

# Kronične upalne bolesti crijeva dijagnosticirane u djece i adolescenata liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021.

---

**Mihovilović, Marin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:847896>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**MARIN MIHOVILOVIĆ**

**KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA DIJAGNOSTICIRANE  
U DJECE I ADOLESCENATA LIJEČENIH U KLINICI ZA  
DJEČJE BOLESTI KBC-A SPLIT U PERIODU OD 2011. DO 2021.**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina 2021./2022.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Ivana Unić Šabašov, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	3
1.1. Kronične upalne bolesti crijeva .....	2
1.1.1. Epidemiologija .....	3
1.1.2. Etiologija i patofiziologija.....	4
1.1.3. Klinička slika.....	5
1.1.4. Dijagnoza .....	8
1.1.5. Terapija.....	10
1.2. Endokrinološke manifestacije kroničnih upalnih bolesti crijeva.....	13
1.2.1. Zastoj rasta .....	13
1.2.2. Zakašnjeni pubertet .....	15
1.2.3. Poremećaj mineralizacije kostiju .....	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
3. MATERIJALI I METODE .....	21
3.1. Ispitanici .....	22
3.2. Mjesto istraživanja.....	22
3.3. Organizacija istraživanja .....	22
3.4. Opis istraživanja .....	22
3.5. Statistička obrada podataka .....	23
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	40
6. ZAKLJUČCI.....	46
7. LITERATURA.....	48
8. SAŽETAK.....	60
9. SUMMARY .....	62
10. ŽIVOTOPIS .....	64

*Od srca se zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Ivan Unić Šabašov na stručnosti, ažurnosti i prijateljskom pristupu za vrijeme izrade diplomskoga rada.*

*Doktoricama Ranki Despot i Vandi Žitko pedijatrijskim gastroenterolozima Klinike za dječje bolesti čiji rad, iskustvo i kolegijalnost su neprocijenjivi.*

*Ovom prikom se želim zahvaliti i cijelom osoblju Medicinskog fakulteta u Splitu na znanju i vremenu koje su mi pružili za vrijeme obrazovanja.*

*Posebno mjesto u mojim zahvalama na kraju ovog velikog poglavlja i početku novog zaslužuje moja obitelj. Hvala vam što ste bili glavni likovi moje priče.*

*Veliko hvala i mojoj drugoj obitelji - mojim prijateljima. Hvala vam na razumijevanju, stpljenju i kvalitetno provedenom vremene*

*Na kraju se želim zahvaliti i mojoj fakultetskoj obitelji, prijateljima iz Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska-CroMSIC. Uz vas, postao sam potpunija i kvalitetnija osoba.*

## **POPIS KRATICA**

**TNF** - tumor nekrotizirajući faktor

**IL** - interleukin

**SD** - standardna devijacija

**TV** - tjelesna visina

**ITM** - indeks tjelesne mase

**PCDAI** - Pediatric Crohn's Disease Activity Index

**PUCAI** - Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index

## **1. UVOD**

## 1.1. Kronične upalne bolesti crijeva

Kronične upalne bolesti crijeva su karakterizirane kroničnim, relapsno-remitentnim upalnim procesom gastrointestinalnog sustava, uglavnom dijagnosticirane u periodu adolescencije i rane zrele dobi.

Etiologija kroničnih upalnih bolesti crijeva nije u potpunosti jasna. Pretpostavlja se da genetski čimbenici domaćina, mikrobiom i okolišni čimbenici se isprepliću u patofiziološkom mehanizmu nastanka disregulacije imunološkog odgovora na komenzalne mikroorganizme (1). Na temelju endoskopskog i histološkog nalaza, kronične upalne bolesti crijeva možemo podijeliti na Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis te na indeterminirani kolitis.

Ulcerozni kolitis kronična je upalna bolest crijeva karakterizirana difuznim upalnim promjenama debeloga crijeva od rektuma na proksimalno. Bolest se također može prezentirati kao pankolitis (2). Histološke promjene vidljive na uzorcima tkiva bolesnika s ulceroznim kolitisom čine: oštećenje epitela, kriptalne apscese i gubitak vrčastih stanica (3).

Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog sustava, od usta do anusa. Upalne promjene u slučaju Crohnove bolesti najčešće vidimo u području distalnog ileuma i kolona. Karakteristike ovog oblika kronične upalne bolesti crijeva su upala koja zahvaća cijelu debljinu stijenke probavne cijevi, linearne ulceracije, zadebljanje submukoze koje dovodi do kaldrmastog izgleda sluznice prilikom endoskopije, granulomi, fisure i fistule (2).

Indeterminirani kolitis zahvaća 10-15% bolesnika. U ovom obliku kronične upalne bolesti crijeva na temelju endoskopskog i histološkog nalaza istu ne možemo klasificirati kao neku od prethodno dvije spomenute (3).

