od toga 58 (45%) žena i 72 (55%) muškaraca. Prosječna godišnja pojavnost bolesnika s Crohnovom bolešću je 4,1 na 100 000 stanovnika te je pojavnost Crohnove bolesti u promatranom razdoblju za 1,3 puta veća u muškaraca nego u žena. Crohnova bolest najčešće započinje između 18. i 30.

godine i postoji veći porast zastupljenosti bolesti u gradu i na otocima, te među stanovništvom višeg stupnja obrazovanja (5).

1.4 Etiologija i patogeneza

Točan uzrok bolesti nije poznat. Brojna istraživanja ukazuju na multifaktorijalnu prirodu bolesti i na značaj genetskih i okolišnih faktora. Velik broj dokaza sugerira da međuodnos genetskih i okolišnih čimbenika dovodi do hiperaktivnog imunog odgovora mukoze što uzrokuje oštećenje tkiva (6).

1.4.1 Genetika

Kompleksna genetika Crohnove bolesti karakterizirana je genskom heterogenošću, inkompletnom penetracijom, značajnošću više od jednog lokusa te međugenskim i gensko-okolišnim interakcijama. Dokazi koji snažno govore u prilog važnosti obiteljskog nasljeđa su povećana učestalost u Aškenazi židova, obiteljska agregacija Crohnove bolesti i značajno veća incidencija u monozigotnih blizanaca u odnosu na dizigotne. Kod Aškenzi židova incidencija je 2-4 puta, a prevalencija 2-9 puta veća nego u njihovih nežidovskih susjeda. Učestalost pozitivne obiteljske anamneze upalnih bolesti crijeva među pacijentima varira u različitim studijama od 5 do više od 30%, ali u većini studija je između 10 i 20 %. Učestalost pozitivne obiteljske anamneze češća je u pacijenata s Crohnovom bolesti nego u onih s ulceroznim kolitisom (7). Rizik za oboljevanje prvih rođaka bolesnika je 10-20 puta veći u odnosu na opću populaciju slične dobi i spola. Studije na blizancima pokazale su mnogo veću konkordanciju u slučaju monozigotnih blizanaca što govori u prilog snažnom utjecaju genetskog koda, ali ipak konkordancija u monozigotnih blizanaca nije stopostotna što pak govori u prilog okolišnih čimbenika. Bolest je multifaktorijalna i ne može se objasniti Mendelovim pravilima nasljeđivanja (8). Poveznica između Crohnove bolesti i pericentromerične regije kromosoma 16 uočena je u genomskom scan-u objavljenom 1996. S Crohnovom bolesti povezana je regija na kromosomu 16 nazvana je IBD1 lokus. Gen NOD2, lociran unutar lokusa IBD1, kodira protein eksprimiran na monocitima i onemogućuje aktivaciju nuklearnog faktora ƙB u odgovoru na bakterijske lipopolisaharide. Utvrđeno je da je mutacija s insercijom citozina na poziciji 3020 (3020insC) povezana s deficijentnom aktivacijom nuklearnog faktora ƙB u odgovoru na bakterijske lipopolisaharide. Temeljem toga postavljena je hipoteza kako 3020insC mutacija gena NOD2 ometa urođeni imuni odgovor na bakterije i vodi u pretjerani stečeni imuni odgovor koji uzrokuje oštećenje tkiva u Crohnovoj bolesti (9).

1.4.2 Okoliš

Osim navednih genetskih čimbenika, okolišni čimbenici su nedvojbeno također od velike važnosti za pojavu i razvoj Crohnove bolesti. Porast incidencije u proteklim desetljećima snažno sugerira doprinos okoliša ekspresiji bolesti. Pušenje je najbolje istražen čimbenik rizika. Prevalencija bolesti veća je u pušača te su operativni zahvati i relapsi nakon resekcije također učestaliji kod ovih pacijenata. Crohnova bolest učestalija je i u ljudi koji se ne bave fizičkim poslovima te u ljudi višeg ekonomsko statusa, vjerojatno zbog manje izloženosti različitim antigenima tijekom djetinjstva. Većina studija je kao protektivni čimbenik istakla dojenje kao proces koji sudjeljuje u ranoj imunomodulaciji gastrointestinalnog trakta. Neke studije pokazale su povećanu učestalost bolesti među ženama koje koriste oralne kontraceptive dok se uporaba nesteroidnih antireumatika ne povezuje samo s egzacerbacijama Crohnove bolesti već je i potencijalni precipitirajući faktor za nove slučajeve. Povećan unos rafiniranih šećera i manjak svježeg voća i povrća u prehrani također se dovodi u vezu s razvojem Crohnove bolesti (4). Iako su depresija i anksioznost česta reakcija na bolest, nije dokazano kako stres i anksiozna osobnost uzrokuju pojavu bolesti (10).

1.5 Klinička slika

Simptomi i znaci Crohnove bolesti (Tablica 1.) posljedica su transmuralne upale crijevne stijenke. Simptomi ovise o sijelu i proširenosti upalnih promjena, o aktivnosti bolesti, o zahvaćenosti okolnih struktura i organa te o pojavi EIM. Bolest se najčešće pojavljuje u trećem desetljeću života sa rekurentnim epizodama proljeva i boli u desnom donjem abdominalnom kvadrantu, često oponašajući apendicitis, od kojeg se razlikuje po karakteristično zahvaćenim mezenterijskim limfnim čvorovima. Manji broj bolesnika ima inicijalno difuznu bolest s teškim proljevima, deplecijom tekućine i elektrolita, znatnim gubitkom tjelesne mase i progresivnim tijekom uz stalnu aktivnost. U dječjoj dobi, takav tijek bolesti interferira s rastom. Bolest u 10% bolesnika počinje lokalnim komplikacijama, a u 10% njih ekstraintestinalnim komplikacijama, dok se crijevni simptomi pojavljuju kasnije. Bol je odraz opstruktivnog karaktera bolesti pa je stoga grčevita, a intenzitet i lokalizacija boli ovise o mjestu i stupnju suženja crijeva. Opstrukcija je jedna od osnovnih karakteristika prirodnog tijeka Crohnove bolesti. U ranijim fazama riječ je o intermitentnoj opstrukciji nastaloj zbog edema i spazma crijevne stijeke često postprandijalno, dok je kasnije riječ o fibrostenotičnim strikturama i suženjima kao rezultatu kronične upale. Ako je, uslijed upale ili nakon resekcije, veći dio tankog crijeva izvan funkcije, razvija se sindrom kratkog crijeva. Opstrukcija i fistulizacija tankog crijeva dovode do bakterijske kolonizacije te razvoja sindroma slijepe

vijuge. Jedan od vodećih simptoma bolesti je proljev, a njegova patogeneza je kompleksna. Smanjeni apsorptivni kapacitet terminalnog ileuma za žučne kiseline zbog bolesti ili resekcije tog crijevnog segmenta dovodi do prelijevanja žučnih kiselina u kolon i indukcije proljeva. Ako je više od 100 cm ileuma izvan funkcije, gubitak žučnih kiselina je prevelik da bi ga jetra mogla kompenzirati te se pojavljuje steatoreja. Upala kolona uzrokuje proljeve zbog smanjene apsorpcije vode i elektrolita, aktivne sekrecije vode i elektrolita te zbog eksudacije sluzi i gnoja. Proljevaste stolice kod Crohnove bolesti obično su bez primjesa krvi i nisu praćene tenezmima, ako nije zahvaćen rektum. Vrućica je često prisutna kao odraz upalnog procesa, najčešće s temperaturama do 38°C. Septične temperature upućuju na razvoj supurativnih komplikacija. Gubitak težine vrlo je čest, a posljedica je najčešće anoreksije i proljeva, a rjeđe prave malapsorpcije. Krvarenje se pojavljuje u polovine bolesnika s kolitisom te u manje od četvrtine bolesnika s ileokolitisom, no masivno krvarenje je vrlo rijetko. Perianalna bolest (perianalne fisure, fistule i apcesi) pojavljuje se u trećine bolesnika, osobito u onih s kolitisom, katkada dominirajući kliničkom slikom (11).

Tijek bolesti je jako varijabilan. U prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze, relaps ima 50 % oboljelih, a 10 % razvija kronični relapsni tijek. Prema jednoj velikoj studiji, tijekom prve 4 godine bolesti, 22% pacijenata bude u remisiji, 25% ima kronično aktivne simptome i 53% fluktuira između aktivne i inaktivne bolesti (12). Lošiju prognozu imaju oni pacijenti kod kojih je dijagnoza postavljena prije 40. godine, oni koji imaju leziju gornjeg gastrointestinalnog trakta, prisustvo perianalnih manifestacija i potrebu za steroidima tijekom prve epizode bolesti. Na tijek bolesti značajno utječu i životne navike bolesnika nakon postavljanja dijagnoze (4).

Neke maligne bolesti se povezuju s Crohnovom bolešću: kolorektalni karcinom, adenokarcinom tankog crijeva, adenokarcinom anusa, Hodgkin i non-Hodgkin limfom. Iako veza s Crohnovom bolešću nije potpuno objašnjena, rezultati istraživanja govore u prilog njihove uzročno posljedične veze. Povećan rizik od karcinoma probavnog trakta objašnjava se pro-neoplastičnim efektom kronične upale, dok se povećana incidencija hematoloških malignih bolesti pripisuje učincima imunomodulatora i bioloških lijekova koji se koriste u terapiji. Čini se da raširenost, lokacija, trajanje i dob početka bolesti imaju utjecaja na rizik (12).

Tablica 1. Simptomi Crohnove bolesti

Intestinalni simptomi		Ekstraintestinalni simptomi	
		Gubitak tj.težine	54%
Bol	77%	Temperatura	35%
Proljev	73%	Anemija	27%
Krvarenje	22%	Atralgija	38%
Analne fistule	16%	Očni simptomi	10%
		Eritema nodosum	8%

1.5.1 Lokalne komplikacije

U lokalne komplikacije spada intestinalna opstrukcija, fistule, apcesi, crijevna perforacija te malignitet tankog i debelog crijeva. Fistulizacija je posljedica transmuralnosti upale i širenja upale kroz serozu crijeva. Stvaraju se sinusni kanali koji završavaju slijepo ili formiranjem intraabdominalnih apcesa. Penetrirajući upalni kanali mogu prodrijeti u susjedne crijevne vijuge te stvoriti enteroenteralne fistule, obično ileoilealne, ileocekalne ili ileosigmoidne. Crijevne fistule mogu prodrijeti u zdjelične organe formirajući enterovezikalne, enterovaginalne i enterokutane fistule. Fistule se mogu stvarati i između zahvaćenog kolona i susjednih organa pa govorimo o kologastričnim, koloduodenalnim i rektovaginalnim fistulama. Anorektalne komplikacije mogu prethoditi drugim simptomima pa fistule, fisure i perinealni apcesi mogu biti prvi klinički nalaz i uvijek trebaju pobuditi sumnju na postojanje Crohnove bolesti. Treba imati na umu da prva manifestacija bolesti može biti crijevna opstrukcija, perinealna sepsa pa čak i infekcija urinarnog trakta kao rezultat enterovezikalne fistule. Moguća je pojava mučnine, povraćanja, anemije i pojave palpabilne mase u području desnog donjeg kvadranta. Prema kliničkom ponašanju Crohnovu bolest dijelimo na tri osnovna klinička fenotipa: nestrikturirajući nepenetrirajući oblik, strikturirajući oblik (fibrostenotično-opstruktivni tip) i penetrirajući fistulirajući oblik bolesti (11). Tzv. “Montrealska revizija” Bečke klasifikacije (Tablica 2.) prezentirana na Svjetskom gastroenterološkom kongresu u Montrealu 2005. godine danas se smatra internacionalnim standardom fenotipske klasifikacije Crohnove bolesti (4).

Tablica 2. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

Crohnova bolest	
A1	< 16 god kod potvrde dijagnoze
A2	17 do 40 god kod potvrde dijagnoze
A3	> 40 god kod potvrde dijagnoze
L1	terminalni ileum
L2	kolon
L3	ileokolon
L4	gornji gastrointestinalni sustav
L4+	donji gastrointestinalni sustav i distalna bolest
B1	bez striktura i fistula
B2	strikture
B3	enteralne fistule
B3p	perianalne fistule

1.5.2 Ekstraintestinalne manifestacije

EIM pojavljuju se u sklopu upalnih bolesti crijeva, dakle nalazimo ih u Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu, kao i u slučaju neidiopatskih upalnih stanja koje pogađaju crijeva. U studijama s velikim brojem bolesnika uočeno je da se ekstraintestinalne manifestacije pojavljuju češće u Crohnovoj bolesti nego ulceroznom kolitisu te da su češće u onih pacijenata u kojih bolest zahvaća debelo crijevo. Jedna četvrtina pogođenih imat će više od jedne manifestacije. Patogeneza im nije dobro razjašnjena, ali pretpostavlja se da je u podlozi poremećaj imunog odgovora na razini mukoze koji se prenosi na sustavnu razinu te rezultira patologijom brojnih organa izvan probavnog trakta. Možemo ih podijeliti na tri osnovne skupine. U prvu skupinu spadaju poremećaji koji zahvaćaju kožu, oči, zglobove i usta. U većini slučajeva ove EIM nalazimo u bolesnika s bolešću kolona, a aktivnost ovih manifestacija prati aktivnost bolesti u crijevima. U drugu skupinu spadaju EIM koje nastaju zbog direktnih posljedica ili komplikacija podležeće upalne bolesti crijeva. Ova skupina EIM češća je u pacijenata s Crohnovom bolešću i uključuje bubrežne kamence, opstruktivnu uropatiju, malapsorpciju i žučne kamence. U treću skupinu spadaju EIM koje se ne mogu svrstati u ni jednu od prethodne dvije skupine. Ovdje spadaju osteoporoza, bolesti jetre, amiloidoza te bolesti koje uključuju sve ostale organske sustave, uključujući kardiovaskularni, respiratorni i neurološki (4,6).

Zglobne manifestacije pojavljuju se u 25% oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Upala zgloba je bez deformacije samog zgloba, može zahvatiti jedan ili više zglobova te je često

migrirajuća. Testovi na specifične oblike artritisa su negativni. Razlikujemo perifernu i centralnu artropatiju.

Periferna artropatija povezana s upalnim bolestima crijeva se dijeli na dva tipa. Tip 1 je pauciartikularni artritis koji zahvaća velike zglobove (koljena, laktove i gležnjeve) i to manje od 5 zglobova. Uobičajeno se manifestira kao samoograničavajuća upala i traje do 5 tjedana. Ovaj tip obično prati aktivnost upalne bolesti crijeva i češće je povezan s pojavom nodoznog eritema i uveitisa. Tip 2 je periferna artropatija koja zahvaća manje zglobove i to više od 5 zglobova. Simptomi traju 3 godine u prosijeku, a ovaj tip artropatije nije povezan s aktivnošću osnovne upalne bolesti crijeva. Ovi bolesnici imaju povećan rizik za uveitis, ali ne i za nodozni eritem.

Središnja artropatija je rijeđa od periferne i zahvaća 3-5% bolesnika. Ona ne prati aktivnost upalne bolesti crijeva. Javlja se kao spondilitis i izolirani sakroileitis. Spondilitis se prezentira kao bol u donjem dijelu leđa i jutarnja ukočenost koja se poboljšava razgibavanjem. Čak 75% pacijenata s Crohnovom bolešću i spondilitisom su pozitivni na HLA-B27. Uz spondilitis može se javiti i iritis. Bilateralni sakroileitis je češći od spondilitisa i javlja se u 4-18%, a prema nekim studijama do čak 29% bolesnika s Crohnovom bolešću (13).

Osteoporoza i osteopenija se nalaze u 23-59% pacijenata. Patofiziologija nije potpuno razjašnjena, ali čimbenici koji doprinose lošijoj mineralizaciji i gustoći kostiju su terapija kortikosteroidima, smanjena fizička aktivnost, upalni citokini, bolest ili resekcija tankog crijeva i nedostatak vitamina D (14).

Kožne manifestacije nalazimo u 15 % bolesnika. Nodozni eritem i gangrenozna piodermija su dvije najčešće. Nodozni eritem ima karakterističnu kliničku sliku s lezijama u vidu bolnih, crvenih čvorića, obično na ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta. Njihova pojava korelira s aktivnošću upalne bolesti crijeva i često je u kombinaciji s perifernim artritisom tip 1 te isto tako dobro reagira na terapiju osnovne bolesti. Gangrenozna pioderma se javlja rjeđe od nodoznog eritema i učestalija je kod pacijenata koji boluju od ulceroznog kolitisa. Karakteriziraju je eritematozne pustule i čvorići na ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta koje se brzo šire i evoluiraju u ulceracije koje su sterilne. Također, postoji mogućnost razvoja pioderme iz prethodno postojećeg nodoznog eritema. Pioderma se javlja neovisno o aktivnosti crijevne bolesti, ali u slučaju razvoja pustularnog oblika, pojava ipak prati aktivnost podležeće upalne bolesti crijeva (13).