Osim promjena unutar gastrointestinalnog sustava, u sklopu kroničnih upalnih bolesti crijeva često se pojavljuju i ekstraintestinalne manifestacije istih. One se pojavljuju s učestalosti od 25-40% (4). Najučestalije ekstraintestinalne manifestacije su skeletomuskularnog podrijetla (4,5). Endokrinološke manifestacije ovih bolesti su zastoj rasta, zakašnjeni pubertet i poremećaj mineralizacije kostiju (6).

### 1.1.1. Epidemiologija

Najviša incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva zabilježena je na području Sjeverne Amerike, sjeverne Europe i Ujedinjenog Kraljevstva (6-11). Posljednjih nekoliko godina uočeno je povećanje incidencije u zemljama u kojima je incidencija ovih bolesti prije bila niska kao što su Indija, Kina, Južna Koreja, Iran, Libija i zemlje sjeverne Afrike (12,13). Prevalencija u Sjevernoj Americi varira od 44 do 201/100 000 Chronove bolesti, dok za ulcerozni kolitis varira od 37.5 do 238/100 000 djece i adolescenata. U zapadnoj Europi, incidencija Chronove bolesti varira od 2,1 do 15,3 na 100 000 djece i adolescenata i od 1,5 do 8,4 /100 000 djece i adolescenata za ulcerozni kolitis (2,8,9). U južnoj Europi, incidencija Crohnove bolesti iznosi od 0 do 6,1 a za ulcerozni kolitis od 0 do 9,1. U Hrvatskoj, incidencija Crohnove bolesti iznosi 7 na 100 000, a za ulcerozni kolitis 3 na 100 000 djece i adolescenata (10,11).

Razlike u učestalosti između spolova nisu značajno izražene. U slučaju Crohnove bolesti u područjima visoke incidencije bolesti zabilježena je veća učestalost u žena za 20-30% (18,19). Suprotno tome, u područjima niske incidencije bolesti zabilježena je veća učestalost u muškaraca (14). Na muškarce otpada 60% bolesnika oboljelih od ulceroznog kolitisa (20).

Inicijalno se smatralo kako je incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva viša u populaciji bijelaca nego među Afroamerikancima no studije su pokazale kako razlika u incidenciji među njima ne postoji (20). Unutar populacije bijelaca zabilježena je značajno veća incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva među Židovima (20). Učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva među Židovima koji žive u Kanadi i Australiji značajno je veća nego u Židova koji žive u Izraelu što upućuje na to da u nastanku bolesti okoliš i zapadna civilizacija imaju veći utjecaj u nastanku bolesti nego genetika (21).

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis imaju bimodalnu distribuciju s prvim vrhuncem pojavnosti u periodu adolescencije i ranog zrelog razdoblja života te s drugim vrhuncem pojavnosti u periodu od 60 do 80 godina. Otprilike 25% bolesnika je prilikom postavljanja dijagnoze mlađe od 20 godina (22). Među pedijatrijskom populacijom s kroničnim upalnim bolestima crijeva, 5% će se prezentirati sa simptomima bolesti prije navršene 5. godine, a 18% prije navršene 10. godine života (23). Incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji Sjedinjenih Američkih Država i Kanade iznosi 10/100 000 djece i adolescenata te je u porastu (23-25).



### 1.1.2. Etiologija i patofiziologija

Tehnološki napredak u medicini doveo je do novih spoznaja o utjecaju genetike, okoliša i mikrobioma na nastanak kroničnih upalnih bolesti crijeva (1). Postoji više od 150 genskih varijanti koje se smatraju rizičnima čimbenicima za razvoj kroničnih upalnih bolesti crijeva (26). Tako je uočen HLA-DR2 u Japanaca koji boluju od ulceroznog kolitisa te povezanost gena CARD15 na kromosomu 16p s Crohnovom bolesti (3).

Učinak okoliša na razvoj kroničnih upalnih bolesti crijeva vidimo u više oblika. Konkordancija Crohnove bolesti među monozigotnim blizancima iznosi tek 50%, a za ulcerozni kolitis je i manja (28). Također, porast incidencije kroničnih upalnih bolesti crijeva u posljednjem stoljeću je prevelik da bi se objasnio utjecajem gena (25,29). Posljednje, učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva u članova obitelji imigranata koji su doselili iz zemalja u kojima je incidencija ovih bolesti niska postaje slična incidenciji populacije zemlje u koju su imigrirali (30). Studije su pokazale da prehrana bogata šećerom i mastima, neke perinatalne infekcije, infekcije u ranom djetinjstvu i oralna kontracepcija u nekih žena povećavaju rizik od razvoja istih (31-33).