Oftalmološke manifestacije se javljaju u 3.5-6.3% bolesnika s Crohnovom bolešću. Dvije najčešće manifestacije su episkleritis i uveitis. Episkleritis karakterizira hiperemija bjeloočnice i konjuktive bez gubitka vida. Pojava episkleritisa uglavnom prati aktivnost

Crohnove bolesti i dobro odgovara na protuupalnu terapiju. Uveitis se, za razliku od episkleritisa, manifestira kao akutno ili subakutno bolno oko sa zamagljenjem vida, fotofobijom, glavoboljom i iridospazmom. Korelacija pojave uveitisa i aktivnost Crohnove bolesti manje je predivljiva. Potrebna je promptna terapija kortikosteroidima kako bi se spriječilo napredovanje do slijepoće (13).

Mnoge *hepatobilijarne manifestacije* se povezuju s upalnim bolestima crijeva. Najvažnija je primarni sklerozirajući kolangitis s prevalencijom od 2,4-7,5% pacijenata. Primarni sklerozirajući kolangitis je bolest nepoznata uzroka karakterizirana progresivnom upalom i destrukcijom intra i ekstrahepatalnih žučnih vodova što rezultira razvojem ciroze i portalne hipertenzije. Iako je uzrok bolesti nepoznat, čini se da postoji povezanost s genetičkom predispozicijom. Bolesnici koji boluju od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa u 75% slučajeva boluju i od upalnih bolesti crijeva: ulcerozni kolitis je zastupljen u 87% slučajeva, a Crohnova bolest u 13%. Kod pacijenata s Crohnovom bolesti u kojih se razvije primarni sklerozirajući kolangitis predominatano je zahvaćeno debelo crijevo. U kliničkoj slici mogu se uočiti poremećeni jetreni biokemijski testovi , pogotovo povišena alkalna fosfataza i gama glutamiltransferaza, potom umor, pruritus, gubitak težine, bol u desnom gornjem kvadrantu i žutica. Kod bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom treba imati na umu mogućnost razvoja kolangiokarcinoma, u 6-11% oboljelih. Više studija pokazalo je povećanu incidenciju žučnih kamenaca u bolesnika koji boluju od Crohnove bolesti (13-34%). Formiranje žučnih kamenaca češće je u pacijenata sa bolešću ili resekcijom ileuma i vjerojatno je rezultat poremećene enterohepatične cirkulacije žučnih soli. Od ostalih hepatobilijarnih manifestacija javljaju se još masna jetra i autoimuni hepatitis (15).

Hematološke menifestacije Među njima najčešća je anemija, ali mogu postojati abnormalnosti svih staničnih linija. Anemija može biti poslijedica manjka željeza, vitamina B12, folata ali može biti i anemija kronične bolesti te autoimuna hemolitička anemija. Čimbenici koji uvjetuju razvoj različitih oblika anemije su: kronični gubitak krvi putem gastrointestinalnog sustava, neadekvatan unos hranom, malapsorpcija B12 zbog bolesti terminalnog ileuma ili ilealne resekcije i manjak folata kao rezultat bolesti proksimalnog tankog crijeva ili terapije sulfasalazinom. Autoimuna hemolitička anemija primarno se javlja u bolesnika s ulceroznim kolitisom te može biti povezana sa sepsom i manjkom glukoza-6-fostat dehidrogenaze u pacijenata na terapiji sulfasalazinom. Leukocitoza i trombocitoza povezane su s aktivnosti bolesti dok se leukopenija i trombocitopenija javljaju kao komplikacije liječenja, posebice imunosupresivima i sulfasalazinom. Incidencija treomboembolijskih incidenata u pacijenata s upalnim bolestima crijeva varira u rasponu od 1,3%-39% u različitim

retrospektivnim studijama. Fiziološki, u upalnim stanjima postoji mikrovaskularna aktivacija koagulacije. Hiperkoagulabilno stanje u pacijenata s upalnim bolestima crijeva dominantno se manifestira kao duboka venska tromboza ili plućna embolija. U pacijenata s upalnim bolestima crijeva može biti prisutan cijeli niz abnormalnosti koagulacije uključujući trombocitozu, povišene razine fibrinogena, koagulacijskih faktora V i VIII i inhibitora aktivacije plazminogena te snižene razine antitrombina III, proteina C i S, faktora V Leiden i tkivnog aktivatora plazminogena. Terapija je antikoagulantna, ali treba imati na umu povećan rizik za gastrointestinalna krvarenja (13).

Genitourinarne i renalne manifestacije upalnih bolesti crijeva, koje se razvijaju kao direktni rezultat bolesti crijeva su nefrolitijaza, opstruktivna uropatija i razvoj fistula s urinarnim traktom. Učestalost ovih komplikacija je 4-23%. Prevalencija nefrolitijaze se kreće od 7-10%. Dva najčešća tipa kamenaca su urični i oksalatni. Kamenci građeni od kalcijevog oksalata rezultat su hiperoksalurije povezane sa zahvaćanjem distalnog ileuma, bolešću ili njegovom resekcijom. Urični kamenci učestaliji su u pacijenata s ileostomom zbog učestale dehidracije. Opstruktivna uropatija može se dogoditi zbog vanjske kompresije na ureter od strane intestinalnog upalnog procesa. Fistule s urinarnim traktom mogu se prezentirati pneumaturijuom ili rekurentnim infekcijama urinarnog trakta. U sklopu renalnih manifestacija Crohnove bolesti možemo spomenuti i amiloidozu koja se javlja u 0,9 % pacijenata. Prezentira se nefrotskim sindromom i razvija se u renalnu insuficijenciju (4,13).

Kardiovaskularne manifestacije. Bolesnici s Crohnovom bolešću rijetko razviju pleuroperikarditis. Patogeneza je nepoznata, ali dovodi se u vezu s nekim lijekovima (derivati sulfasalazina i mesalazina). Ne postoji povezanost između pojave pleuroperikariditisa i poležeće upalne bolesti crijeva. Liječi se nesteroidnim antireumaticima, ali treba biti na oprezu zbog mogućeg pogoršanja osnovne bolesti (2,13).

Respiratorne manifestacije. Bolesnici s Crohnovom bolešći mogu razviti i promjene pulmonalne funkcije, porast funkcionalnog rezervnog kapaciteta i pad difuzijskog kapaciteta. Ove pojave prate aktivnost osnovne bolesti i češće su u fazama aktivne bolesti. Ostale plućne bolesti povezane s upalnim bolestima crijeva su fibrozni alveolitis, pulmonalni vaskulitis, apikalna fibroza, bronhiektazije, bronhitis i granulomatozna bolest pluća. Ne postoji paralela između aktivnosti osnovne bolesti i pojave ovih manifestacija te klasični rizični faktori kao što su pušenje i okolišni čimbenici ne mogu se voditi odgovornima za ove pojave uočene kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva (13).

Neurološki poremećaji uočeni kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva su periferna neuropatija, miopatija, vaskulopatija, fokalni defekti CNS-a , napadaji, epizode konfuzije, meningitis i sinkopa. Povezanost s upalnim bolestima crijeva nije jasno definirana (4,13).

1.6 Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja pomoću potpune evaluacije kliničke prezentacije bolesti uz potvrdu laboratorijskim, radiološkim, endoskopskim i patohistološkim nalazima. Potpuna evaluacija uključuje temeljitu osobnu i obiteljsku anamnezu, fizikalni pregled i osnovne laboratorijske testove. Potrebno je fokusirati se na ključne simptome, njihovo trajanje i intenzitet, pozitivnu obiteljsku anamnezu na upalne bolesti crijeva, gubitak težine, anemiju i hipoalbuminemiju i detektiranje EIM. Treba naglasiti i važnost temeljitog kliničkog pregleda anogenitalne regije jer kod trećine pacijenata početni nalaz je perianalni apces, fisura ili fistula (4).

Klinički nalaz

Crohnova bolest može se prezentirati različitim simptomima. Iako su najčešći simptomi proljev, abdominalna bol, povišenje temperature i gubitak na težini, na nju treba misliti i u slučaju atipičnih prezentacija te u bolesnika s EIM. Korisno je izračunati i indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI) kako kod novo dijagnosticiranih pacijenata tako i u praćenju. Izračun uključuje ocjenu i učestalost raznolikih simptoma i vrijednost hematokrita (Tablica 3.). Tijekom kliničkog pregleda treba obratiti pažnju na anogenitalnu regiju, jer jedna trećina svih oboljelih kao početni nalaz imaju perianalni apces, fisuru ili fistulu (11). ECCO (*European Crohn's and Colitis organisation)* smjernice bile su prve smjernice koje su uključivale dijagnozu i terapiju Crohnove bolesti te se danas učestalo koriste (Tablica 4.).

Tablica 3. Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI)

Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI)

	Parametar	**Koeficijent**
1	Broj tekućih/mekanih stolica tijekom sedam dana	x2
2	Bol u trbuhu tijekom sedam dana 0= odsutna 1= blaga 2= umjerena 3=teška	x5
3	Opće stanje tijekom sedam dana 0= dobro 1= umjereno 2= loše 3=vrlo loše 4= izrazito loše	x7
4	Izvancrijevni simptomi artritis/atralgije iritis/uveitis eritema nodosum, stomatitis piodermia gangrenosum analne fisure, fistule i apscesi ostale fistule febrilnost tijekom predhodnog tijedna veća od 37.2°C	x20
5	Opijati kao terapija proljeva 0= ne 1= da	x30
6	Palpabilne abdominalne mase 0= ne 2= vjerojatno 5= sigurno	x10
7	Hematokrit muškarci 47-Hct, žene 42-Hct	x6
8	Tjelesna težina (1-tj težina)/ standardna težina x100	x1
	ZBROJ	Remisija < 150 Umjerena aktivnost 150-450 Teška bolest > 450

B

Tablica 4. Klasifikacija aktivnosti Crohnove bolesti ECCO 2010

Blagi	Umjereni	Teški
CDAI od 150 do 220	CDAI od 220 do 450	CDAI iznad 450
<10% gubitak tj. težine	povremeno povraćanje ili	kaheksija BMI<18
nema znakova opstrukcije	>10% gubitak tj. težine	opstrukcija, apsces
nema povišene tj.temperature	terapija blagog oblika nije učinkovita	intenzivni terapijski pristup
nema dehidracije	palpabilna abdominalna masa	nema učinka
nema abdominalnih masa	nema opstrukcije	povišen CRP
CRP malo iznad normale	CRP iznad normale	

Laboratorijske metode

Laboratorijski nalazi su najčešće nespecifični i rezultat su kronične upale i malapsorpcije. Krvne pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku (KKS), upalne parametre, jetrene enzime, biokemijske pretrage i razinu vitamina D. Anemija može biti uzrokovana krvarenjem, malapsorpcijom vitamina B12, deficitom folne kiseline i djelovanjem kronične upale na koštanu srž. Česte su leukocitoza i ubrzana sedimentacija eritrocita, osobito kod supurativnih komplikacija bolesti. Kod težih oblika bolesti redovito nalazimo hipoalbuminemiju, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju. Povišenje alkalne fosfataze nalazimo kod pridruženog sklerozirajućeg kolangitisa, a povišene aminotransferaze kod perikolangitisa i hepatitisa. Kalprotektin i fekalni laktoferin su biomarkeri iz uzorka stolice koji se najviše koriste u kliničkoj praksi. U usporedbi sa biomarkerima iz krvi, biomarkeri iz uzorka stolice imaju veću specifičnost za upalni proces lokaliziran u crijevima. Koriste se u dijagnostici, ali jednako tako za praćenju bolesti i u kontroli odgovora na terapiju. Kalprotektin i laktoferin se ispuštaju degranulacijom neutrofila na početku upale te su tako specifični markeri gastrointestinalne upale (11)

Endoskopske metode

Uvijek treba napraviti kolonoskopiju i, ako je moguće, ileoskopiju kako bi se verificirala proširenost bolesti i uzeli bioptički uzorci u upalno promijenjenim crijevnim segmentima. Endoskopski nalaz može varirati ovisno o trajanju i intenzitetu bolesti. Možemo pronaći aftozne ulceracije sa centralnom depresijom i blago uzdignutim rubom veličine svega nekoliko milimetara u blažim , ali i obilni eritem, edem i izgled kaldrme u težim oblicima. Transmuralnost upale nije moguće dokazati endoskopskim biopsijama, nego samo analizom reseciranog crijevnog segmenta. Nalaz granuloma i perianalne bolesti bitno pridonosi postavljanju diganoze. Rektosigmoidoskopija pokazat će samo edem i eritem sluznice kao

posljedicu proljeva. Rektum je zahvaćen u 50% slučajeva pa je domet ove metode ograničen. Endoskopski treba pregledati i gornji dio gastrointestinalnog trakta.

Ezofagogastroduodenoskopija može biti posebno korisna kod atipičnih oblika Crohnove bolesti u kojima je zahvaćen probavni sustav iznad Treitzovog ligamenta. Kolonoskopija je kontraindicirana kod akutne bolesti, toksičnog megakolona i u bolesnika s radiološki dokazanim opsežnim fistulama (11).

Radiološke metode

Bolesnicima koji imaju kliničku sliku akutnog abdomena (bilo u početnoj fazi bolesti ili u slučaju relapsa), treba indicirati preglednu RTG snimku abdomena u ležećem i stojećem položaju te CT trbuha. Ove pretrage mogu ukazati na opstrukciju, formiranje apscesa ili fistula, kao i otkriti neke druge moguće uzroke akutnog abdominalnog zbivanja (npr. upala crvuljka). Kompjutorizirana tomografija može pomoći pri vizualizaciji razmaknuća crijeva, zadebljanja stijenke, apcesa i uvećanih regionalnih limfnih čvorova. Zbog čestih komplikacija na bilijarnom i uropoetičkom traktu treba obavezno učiniti pregled abdomena ultrazvukom. Ultrazvučni pregled može bolje ukazati na ginekološku patologiju u žena s bolovima u predjelu donjeg abdomena i zdjelice te je koristan kao brzi pregled u slučaju sumnje na toksični megakolon. Ukoliko je inicijalna klinička slika manje akutna, savjetuje se prije indicirati radiološku pasažu tankog crijeva nego CT trbuha. Ova pretraga je od dijagnostičkog značaja ukoliko ukaže na strikture (“znak vrpce”), fistule ili separaciju crijevnih vijuga. Moderna alternativa radiološkoj pasaži i MSCT-u je MR enterografija. MR enterografija je nainvazivna pretraga pomoću koje bez ionizirajućeg zračenja odlično vizualiziramo apcese, fistule, opstrukcije crijeva i eventualne izvore krvarenja. MR zdjelice koristan je u procjeni fistula unutar tog područja. MR fistulografija je fistulografija tehnikom magnetske rezonancije kojom se dobiju kvalitetni 3D podaci s dubinskom analizom struktura tkiva koji omogućuju precizni i sveobuhvatni prikaz morfologije bolesti. MR fistulografija posebno je korisna tijekom kirurške ili proktološke obrade akutnih ili kroničnih bolova u perinealnoj regiji kao i evidentnih akutnih ili kroničnih upalnih procesa s curenjem gnojnog sadržaja oko čmara. Enterokliza ili enteroskopija pomoću video kapsule može ukazati na superficijalni aftozni ili linearni ulkus. Irigografija se koristi kad simptomi prvenstveno ukazuju na bolest kolona (npr. proljev) te može prikazati refluks barija unutar terminalnog ileuma uz iregularnost i nodularnost sluznice, zadebljanje stijenke crijeva te suženje lumena (16).

1.7 Terapija

Terapija za svakog bolesnika mora se određivati individualno uzimajući u obzir sve dostupne parametre (lokalizacija, aktivnost bolesti, prisutne lokalne i ekstraintestinalne manifestacije). Osnovni cilj terapije je indukcija remisije a potom održavanje remisije. Postoje dva pristupa u medikamentoznom liječenju; „step up" i „step down" pristup. Većina centara koristi „ step up" terapijski pristup kojemu je svrha izbjeći skupe i potencijalno toksične lijekove kod pacijenata kojima ne treba tako agresivan pristup. Tradicionalniji „step up" pristup temelji se na tome da se manje toksični lijekovi koriste na početku, a da se nadolazeće agresivnije terapije dodaju naknadno i to u slučaju neučinkovitosti ili toksičnosti one prethodne. Najčešće se prvo koriste aminosalicilati, zatim se uvode kortikosteroidi i na kraju imunomodulatorni lijekovi. Teorija „step down" pristupa se zasniva na tome kako će rana uporaba najučinkovitijih lijekova promijeniti prirodni tijek bolesti te rezultirati smanjenom ovisnošću o steroidima i smanjiti potrebu za hospitalizacijama i operativnim zahvatima (17). Korisno je pristupiti terapiji i na temelju predominantnog tipa bolesti tj. je li riječ o upalnom (nestrikturirajućem-nepenetrirajućem) obliku, strikturirajućem obliku (fibrostenotično-opstruktivni tip) ili o penetrirajućem (fistulirajućem) tipu bolesti te pristupiti ovisno o lokalizaciji i proširenosti bolesti (4). U terapiji koristimo pet osnovnih skupina lijekova: aminosalicilate, kortikosteroide, imunomodulatore, antibiotike i biološku terapiju.