Predominantno anaerobna populacija bakterija i gljivica distalnoga ileuma koja čini mikrobiom crijeva ima kompleksnu metaboličku ulogu. Ti mikroorganizmi imaju blisku komunikaciju s epitelnim stanicama mukozne barijere crijeva i stanicama imunološkog sustava gastrointestinalnoga sustava. Kronične upalne bolesti crijeva rezultat su patološkog imunološkog odgovora uzrokovanog kontinuiranom antigenskom stimulacijom mikrobiomom koji nastaje kao rezultat poremećene funkcije mukozne barijere ili poremećene imunološke regulacije (34). Patološki imunološki odgovor vodi do aktivacije makrofaga i lučenja proinflamatornih citokina kao što su faktor nekroze tumora- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*, *TNF-alpha*), IL-6 i IL-8 (35). Kao posljedica patološkog imunološkog odgovora koji nastaje u kroničnim upalnim bolestima crijeva dolazi do neravnoteže između proupalnih i antiupalnih citokina što ometa sanaciju upalnog procesa i vodi k daljnjem oštećenju tkiva. Citokini osim što dovode do upale, imaju i glavnu ulogu u nastanku intestinalnih komplikacija te dovode i do ekstraintestinalnih manifestacija kroničnih upalnih bolesti crijeva (36).

### 1.1.3. Klinička slika

Klinička slika kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece i adolescenata je varijabilna, ovisi o obliku kronične upalne bolesti crijeva, lokalizaciji te aktivnosti upale (37).

Simptome kroničnih upalnih bolesti crijeva možemo podijeliti u opće i simptome gastrointestinalnog sustava. Opći simptomi su gubitak na tjelesnoj masi, anoreksija, povišena tjelesna temperatura i letargija. Simptomi povezani s gastrointestinalnim sustavom su bol u trbuhu, proljevi, konstipacija, rektalno krvarenje, mučnina i povraćanje (38-41).

**Tablica 1.** Učestalost simptoma Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata.

<b>Prezentirajući simptom</b>	<b>Vrsta kronične upalne bolesti crijeva, (%)</b>	
	<b>Opći simptomi</b>	<b>Ulcerozni kolitis</b>
Gubitak na tjelesnoj masi	55-80	31-38
Povišena tjelesna temperatura	38	?
Letargija	13-27	2-12
<b>Simptomi gastrointestinalnog sustava</b>		
Bol u trbuhu	67-86	43-62
Proljev	30-78	74-98
Konstipacija	1	0
Rektalno krvarenje	22-49	83-84
Mučnina i povraćanje	6	<1
Ulkusi usne šupljine	5-28	13

U bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva od izrazite važnosti je fizikalni pregled koji nas može uputiti na samu bolest (38). Prilikom fizikalnog pregleda, palpacijom trbuha, registrirajući bolesnikovu bol ili osjećaj punoće nad trbušnom šupljinom možemo dobiti podatke o distribuciji bolesti (38). Povratna osjetljivost prilikom fizikalnoga pregleda može uputiti na perforaciju crijeva ili na abdominalni apsces te je apsolutna indikacija za upotrebu nekih od metoda slikovne dijagnostike (38). Klinički je tijek kroničnih upalnih bolesti crijeva u bolesnika pedijatrijske dobi agresivniji nego u odraslih pa se učestalije

prezentiraju s panenteričnim oblikom Crohnove bolesti te s ekstenzivnijim oblikom ulceroznoga kolitisa (42). Osim palpacije trbuha, potrebno je uraditi inspekciju i palpaciju perianalnog područja te digitorektalni pregled. Iritacija kože perianalnog područja, fisure, fistule i apscesi koje nastaju kao posljedica transmuralne upale nas mogu uputiti na Crohnovu bolest. Unutar pet godina od postavljanja dijagnoze, 14% pedijatrijskih bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva zahtjeva operacijsko liječenje (43).

Primarne ekstraintestinalne manifestacije koje nastaju kao posljedica upalnog procesa se vide u 25-40% slučajeva kroničnih upalnih bolesti crijeva (4,44). Ukoliko uključimo i sekundarne ekstraintestinalne manifestacije koje nastaju kao posljedica aktivnosti bolesti, gotovi svaki od ovih bolesnika ima ekstraintestinalnu abnormalost (44). Najučestalije ekstraintestinalne manifestacije su skeletomuskularne prirode (4,5). Kao posljedica dugoročnog nutritivnoga manjka kalcija i/ili vitamina D kao i kronične sustavne upale, u 41,4% do 46,7% pedijatrijskih bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze ima niski stupanj mineralizacije kosti (45-48).

Prvi znak kroničnih upalnih bolesti crijeva u 46% bolesnika pedijatrijske dobi je smanjenja brzina rasta i zastoj rasta (49). Zastoj rasta se definira kao negativni otklon od dvije standardne devijacije (SD) u odnosu na prosjek za spol i dob bolesnika (50). U 10% do 33% ove populacije je prilikom postavljanja dijagnoze tjelesna visina (TV) ispod treće centile za njihovu dob (51). Smanjena konačna dosegnuta TV će se odraziti u 25-30% bolesnika (52). Iako neki pacijenti mogu imati akutni gubitak tjelesne mase, drugi će imati podmuklije kronično izravnavanje krivulja tjelesne mase i visine (38). Kronična upalna bolest crijeva ne smije se odbaciti u pretilih bolesnika jer čak 25% bolesnika pretilo (53).