Aminosalicilati

Aminosalicilati su skupina lijekova koji djeluju protuupalno inhibicijom proizvodnje citokina, inflamatornih medijatora i putem pojačane ekspresije PPA-receptora (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) u epitelnim stanicama crijeva. Glavni predstavnici skupine su mesalazin i sulfasalazin. Aminosalicilati djeluju topički na crijevo te je stoga važno omogućiti mu da stigne u željeni crijevni segment. Zbog toga se daju u obliku kapsule s ovojnicom za oralnu primjenu ili u obliku supozitorija i klizmi. Aminosalicilati su godinama prva linija terapije upalnih bolesti crijeva, ali nisu djelotvorni kao terapija održavanja nakon lijekovima inducirane remisije (17). U slučaju kirurški inducirane remisije, aminosalicilati su indicirani kao terapija održavanja nakon resekcije tankog crijeva i to u dozi većoj od 2g/dan. Terapiju treba započeti unutar dva tjedna od operacije te je provoditi najmanje dvije godine (2).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su snažni antiinflamatorni lijekovi koji inhibiraju brojne inflamatorne puteve. Klasični oblici lijeka uključuju oralne i topičke pripravke (predinson, prednisolon, metilprednisolon). Oblici koji djeluju sustavno imaju relativno česte nuspojave(akne, edemi,

nepodnošenje glukoze, katarakta,osteoporoza...), stoga prednost dajemo nesustavnim kortikosteroidima koji zato imaju znatno manje nuspojava (budesonid). Sustavni kortikosteroidi djelotvorni su u liječenju aktivne bolesti i relapsa, ali im zbog njihovih nuspojava, nema mjesta u održavanju remisije (18).

Imunomodulatori

Azatioprin i 6-merkaptopurin pripadaju skupini tiopurina. Koriste se kod bolesnika ovisnih o steroidima, rezistentnih na steroide i u onih s ekstenzivnom bolešću tankog crijeva. Služe u liječenju upalnih bolesti crijeva kao lijekovi koji omogućuju smanjivanje i ukidanje steroida i održavanje stabilne remisije bolesti (19).

Metotreksat se primjenjuje u istim indikacijama kao i tiopurini, ali u bolesnika koji su refraktorni na tiopurine (2).

Antibiotici

U liječenju Crohnove bolesti primjenjuje se metronidazol i ciprofloksacin. Ovi antibiotici koriste se najčešće u slučajevima septičkih komplikacija, simptoma vezanih uz bakterijsko prerastanje u crijevu i perianalne bolesti. Terapija teškog oblika bolesti ovim antibioticima može trajati do ukupno 6 mjeseci uz obraćanje pažnje na nuspojave (19,2).

Biološka terapija

Biološki lijekovi usmjereni su na aktivnost pojedinih citokina odnosno drugih molekula koje sudjeluju u inflamatornom procesu. Glavni predstavnici ove skupine su antagonisti TNF-a, infliksimab, adalimumab, etanercept, vedolizumab i ustekinumab (19). Najčešće korišteni infliksimab je kimeričko monoklonsko protutijelo koje ima snažan antiinflamatorni potencijal temeljen na apoptozi inflamatornih stanica. Učinkovit je u liječenju aktivnog, refrakternog i fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti kao i u liječenju EIM bolesti (20). Vedolizumab (anti integrin α4ß7) je sintetsko protutijelo koje koči prianjanje i priljev leukocita na crijevnu stijenku te na taj način smanjuje upalu (21). Ustekinumab (anti IL 12, IL 23) je humano monoklonsko protutijelo koje blokiranjem navedenih interleukina potpomaže aktivaciju određenih T-stanica (22).

Kirurško liječenje

Iako je osnovna terapija Crohnove bolesti medikamentozna, ponekad je potrebno i kirurško liječenje. Kada bolest započne naglo i prezentira se kliničkom slikom akutnog abdomena, npr. opstrukcijom ili perforacijom tankog crijeva, razvojem intraabdominalnog ili perianalnog apcesa ili fistule, liječi se kirurški. Isto tako se u kasnijem tijeku bolesti mogu razviti strikture i opstrukcije kao i apscesi i fistule, što također može zahtijevati kiruršku terapiju. Naime, više od 70% bolesnika s Crohnovom bolešću zahtijeva barem jedan kirurški

zahvat u životu, a 45% bolesnika će trebati i drugu operaciju. Postoje tri grupe indikacija za kiruršku terapiju. Prvu grupu indikacija čine neučinkovitost medikamentozne terapije te terapijske komplikacije, prije svega ovisnost o steroidima. U drugu skupinu spadaju komplikacije bolesti poput trajne ili rekurentne opstrukcije, fistule, krvarenja, toksičnog megakolona i perforacije, dok treću skupinu čine apcesi koji zahtijevaju promptnu kiruršku drenažu (23). Poznato je kako su recidivi na mjestu anastomoze nakon resekcije pravilo, pa se stoga u slučaju striktura tankog crijeva izbjegava resekcija te se primjenjuje strikturoplastika kad god je to moguće (2).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1) Utvrditi učestalost ekstraintestinalnih manifestacija (EIM) te učestalost pojedinih EIM u bolesnika s Crohnovom bolesti.

2) Analizirati zastupljenost spolova među bolesnicima s Crohnovom bolesti te povezanost spola i pojave EIM bolesti.

3) Analizirati dob početka bolesti te njenu povezanost s pojavom EIM bolesti.

4) Analizirati učestalost pojedinih lokalizacija bolesti te povezanost lokalizacije s pojavom EIM bolesti.

5) Analizirati povezanost aktivnosti bolesti s dobi ispitanika i dobi početka bolesti.

6) Analizirati povezanost pušenja i pojave EIM.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 216 ispitanika iz Registra za upalne bolesti crijeva zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Split. Protokolom rada zavoda podatke u registar upisuje i prati samo licencirani gastroenterolog. Svi ispitanici uključeni u istraživanje su stariji od 18 godina s potvrđenom dijagnozom Crohnove bolesti po jasno navedenim kriterijima ECCO-a. Istraživanje je provedeno sukladno načelima Helsinške deklaracije. S obzirom da je provedeno ispitivanje presječeno retrospektivno epidemiološko istraživanje, Etičko povjerenstvo nije zahtijevalo informirani pristanak bolesnika.

3.2. Postupci

Za dijagnozu Crohnove bolesti ispitanici imaju najmanje dva od četiri dijagnostička kriterija po ECCO smjernicama iz 2010. godine. Za klasifikaciju lokalizacije bolesti koristi se Montrealska klasifikacija za Crohnovu bolest iz 2006. godine, a za aktivnost Crohnove bolesti koriste se ECCO smjernice iz 2010. godine.

Kod svih ispitnika određeni su sljedeći parametri:

- dob (godine)
- dob početka bolesti (godine)
- spol (muško/žensko)
- ekstraintestinalne manifestacije (da/ne)
- pušenje (da/ne)
- lokalizacija bolesti (tanko crijevo/debelo crijevo/ileokolon)
- fenotip bolesti (upala/suženje/fistule/perianalna bolest/ostalo)
- aktivnost bolesti (blaga/umjerena/teška)
- operativno liječenje (da/ne)
- medikamentozno liječenje (kortikosteroidi/imunosupresivi/anti-TNF)

3.3 Statistička raščlamba podataka

Prikupljeni podatci o ispitanicima uneseni su u Microsoft Excel za Windows. Obrada podataka napravljena je u statističkom paketu SPSS (verzija 23.0., IBM Corp, Armonk, New York). U obradi podataka koristili smo hi kvadrat test, Man-Whitney U test, logističku regresiju i Kruskal Wallis test. Rezultate smo prikazivali tablično i grafički te ih interpretirali na razini značajnosti $P<0,05$.

4. REZULTATI

U razdoblju od 2006. do 2014. na zavodu za gastroeneterologiju i hepatologiju KBC Split registrirano je ukupno 216 bolesnika s Crohnovom bolesti. Od ukupnog broja bolesnika bilo je 95 (44%) žena i 121 (56%) muškaraca. U tablici 5. prikazane su istraživane varijable u ukupnom broju ispitanika u odnosu na spol.

Tablica 5. Prikaz broja (%) ispitanika i medijana (min-maks) dobi u ukupnom broju ispitanika i u odnosu na spol.

		Ukupno n=216	**Muškarci n=121**	**Žene n=95**	**P**
Dob (god.)		39,5 (18-82)	37 (18-82)	43 (19-80)	0,061*
Početak bolesti (god.)		30 (3-78)	29 (3-68)	35 (7-78)	0,038*
Pušenje	Da	55 (25)	32 (26)	23 (24)	0,828**
Lokalizacija	Tanko crijevo	52 (24)	30 (25)	22 (23)	0,7433*
	Debelo crijevo	78 (36)	41 (34)	37 (39)	
	Ileokolon	86 (40)	50 (41)	36 (38)	
Fenotip bolesti	Upala	94 (43,5)	46 (38)	48 (50,5)	0,242**
	Suženje	64 (29,6)	36 (29,8)	28 (29,5)	
	Fistule	9 (4,2)	5 (4,1)	4 (4,2)	
	Perianalna bolest	17 (7,9)	13 (10,7)	4 (4,2)	
	Ostalo	18 (8,3)	13 (10,7)	5 (5,3)	
	Suženje, fistule	14 (6,5)	8 (6,6)	6 (6,3)	
Aktivnost bolesti	Blaga	42 (19)	18 (15)	24 (25)	0,156**
	Umjerena	9 (4)	5 (4)	4 (4)	
	Teška	165 (77)	98 (81)	67 (71)	

Operacije	Da	72 (33)	36 (30)	36 (38)	0,265**
Terapija	Kortikosteroidi	174 (81)	99 (82)	75 (79)	
	Imunosupresivi	92 (43)	53 (44)	39 (41)	
	Anti TNF	31 (14)	17 (14)	14 (15)	
Komplikacije	Da	37 (17)	14 (12)	23 (24)	0,023**

*Man-Whitney U test; ** hi kvadrat test

Medijan početka bolesti za 6 godina je veći u žena nego u muškaraca (z=2,1; P=0,038). Također, vidljivo je kako je broj komplikacija bio dva puta veći u skupini žena nego u skupini muškaraca ($\chi 2$=5,13; P=0,023) (Slika 1).

Muškarci i žene nisu se statistički značajno razlikovali prema dobi (z= 1,87; P=0,061), prema pušenju ($\chi 2$=0,047; P=0,828) i prema lokalizaciji . ($\chi 2$=0,593; P=0,743) a ni razdioba ispitanika prema aktivnosti bolesti nije pokazala statistički značajne razlike prema spolu. ($\chi 2$=3,7; P=0,023).

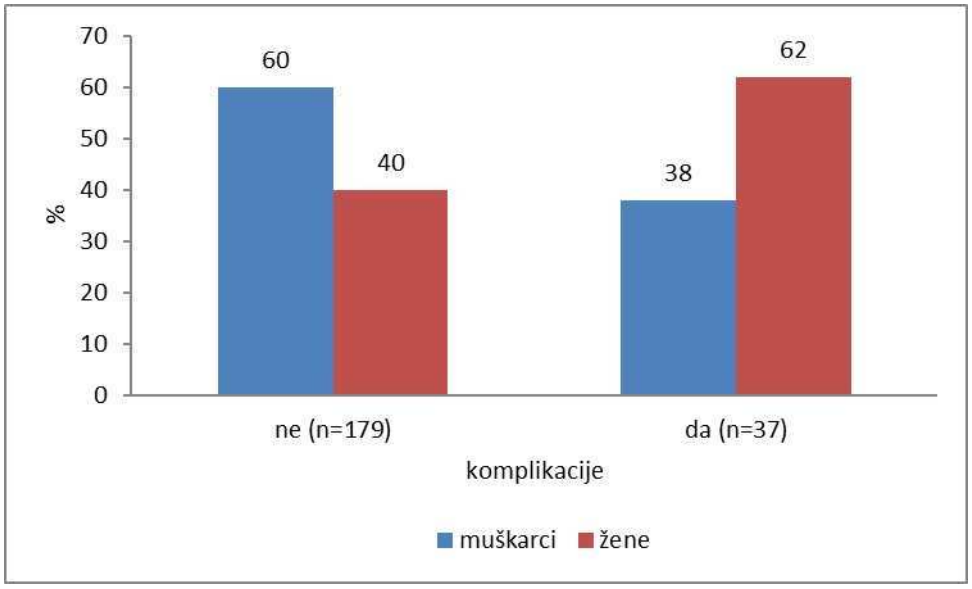
Razdioba ispitanika prema fenotipu nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na spol ($\chi 2$=6,7; P=0,242), dok je kirurško liječenje jednako primjenjeno kod muškaraca i žena ($\chi 2$=1.24; P=0,265).

U fenotip ostalo spadaju:

1. 4 ispitanika s perinatalnom bolesti i fistulom
2. 6 ispitanika s perinatalnom bolesti i suženjem
3. 8 ispitanika s perinatalnom bolesti, suženjem i fistulom

Među 37 ispitanika s EIM bilo je:

1. 18 ispitanika s komplikacijom na zglobu
2. 11 ispitanika na koži i zglobu
3. 5 samo na koži
4. 1 ispitanik na oku i zglobu
5. 1 ispitanik na oku, koži i zglobu
6. 1 ispitanik na koži i oku



Slika 2. Učestalost EIM u ispitanika s Crohnovom bolesti

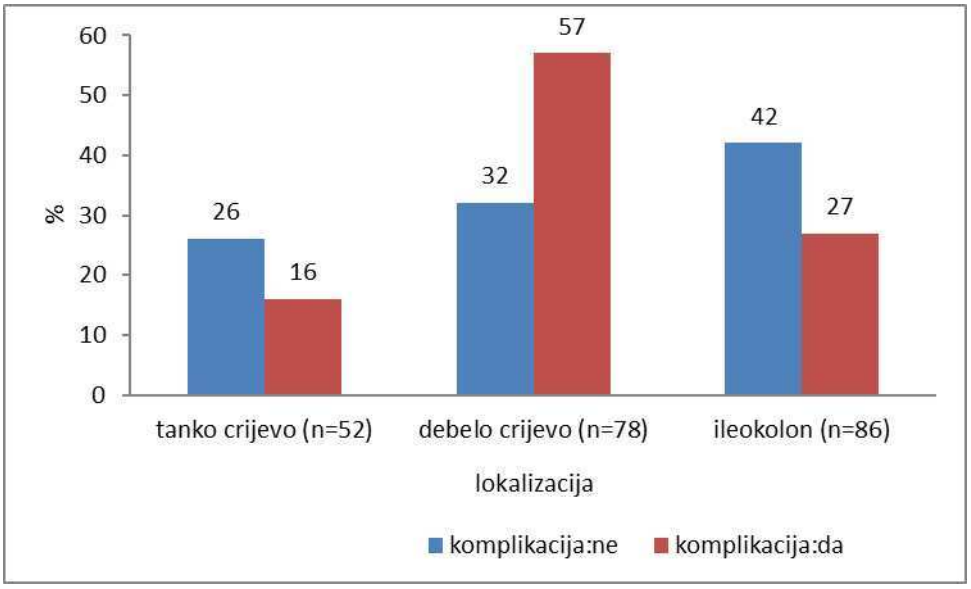
Tablica 6. Kliničke karakteristike ispitanika s Crohnovom bolesti

		Komplikacije				
		NE n=179	**DA n=37**	**p**	**OR (95%CI)**	**P****
Dob (god.)		40 (18-82)	35 (19-73)	0,198*		
Početak bolesti (god.)		30 (10-78)	25 (3-69)	P=0,050*		
Spol	Muškarci	107 (60)	14 (38)	0,023	2,4 (1,2-5,1)	0,016
	Žene	72 (40)	23 (62)			
Pušenje	Da	43 (24)	12 (32)	0,389		
Lokalizacija	Tanko crijevo	46 (26)	6 (16)	0,016		
	Debelo crijevo	57 (32)	21 (57)		2,7 (1,3-5,6)	0,007
	Ileokolon	76 (42)	10 (27)			

Fenotip bolesti	Upala	74 (41,3)	20 (54%)	0,132
	Suženje	57 (31,8)	7 (18,9)	
	Fistule	9 (5)	0	
	Perianalna bolest	15 (8,4)	2 (5,4)	
	Ostalo	12 (6,7)	6 (16.2)	
	Suženje, fistule	12 (6,7)	2 (5,4)	
Aktivnost bolesti	Blaga	36 (20)	6 (16)	0,385
	Umjerena	6 (3)	3 (8)	
	Teška	137 (76)	28 (76)	
Operacije		59 (33)	13 (35)	0,949
Terapija	Kortikoseroidi	141 (79)	33 (89)	0,219
	Imunosupresiv	67 (37)	25 (68)	0,001
	Anti TNF	18 (10)	13 (35)	<0,001

*Man-Whitney U test; ostalo je hi kvadrat test;** Logistička regresija

U skupini ispitanika s EIM medijan dobi početka bolesti za 5 godina je manji nego u skupini bez komplikacija (z=1,95, P=0,05).Također, u skupini bolesnika s EIM je 1,5 puta više žena nego u skupini ispitanika bez EIM (z = 5,1, P=0,023) (Slika 2). Pomoću kalkuliranja omjera izgleda zaključujemo kako je izgled za pojavnost EIM za 2,4 puta veći kod žena nego kod muškaraca (95% CI:1,2-5,1; P=0,016). Analizirajući lokalizaciju bolesti uočavamo da je udio ispitanika s lokalizacijom u debelom crijevu za 1,8 puta veći u skupini s EIM nego u skupini bez EIM ($\chi2$=8,2; p=0,016) (slika 3) te pomoću kalkuliranja omjera izgleda zaključujemo kako je izgled za pojavnost EIM za 2,7 puta veća kod lokalizacije bolesti u debelom crijevu u odnosu na ostale lokalizacije (95% CI:1,3-5,6; p=0,007). Što se tiče terapije, u skupini bolesnika s EIM za 1,8 puta su češće korišteni imunosupresivi ($\chi2$ =10,2, P=0,001),a za 3,5 puta češće anti TNF lijekovi ($\chi2$ =13,7, P<0,001) nego u skupini bolesnika bez EIM.