Još jedna učestala endokrinološka komplikacija je zakašnjeli pubertet koji nastaje kao posljedica abnormalne produkcije spolnih hormona ili kao rezultat djelovanja proinflammatornih citokina (51,54,55). Zakašnjeli pubertet očituje se kašnjenjem razvoja dojki i testisa, kašnjenjem pojave menarhe kao i kašnjenjem razvoja ostalih sekundarnih spolnih karakteristika (6,56-57). Čak u 10,1% slučajeva Crohnove bolesti nailazimo na zakašnjeli pubertet. Među djevojčicama s Crohnovom bolesti, 20% ima kasniju pojavu menarhe (6).

Dermatološke komplikacije se u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva pojavljuju s učestalošću od 2%-34%. Erythema nodosum i pyoderma ganrenosum su stanja koja se najčešće pojavljuju (58).

Hepatobilijarne komplikacije kroničnih upalnih bolesti crijeva obuhvaćaju primarni sklerozirajući kolangitis, kolelitijazu, autoimuni hepatitis i trombozu vene porte. Primarni sklerozirajući kolangitis je jedna od najozbiljnih ekstraintestinalnih manifestacija kroničnih upalnih bolesti crijeva koja vodi do fibroze srednje velikih i velikih žučnih vodova van i unutar jetre (59). Postoji snažna povezanost između kroničnih upalnih bolesti crijeva i primarno sklerozirajućeg kolangitisa, pa čak u 75% slučajeva u bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom koegzistira ulcerozni kolitis. Dodatno, kod 5% do 10% bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom ima Crohnovu bolest. Međutim, samo 2% bolesnika s Crohnovom bolešću i 5% bolesnika s ulceroznim kolitisom boluju od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (45).

Dugoročno gledajući, ova populacija bolesnika ima povećani rizik od kolorektalnoga karcinoma. Rizik za razvijanje kolorektalnoga karcinoma je veći time što je upalom zahvaćen veći opseg crijeva, duljim trajanjem bolesti te u bolesnika koji imaju primarni sklerozirajući kolangitis. Kumulativna incidencija kolorektalnoga karcinoma u bolesnika s ulceroznim kolitisom je 13 na 1000 bolesnika (60).

Osim tjelesnih simptoma, u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva povećana je učestalost psihosocijalnih poremećaja kao depresije i anksioznost (61). Njihov intenzitet korelira s aktivnosti upale (62).

**Tablica 2.** Ekstraintestinalne manifestacije kroničnih upalnih bolesti crijeva

<b>Ekstraintestinalne manifestacije kroničnih upalnih bolesti crijeva</b>
Erytema nodosum
Pyoderma gangrenosum
Artritis
Zastoj rasta
Zakašnjeli pubertet
Osteopenija
Osteoporoza
Ankilozantni spondilitis
Primarni sklerozirajući kolangitis
Autoimuni hepatitis
Venska tromboza
Pankreatitis
Nefrolitijaza
Amiloidoza
Episkleritis
Uveitis

#### **1.1.4. Dijagnoza**

Osim na temelju kliničke slike, za postavljanje dijagnoze kronične upalne bolesti crijeva potrebne su laboratorijske pretrage, endoskopija i druge slikovne dijagnostičke metode. Također, komercijalno su dostupni i serološki te genetički paneli. Dio bolesnika će imati lažno negativan nalaz na ovim panelima jer je njihova osjetljivost tek 65% do 75% (63). Oni imaju veću vrijednost kao prediktivni čimbenici za agresivni oblik bolesti (64).

Laboratorijske pretrage su neizostavan dio dijagnostičkog postupka. Inicijalna laboratorijska obrada ovih bolesnika obuhvaća sljedeće parametre: kompletnu krvnu sliku, diferencijalnu krvnu sliku, markere upale kao što su sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein, jetreni enzimi (AST, ALT, AP, GGT i bilirubin), razina albumina u krvi, pretragu stolice na parazite, bakterije i viruse, okultno krvarenje u stolici ta vrijednost fekalnog

kalprotektina i laktoferina (38). Očekivani nalazi u ovih bolesnika su anemija, trombocitoza, hipoalbuminemija i povišeni markeri upale (65). Fekalni kalprotektin je neutrofilni derivat koji je povišen u slučaju kroničnih upalnih bolesti crijeva (66). Njegova je osjetljivost 98%, a specifičnost 68% (66). Normalni laboratorijski nalazi ne isključuju postojanje kronične upalne bolesti crijeva jer 10-20% pedijatrijskih bolesnika će imati normalne rezultate laboratorijskih pretraga (65).

Laboratorijska obrada endokrinoloških manifestacija/komplikacija kronične upalne bolesti crijeva obuhvaća određivanje 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, kalcija, inzulinu sličnog čimbenika rasta (engl. *Insulin-like growth factor 1*, IGF-1), njegovog vezujućeg proteina (engl. *Insulin like growth factor binding protein*, IGFBP-3), luteinski hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH) i spolnih hormona (estradiol i testosteron) (66).

Deficit 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se definira kao vrijednost ispod 20 nmol/mL (6). Studija Jina i suradnika je dokazala da 81,7% bolesnika s Crohnovom bolesti i 82,1% bolesnika s ulceroznim kolitis ima deficit istoga (6). Bolesnicima sa sniženom razinom 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> potrebno je uraditi i denzitometriju. Osteoporoza se definira kao smanjena Z-vrijednost za 2 SD od normalne za spol i dob na temelju mjerenja od drugog do četvrtog lumbalnog kralješka (67). U studiji Jina i suradnika, 50,4% bolesnika je imalo Z-vrijednosti koja je manja za više od jednu i 21% bolesnika koje je imalo Z-vrijednosti manju za više od dvije SD od prosjeka za njihovu dob i spol (6). Osteoporoza se može definirati i preko gustoće koštane mase dobivene denzitometrijom. Normalna vrijednost gustoće koštane mase je 0,963 ± 0,121 g/cm<sup>2</sup> u lumbalnoj kralježnici i 0,891 ± 0,119 g/cm<sup>2</sup> u cjelokupnoj femoralnoj regiji (67).

Na temelju anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda i laboratorijskih nalaza, u pedijatrijskoj populaciji možemo odrediti stupanj aktivnosti bolesti – tzv. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) za Crohnovu bolest, odnosno *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) za ulcerozni kolitis (68,69). Blagi oblici su oni čije su PCDAI, odnosno PUCAI vrijednosti između 15 i 30 dok su umjereni i/ili teški oblici čije su vrijednosti iznad 30 (69).

Endoskopija ima ključnu ulogu u postavljanju dijagnoze i određivanju terapijskog pristupa bolesniku s kroničnim upalnim bolestima crijeva (70). Najčešće korištene endoskopske metode su ezofagogastroduodenoskopija, kolonoskopija i fleksibilna sigmoidoskopija. Kako endoskopska tehnologija napreduje, sve učestalije se u postavljanju dijagnoze koriste modernije metode kao što su endoskopski ultrazvuk, kapsulna endoskopija i balonom asistirana endoskopija (70).

Svim bolesnicima koji se prezentiraju s kliničkom slikom kronične upalne bolesti crijeva potrebno je uraditi kolonoskopiju s intubacijom i inspekcijom terminalnoga ilealnog područja (71). Ovaj postupak nam omogućuje ne samo vizualizaciju crijevne sluznice već i uzimanje uzoraka za biopsiju i s time i diferencijaciju kroničnih upalnih bolesti crijeva od drugih, sličnih bolesti te klasificiranju kronične upalne bolesti crijeva.

Iako gornji dio gastrointestinalnog sustava bude zahvaćen u čak i do 16% bolesnika s kroničnom upalom bolesti crijeva, rutinska ezofagogastroduodenoskopija nije indicirana (70,72). Kao dio početne obrade bolesnika sa sumnjom na kroničnu upalnu bolest crijeva, ezofagogastroduodenoskopija se izvodi u bolesnika sa simptomima boli u trbuhu, gubitkom na tjelesnoj masi, mučninom i povraćanjem (70).

Kako je jedan od ciljeva liječenja bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva cijeljenje crijevne sluznice, potrebno je raditi opetovane endoskopske pretrage u cilju praćenja promjena i eventualnog modificiranja terapije. Opetovani endoskopski pregled s ciljem procjene aktivnosti bolesti je indiciran nakon 6 do 9 mjeseci kod bolesnika s Crohnovom bolesti, odnosno nakon 3 do 6 mjeseci u bolesnika s ulceroznim kolitisom (73).

### **1.1.5. Terapija**

Zahvaljujući novim patofiziološkim spoznajama terapijski ciljevi u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva su se značajno promijenili u posljednjih 15 godina. Prije novih spoznaja, primarni terapijski cilj bilo je suzbijanje simptoma (38). Današnji ciljevi terapije su tako:

1. Simptomatsko liječenje i poboljšanje kvalitete života bolesnika
2. Uklanjanje komplikacija
3. Omogućiti normalan rast i razvoj pedijatrijskim bolesnicima

Kao terapijske opcije u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva na raspolaganju imamo: kortikosteroide, enteralne pripravke, aminosalicilate, imunomodulatore, anti-TNF alfa terapiju i kirurško liječenje (38).

Glukokortikoidna svojstva hidrokortizona i prednizolona su oslonac terapije kroničnih upalnih bolesti crijeva. Peroralno primjenjeni prednizolon je najprikladnija terapijska opcija, a u slučaju hitnosti moguća je primjena parenteralno i rektalno. Kortikosteroidi se koriste primarno za indukciju remisije bolesti, sami ili kombinaciji s