Slika 3. Učestalost EIM u odnosu na lokalizaciju bolesti

Dob ispitanika nije statistički značajno povezana s razvojem EIM. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između pušenja i EIM ($\chi2$=0,743; P=0,389). Nismo dokazali statistički značajnu povezanost strikturijajućeg fenotipa bolesti i pojave EIM ($\chi2$ = 8,5; P=0,132). Aktivnost bolesti nije statistički značajno povezana s razvojem EIM ($\chi2$ = 1,91; P=0,385). Potreba za kirurškim liječenjem nije značajno povezana s prisutnim EIM ($\chi2$ = 0,004; P=0,949). Nema statistički značajne razlike u upotrebi kortikosterioda između skupina s i bez EIM ($\chi2$ = 1,51; P=0,219).

Rezultati su također pokazali kako je aktivnost bolesti statistički značajno povezana s dobi ispitanika (Kruskal Wallis test:7,9;P=0,019) i s dobi početka bolesti (Kruskal Wallis test:7,1; P=0,028) (Tablica 7.).

Tablica 7. Povezanost aktivnosti bolesti i dobi ispitanika

	Aktivnost			
	Blaga	umjerena	Teška	P*
Dob (god.	46 (19-82)	49 (21-68)	38 (17-79)	0,019
Početak bolesti (god.)	35 (15-78)	42 (18-67)	28 (3-78)	0,028

*Kruskal Wallis test

Multinominalnom logističkom regresijom u kojoj je ishodna varijabla prisutnost EIM, a prediktori: spol, lokalizacija bolesti u debelom crijevu i dob početka bolesti dobili smo:

1. da je izgled za pojavnost EIM za 2,9 puta veći (95%CI:1,4-6,4; P=0,006) u žena nego u muškaraca
2. da je izgled za pojavnost EIM za 3 (95%CI: 1,4-6,5; P=0,004) puta veći kod lokalizacije debelog crijeva u odnosu na ostale lokalizacije
3. da izgled za pojavnost EIM za1,03 (95% CI:1.01-1.06; P=0,012) puta raste za svaku raniju godinu početka bolesti (naime, ako netko dobije bolest s 25 godina, izgled za pojavnost EIM je za 3% veća nego kod onoga tko je bolest dobio s 26 godina)

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i tip ekstraintestinalih manifestacija u pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2006.-2014. godine te analizirati njihovu povezanost s određenim karakteristikama samih pacijenata i njihove osnovne bolesti. Splitsko-dalmatinska županija broji otprilike 460 000 stanovnika i druga je po broju stanovnika u Hrvatskoj, s 352 351 stanovnikom starijim od 18 godina. Tijekom devetogodišnjeg vremenskog razdoblja od 2006. - 2014. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji registrirano je 216 ispitanika oboljelih od Crohnove bolesti. Prosječna godišnja pojavnost bolesnika iznosi 4,1 (95%CI: 2-6,2)/100 000 stanovnika. Ona je u našoj županiji do šesterostruko veća od onih utvrđenih ranijim istraživanjima 1990-ih godina (24). Od 216 ispitanika bilo je 95 (44%) žena i 121 (56%) muškaraca. Velike američke epidemiološke studije kontinuirano su pokazivale veću incidenciju Crohnove bolesti u žena u omjeru od 1,2-1,4., a slične omjere među spolovima pokazala su i istraživanja u Skandinaviji (25). U novijim europskim studijama veća je prevalencija ženskog spola, ali neka istraživanja su pokazala kako i muška pedijatrijska populacija ima veću incidenciju (26).

U našem istraživanju prosječna dob početka bolesti iznosila je 30 godina. U većini studija pacijenti s Crohnovom bolesti dijagnosticiraju se u svojim dvadesetima i tridesetima, međutim dijagnoza je moguća u bilo kojoj dobi. Prema jednoj velikoj francuskoj populacijskoj studiji, pacijenti koji se dijagnosticiraju prije 18. godine čine 5-10% ukupnog broja oboljelih, dok postotak dijagnosticiranih iza 60. godine čini 9% (27).

Analizom fenotipa bolesti utvrdili smo da 43,5% ispitanika ima inflamirajući oblik bolesti, a 29,6% strikturirajući, što je u skladu s rezultatima iz europskog istraživanja provedenog na 179 pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti. U tom istraživanju također su ova dva oblika bolesti bila najzastupljenija, ali s nešto većim udjelom inflamirajućeg oblika (inflamirajući 62 %, strikturirajući 24,6%) (28).

Najčešća lokalizacija bolesti u našem istraživanju bila je ileokolon (40%), zatim kolon (36%) te tanko crijevo (24%). Brojna istraživanja su pokazala kako je, iako bolest može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, najčešća lokalizacija terminalni ileum. Ilealna lokalizacija zahvaćena je u dvije trećine (57-89%) pacijenata, dok je izolirana bolest ileuma prisutna u jedne trećine (29).

Najveći broj pacijenata u našim rezultatima imao je teški oblik bolesti (165 ispitanika), zatim blagi, a najrjeđe umjereni oblik. U jednom eurospkom istraživanju provedenom na 151 pacijentu, najveći postotak pacijenata imao je umjereni oblik bolesti (30).

Promatrajući terapiju ispitanika, vidljivo je kako su u skupini bolesnika s EIM za 1,8 puta češće korišteni imunosupresivi nego u skupini bez EIM. Ovi podatci se slažu sa studijom provedenom

u Švicarskoj na skoro 1300 pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti koja je pokazala kako pacijenti koji imaju EIM dva puta češće koriste imunosupresivnu terapiju (31). Analizirajući pojavnost EIM, utvrdili smo da je među naših 216 ispitanika, 37 njih imalo najmanje jednu EIM. Od ovih 37 ispitanika, 14 je bilo muškaraca, a 23 žene. Računanjem omjera izgleda zaključili smo kako je vjerojatnost za pojavu EIM za 2,9 puta veća u žena nego u muškaraca. Ovaj rezultat pokazao nam se kao statistički značajan (P=0,016). Ovi podatci se slažu s grčkim istraživanjem na 1001 pacijentu s Crohnovom bolesti od kojih je jedna trećina razvila EIM s predominacijom ženskog spola (P<0.0001) (32).

Analizirajući tipove EIM, uočili smo kako su najviše zastupljene komplikacije na zglobu (18), zatim na koži i zglobu (11) te najrjeđe samo na koži (5). U istraživanjima provedenim u Aziji i Indiji također je najveći postotak zglobnih manifestacija, dok su na drugom mjestu očne, a na trećem kožne manifestacije (33).

Naši rezultati pokazali su kako je u skupini s EIM medijan početka bolesti za 5 godina manji nego u skupini bez EIM. Izgled za pojavnost EIM raste za 1.03 puta za svaku raniju godinu početka bolesti. Nismo pronašli u dostupnoj literaturi podatke koji bi govorili o ovoj problematici, no jedno istraživanje na 700 pacijenata pedijatrijske i gerijatrijske populacije oboljele od ulceroznog kolitisa pokazalo je kako je pojava EIM puno zastupljenija u pedijatrijskoj (9,8%) nego u gerijatrijskoj skupini (3%). Također, postojanje EIM pri dijagnozi bolesti kod pedijatrijske populacije povezuje se s težim kliničkim tijekom bolesti (34).

Iako nismo dokazali statistički značajnu povezanost pušenju i pojave komplikacija, u jednoj populacijskoj studiji je uočeno kako aktivno pušenje u ranim fazama bolesti značajno povećava rizik za razvoj EIM (35).

U našem istraživanju pokazali smo kako je izgled za pojavnost EIM za 3 puta veća kod lokalizacije bolesti u kolonu nego kod ostalih lokalizacija. To se podudara s podatcima u dostupnoj literaturi (4,11) kao i s istraživanjem provedenim na skoro 600 pacijenata oboljelih od IBD koje je pokazalo kako je uz ženski spol, pušenje te pozitivnu obiteljsku anamnezu, i lokalizacija u kolonu nezavisni čimbenik rizika za razvoj EIM (36).

6. ZAKLJUČCI

1) Pojavnost ekstraintestinalnih manifestacija (EIM) iznosila je 17%. Komplikacije su najčešće bile lokalizirane na zglobovima, potom na koži, a najrjeđe na oku.

2) Crohnova bolest je češća u muškaraca nego žena, dok žene više oboljevaju od EIM.

3) EIM se češće javljaju u bolesnika u kojih je Crohnova bolest počela u ranijoj životnoj dobi.