aminosalicilatima. Zbog nuspojava koje se pojavljuju pri terapijskim dozama višim od 40 mg na dan, kortikosteroidi nisu prikladna terapija održavanja u ovih bolesnika (38,74). Režim naizmjeničnog davanja može pomoći u smanjenju adrenalne supresije (75). Ovisno o odgovoru bolesnika na kortikosteroidnu terapiju, bolesnike možemo podijeliti na one koji odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju, one koju su ovisni o kortikosteroidnoj terapiji i na one koji ne odgovaraju na istu (75). U bolesnika koji odgovaraju na terapiju kortikosteroidima vidimo značajno kliničko poboljšanje unutar jedan do dva tjedna, postižu remisiju i ostaju u njoj prilikom smanjivanja doze i prekida uzimanja lijeka (75). Bolesnici koji su ovisni o kortikosteroidima postižu remisiju na primjenu istih, ali prilikom smanjivanja doze nastaje relaps bolesti (76). Bolesnici koji ne odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju ne postižu remisiju bolesti niti produženom primjenom visokih doza kortikosteroida (75). Otprilike, 40% bolesnika odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju, 30-40% imaju parcijalan odgovor i 15-20% ne odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju (75). Neuspjeh u postizanju remisije bolesti s kortikosteroidnom terapijom zahtjeva promptnu primjenu anti-TNF- $\alpha$  lijekova ili imunomodulatora (75).

Liječenje enteralnim pripravcima u trajanju od 8-12 tjedana koji zadovoljavaju 100% kalorijskih potreba dnevno jednako je učinkovito u postizanju kliničke remisije kod pedijatrijske populacije kao i kortikosteroidi u bolesnika s Crohnovom bolesti (77). Prednost ovoga pristupa je taj što enteralni pripravci pridonose i rastu i razvoju i učinkovitiji su u cijeljenju sluznice crijeva nego kortikosteroidi (78). Prestankom uzimanja enteralnih pripravaka nastaje relaps bolesti pa se zbog toga oni uzimaju zajedno s terapijom održavanja (38).

Aminosalicilati su skupina lijekova koji imaju lokalni protuupalni učinak na sluznicu gastrointestinalnog sustava (38). Oni se mogu koristiti u kombinaciji s kortikosteroidima u postizanju i održavanju remisije u ovih bolesnika. Ova skupina lijekova može primjenjivati putem oralnih formulacija koje oslobađaju aktivnu komponentu u ileumu ili kolonu ili pak putem klistira ili supozitorija (38). Arhetip ove skupine lijekova je sulfasalazin koji se sastoji od 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA) koja je kemijskim vezama povezana sa sulfapiridinom (74). Kada ova oralna formulacija lijeka dođe do kolona, uz pomoć crijevnog mikrobioma dolazi do pucanja kemijskih veza te se oslobađaju mesalazin i sulfapiridin (74). Sulfasalazin je komponentna aminosalicilata koja je svojim lokalnim protuupalnim učinkom zaslužna za postizanje remisije u bolesnika s ulceroznim kolitisom (74). Veliki broj bolesnika na terapiji sa sulfasalazinom razvija nuspojave koje nastaju djelovanjem sulfapiridina koji se apsorbira u



crijevima te metabolizira u jetri (38,74). Upravo zbog nuspojava koje su se razvile primjenom sulfasalazina u čijoj se formulaciji nalazio i sulfapiridin, posljednjih godina su se razvile nove formulacije aminosalicilata bez sulfapiridina koje postižu veće koncentracije 5-ASA u kolonu i ileumu s manjim brojem nuspojava (38). Balsalazid, jedini pripravak aminosalicilata koji je u Sjedinjenim Američkim Državama indiciran u pedijatrijskoj populaciji inducira klinički odgovor u 45% djece s blagim i/ili umjerenim ulceroznim kolitisom te postiže remisiju u 12% bolesnika (79). Nakon postignute remisije, aminosalicilati samostalno održavaju remisiju u 30% bolesnika s ulceroznim kolitisom (80). Ova skupina lijekova nema značajnu učinkovitost u terapiji Chronove bolesti (81).

Imunomodulatori su skupina lijekova čiji se predstavnik azatioprin i njegov aktivni metabolit merkaptopurin koriste u terapiji kroničnih upalnih bolesti crijeva posljednjih 30 godina (38). Obzirom na odgođeni učinak, oni se uglavnom koriste kao terapija održavanja. Njegovo uvođenje, unutar osam tjedana od početka simptoma, smanjuje ukupnu dozu kortikosteroida u terapiji i produžuje trajanje remisije u bolesnika s Chronovom bolesti (82).

Uvođenje monoklonalnih protutijela usmjerenih na proinflammatory citokin TNF- $\alpha$  u terapiju bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva značajno je poboljšalo liječenje ovih bolesnika (38). Ovi lijekovi mogu se primijeniti intravenski ili subkutano. Infliksimab je prvi lijek ove skupine uveden u terapiju te se koristi za liječenje na kortikosteroide refraktornoga oblika Chronove bolesti i u bolesnika koji su ovisni o kortikosteroidima unatoč primjeni imunomodulatora (38,74). Također se koristi i u liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa (38). Parenenteralna primjena infliksimaba vežući se za TNF- $\alpha$  inhibira njegovo posredovanje u Th2 imunološkom odgovoru koji dominira u Chronovoj bolesti (74). U pedijatrijskoj populaciji, terapija infliksimabom u bolesnika s Chronovom bolesti daje odgovor u 88% slučajeva uz 56% bolesnika s remisijom nakon jedne godine (83). U slučaju ulceroznog kolitisa, 73% pedijatrijskih bolesnika odgovara na infliksimab uz 39% u remisiji nakon godinu dana (84). Osim učinka na cijeljenje gastrointestinalne sluznice, infliksimab je jedini lijek koji je pokazao učinkovitost na potpuno cijeljenje perianalnih fistula (82). Također, infliksimab ima utjecaj i na linearni rast u djece zaostale u rastu (83).

Kirurško liječenje je važna terapijska opcija u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva. U bolesnika s ulceroznim kolitisom refraktornim na terapiju indicirana je totalna kolektomija s anastomozom ilealnog „poucha“ s anusom (38). Pedijatrijski bolesnici nakon ovoga operacijskog zahvata imaju odličnu dugotrajnu prognozu te je njihova kvaliteta života slična općoj populaciji (85). U slučaju Crohnove bolesti, operacija je indicirana u

slučaju refrakternosti na terapiju, fistula, intraabdominalnih apscesa i zapetljaja crijeva (38). Među pedijatrijskom populacijom, 14% bolesnika s dijagnozom Crohnove bolesti zahtjeva intraabdominalni zahvat unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze (86).

## **1.2. Endokrinološke manifestacije kroničnih upalnih bolesti crijeva**

### **1.2.1 Zastoj rasta**

Zastoj rasta je jedna od najozbiljnijih komplikacija kroničnih upalnih bolesti crijeva u pedijatrijskoj dobi (87,88). U studiji Sawezenka i suradnika je dokazano kako duljina razdoblja između pojave simptoma bolesti i trenutka postavljanja dijagnoze kao i prisutnost upale jejunuma koreliraju s redukcijom konačne dosegnute TV i da 19% takvih bolesnika dosegne visinu koja je čak 8 cm niža od njihove ciljne visine (89). Distribucija bolesti i pubertalni status nemaju povezanost s redukcijom konačne dosegnute TV (90).

Niska tjelesna visina u adolescenciji povezana je s psihološkim i emocionalnim stanjem dok je konačna dosegnuta tjelesna visina poznata kao značajna odrednica uspjeha pojedinca u životu (91,92). Nadzor i liječenje zastoja rasta su nužni za optimalnu kontrolu bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva (93).

Različite studije definiraju zastoj rasta na različite načine. Kao kriterij za postavljanja dijagnoze zastoja rasta koriste se sljedeći kriteriji: visina koja je ispod 95. ili 90. centile za dob bolesnika, visina ili brzina rasta koja je dvije SD manja od normalne za dob, smanjen visinski „Z-score“ i druge.

U novijim studijama je uočen trend smanjenja prevalencije zastoja rasta u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva. U studiji Hidebranda i suradnika iz 1994. godine postotak bolesnika sa zastojem rasta je u slučaju Crohnove bolesti iznosio 65%, a u slučaju ulceroznog kolitisa 34% (94). U studiji Spraya i suradnika iz 2001. godine postotak bolesnika sa zastojem rasta je u slučaju Crohnove bolesti iznosio 19%, a u slučaju ulceroznog kolitisa 5% (95). U studiji Ishige iz 2019. godine postotak bolesnika sa zastojem rasta je u slučaju Crohnove bolesti iznosio 6%, a u slučaju ulceroznog kolitisa 3% (96). Ove brojke mogu upućivati na činjenicu da se zbog veće učestalosti kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece i adolescenata dijagnoza potonje također postavlja ranije (96).

Etiologija zastoja rasta u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva je mnogostruka. Pojava zastoja rasta u ovih bolesnika je povezana s genetičkim čimbenicima,

malnutricijom i malapsorpcijom, rezistencijom na hormon rasta i povišenim energetskeim zahtjevima (97).

Studija Lee-a i suradnika je pokazala kako postoji povezanost polimorfizma u genu za dimeclin (DYM) i zastoja rasta (98). D'Mello i suradnici ukazuju na to da su bolesnici s protutijelima na faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija (GM-CSF) i nositelji rizičnog alela gena čiji je produkt protein koji sadrži domenu regrutiranja kaspaze 15 (CARD15) u povećanom riziku od nastanka zastoja rasta pri kroničnoj upalnoj bolesti crijeva (99). Moguća je i povezanost zastoja rasta s genom za organski transporter zwitteriona i kationa 1 i 2 (OCTN 1/2) (100).

Zastoj rasta zbog malnutricije i malapsorpcije nastaje sekundarno. Naime, malnutricija je rezultat simptoma bolesti kao što su bol u trbuhu i mučnina dok je malapsorpcija posljedica oštećenog sloja mukoze gastrointestinalnoga sustava.