4) EIM se češće javljaju kod lokalizacije bolesti lokaliziranom u debelom crijevu nego u bolesnika s drugim lokalizacijama bolesti.

5) Mlađa životna dob pri dijagnozi bolesti se pokazala čimbenikom rizika za teži klinički tijek bolesti.

6) Pušenje se nije pokazalo čimbenikom rizika za pojavu EIM.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper MM. Principi interne medicine. U: Ivančević Ž i sur. Zagreb: Naklada Placebo; 1997. str. 1226-37.

2. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada LJEVAK; 2008. str. 794-804.

3. Naser AS, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S i sur. Role of ATG16L, NOD2 and IL23 in Crohn's disease pathogenesis. World J Gastroenterol. 2012;18:412-24.

4. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. str. 2459-90.

5. Rošić Despalatović B, Bratanić A, Šimunić M, Jurišić Z, Žužul M, Žižić I i sur. Epidemiological trends of inflammatory bowel disease (IBD) in Split-Dalmatia County, Croatia from 2006 to 2014. Eur J Intern Med. 2017;46:e17-e19.

6. Plevy S. The immunology of inflammatory bowel disease. U: Regueiro M, Barrie AM. Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. str. 77-87.

7. Yang H, Rotter JI. Genetic aspects of idiopathic inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel disease. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. str. 301-31.

8. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietnick R i sur. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristic. Gastroenterology. 1996;111:597-603.

9. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R i sur. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001;411:603-6.

10. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gassbarini G. Inflammatory bowel disease: A study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. Scand J Gastroenterol. 1997;32:1013.

11. Vucelić B, Arroyo V, Bacon RB, Bar-Meir S, Barić I, Basta-Juzbašić A i sur. U: Vucelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 750-61.

12. Sharan R, Schoen RE. Cancer in inflammatory bowel disease: An evidence based analysis and guide for physicians and patients. U: Regueiro M, Barrie AM. Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. str. 237-51.

13. Chinyu G, Judge TA, Lichtenstein GR. U: Regueiro MD. Extraintestinal manifestations od inflammatory bowel disease. U: Regueiro M, Barrie AM. Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. str. 307-27.

14. Kim WR, Ludwig J, Lindor K. Variant forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults. Am J Gastroenterol. 2000;95:1130-8.

15. Ahmad J, Slivka A. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. U: Regueiro M, Barrie AM. Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. str. 330-40.

16. Carucci LR, Levine MS. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. Gastroenterology clinics od North America. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. str. 94-115.

17. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and managment of Crohn's disease. Am Fam Physician. 2011;84:1365-75.

18. Banerjee S, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease: Medical therapy of specific clinical presentation. U: Regueiro M, Barrie AM. Gastroenterology clinics of North America . Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. str. 185-9.

19. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF i sur. The second European evidence based Consensus on the diagnosis and managment of Crohn's disease: Current managment. JCC. 2010;4:28-62.

20. Bandzar S, Gupta S, Platt MO. Crohn's disease: a review of treatment options and current research. Cell Immunol. 2013;286:45-52.

21. Garnock-Jones KP. Vedolizumab: a review of its use in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis or Crohn's disease. BioDrugs 2015;29:57-67.

22. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C i sur. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012;18:1519-28.

23. Schraut WH. The surgical managment of Crohn's disease. U: Regueiro M, Barrie AM. Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. str. 256-63.

24. Vucelić B, Korać B, Sentić M, Miličić D, Hadžić N, Jureša V, i sur. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: A ten-year prospective study. Int J Epidemiol. 1991;20:216-20.

25. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:1421-7.

26. Brant SR, Nguyen GC. Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis? Inflamm Bowel Dis. 2008;15:1438-47.

27. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature . JCC. 2014. str. 1351-61.

28. De Barros K, Flores C, Harlacher L, Francesconi C. Evolution of Clinical Behavior in Crohn's Disease: Factors Associated with Complicated Diseaseand Surgery. Dig Dis Sci. 2017;62:2481-88.

29. Caprilli R. Why does Crohn's disease usually occur in terminal ileum? La Sapienza. 2008;3:335-42.

30. Ramos A, Calvet X, Sicilia B, Vergara M, Figuerola A. Motos J i sur. IBD-related work disability in the community: Prevalence, severity and predictive factors. A cross-sectional study. UEG Journal. 2015;2:437-45.

31. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, i sur. Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2017;23:1174-81.

32. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos TJ i sur. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. JCC. 2016;10:429-36.

33. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, Bhattacharya A, Dhali GK, Das K. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. Indian J Gastroenterol. 2015;34:387-94.

34. Duricova D, Leroyer A, Savoye G, Sarter H, Pariente B, Aoucheta D i sur. Extra-intestinal Manifestations at Diagnosis in Paediatric- and Elderly-onset Ulcerative Colitis are Associated With a More Severe Disease Outcome: A Population-based Study. J Crohns Colitis. 2017;11:1326-34.

35. Ott C, Takses A, Obermeier F, Schnoy E, Müller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2014;20:12269-76.

36. Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B i sur. Clinical presentation of Crohn's disease. association between familial disease, smoking, diseasephenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. Hepatogastroenterol. 2005;52:817-22.

,

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i tip ekstraintestinalih manifestacija u pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2006.-2014. godine te analizirati njihovu povezanost s određenim karakteristikama samih pacijenata i njihove osnovne bolesti.

Materijali i metode: U istraživanje je uključeno 216 pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti iz Registra za upalne bolesti crijeva zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Split starijih od 18 godina od 2006. do 2014. godine. Provedeno istraživanje je bilo presječno retrospektivno epidemiološko. Za obradu podataka korišten je SPSS program.

Rezultati: Analizirano je ukupno 216 pacijenata, od kojih 121 muškarac (56%) i 95 žena (44%). Od 216 pacijenata s dijagnozom Crohnove bolesti, njih 37 je imali ekstraintestinalne manifestacije (EIM) bolesti. U skupini ispitanika s EIM medijan dobi početka bolesti za 5 godina je manji nego u skupini bez komplikacija (P=0,05). Također, u skupini bolesnika s EIM je 1,5 puta više žena nego u skupini ispitanika bez EIM (P=0,023). Izgled za pojavnost EIM za 2,4 puta je veći kod žena nego kod muškaraca (P=00,016). Udio ispitanika s lokalizacijom u debelom crijevu je za 1,8 puta veći u skupini s EIM (P=0,016) dok je izgled za pojavnost EIM za 2,7 puta veća kod lokalizacije bolesti u debelom crijevu u odnosu na ostale lokalizacije (P=0,007).U skupini bolesnika s EIM češće su korišteni imunosupresivi (68%) i anti TNF terapija (35%).

Zaključak: Analiza epidemioloških i kliničkih karakteristika pacijenata s Crohnovom bolesti i njenih EIM bi mogla bitno utjecati na usavršavanje terapijskog pristupa, a time i na poboljšanje kvalitete života pacijenata.

9. SUMMARY

Diploma thesis: Clinical characteristics of patients with Crohn's disease and it's extraintestinal manifestations.

Materials and methods: The sample of patients includes all patients with Crohn's disease registered in the inflammatory bowel register of the department of Gastroenterology and Hepatology of University of Split older than 18 years from 2006. till 2014. The conducted study was retrospective. SPSS software was used for data analysis.

Results: Overall 216 patients were analyzed, from which 121 men (56%) and 95 women (44%). From the 216 patients, 37 had EIM. In the group of patients with EIM the median of age of onset was 5 years lower than in the group without EIM (P=0.05). Also, in the group with EIM there was 1.5 times more women than in the group without EIM (P=0.023). The odds for EIM is 2.4 times higher in women than in men. The number of patients with colonic localization is 1.8 times higher in the group with EIM, while the odds for manifestation of EIM is 2.7 times greater in patients with colonic disease in comparisson with other localizations. In the group with EIM immunosuppressants (68%) and anti TNF therapy (35%) were used more often.

Conclusion: Analysis of epidemiological and clinical characteristics of patients with Crohn's disease and its' EIM could greatly improve our therapeutical approach as well as our patients' life quality.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

IME I PREZIME: Berna Pavić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 31.5.1993., Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Republike Hrvatske

ADRESA: Marjanski put 11, 21000 Split, Republika Hrvatska

KONTAKT: +385917282197

E-ADRESA: berna.pavic@yahoo.com

SPOL:žensko

OBRAZOVANJE:

2000.-2008. : Osnovna škola „Skalice“, Split

2008.-2012. : IV. gimnazija, Split

2012.-2018. : Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

OSOBNE VJEŠTINE I OSPOSOBLJENOST:

strani jezici: -engleski jezik (C2)

-talijanski jezik (B2)

dobro služenje računalom i Microsoft Office programom

vozačka dozvola B kategorije