Ključnu ulogu u nastanku zastoja rasta u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva imaju učinci hormona rasta (97,101-103). Linearni rast je povezana s osi hipotalamus – hipofiza – hormon rast – inzulinu sličan čimbenik rasta-1 (IGF-1). Koncentracija IGF-1 je u slučaju Crohnove bolesti snižena, a etiologija mnogostruka (104). Koncentracija IGF-1 tako ovisi o nutritivnom statusu, aktivnosti bolesti i koncentraciji cirkulirajućih proinflamatornih citokina kao što su IL-1 i TNF  $\alpha$  (96).

Osim na os hipotalamus – hipofiza – hormon rasta – IGF-1, proupalni citokini djeluju na zastoj rasta i na druge načine. Najznačajniji dokaz za to je redukcija bazalne potrošnje energije i značajni nadoknadni rast nakon kirurške resekcije dijela crijeva u slučaju lokalizirane, rezistentne Crohnove bolesti (105).

Smjernice objavljenje 2008. godine preporučuju izbjegavanje terapije s kortikosteroidima te inicijalno liječenje enteralnim pripravcima s ili bez imunomodulatora azatioprim/merkaptopurin kod bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva i zastojem rasta (88). Bolesnici rezistentni na terapiju se mogu i podvrgnuti kirurškom zahvata (88). Do značajnoga nadoknadnoga rasta doći će ukoliko se kirurškom zahvata podvrgnu bolesnici prije puberteta, međutim on neće izostati niti ukoliko se isti obavi bilo kada prije kraja puberteta (106). Također, anti-TNF- $\alpha$  terapija ima utjecaj na liječenje bolesnika sa zastojem rasta kod bolesnika s Crohnovom bolesti. Osim što utječe na konačnu dosegnutu visinu u odrasloj dobi, utječe i na brzinu rasta u djece i adolescenata s Crohnovom bolesti (107). Međutim, studija Waltersa i suradnika ukazuje kako ovi lijekovi imaju utjecaja samo na populaciju bolesnika koja još nije ušla u pubertet te da nema utjecaja na rast kod bolesnika koji imaju Tanner 3 ili 4 stadiju pubertetskoga razvoja (108).

ECCO/ESPGHAN (*European Crohn's and Colitis Organisation/ European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) smjernice preporučuju liječenje hormonom rasta samo kod ograničenog broja bolesnika s Crohnovom bolesti zbog smanjenoga broja dokaza o učinkovitosti (109). Studija Wonga i suradnika ukazuje na to da se u populaciji bolesnika liječenih 6 mjeseci hormonom rasta brzina rasta značajno poboljšala za razliku od grupe koja je primala placebo (110).

Iako se prilikom postavljanja dijagnoze ulceroznog kolitisa zastoj rasta rijetko kada registrira, terapija imunomodulatorima, anti-TNF- $\alpha$  lijekovima ili kirurška resekcija u slučaju na terapiju rezistentnih oblika bolesti ima koristan učinak glede postizanja optimalne TV u odrasloj dobi (96).

### **1.2.2. Zakašnjeli pubertet**

Zakašnjeli pubertet je još jedna učestala endokrinološka manifestacija kroničnih upalnih bolesti crijeva (111). Definiira se kao izostanak razvoja dojki ili povećanja volumena testisa koji je veći od 2,5 SD od normalnih vrijednosti za spol i dob (112).

Iako je tijekom kroničnih upalnih bolesti crijeva kompliciraniji u djevojčica, zakašnjeli pubertet kao endokrinološka manifestacija ove bolesti je učestalija u dječaka (113). U studiji Jina i suradnika iz 2021. godine, 11% bolesnika s Crohnovom bolesti i 0% bolesnika s ulceroznim kolitisom je imalo zakašnjeli pubertet (6). Mehanizam razvoja zakašnjelog puberteta u adolescenata oboljelih od kroničnih upalnih bolesti nije u potpunosti jasan, ali se smatra da je mnogostruk (114).

Iako se pothranjenost dugo smatrala glavnim uzrokom nastupa zakašnjelog puberteta u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva, pubertet može biti odgođen usprkos održanom nutritivnom statusu (115). Ipak, pothranjenost korelira s kasnijom pojavom menarhe u djevojčica kao rezultat smanjene količine masnoga tkiva i enzima aromataze koja pretvara androgene u estrogene (116). Proupalni citokini, IL-1 i TNF- $\alpha$ , smanjuju razine spolnih hormona na izravan način, djelujući direktno na gonade te na neizravan način, djelujući na lučenje hormona koji oslobađa gonadotropine (114,117). Neke studije pretpostavljaju da leptin, koji je u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva snižen, može imati ulogu u nastanku zakašnjelog puberteta zbog izostanka njegovog djelovanja kao okidača puberteta. Razine leptina su snižene kao rezultat malnutricije i gubitka masnoga tkiva (118,119). Za normalan tijek puberteta ključna je kontrola aktivnosti upale i održavanje adekvatnog nutritivnoga statusa (116).

### 1.2.3. Poremećaj mineralizacije kostiju

Osteopenija i osteoporozna su relativno česte ekstraintestinalne manifestacije kroničnih upalnih bolesti crijeva pa tako ovi bolesnici imaju relativni rizik za prijelom koji je 40% veći nego li kod zdrave populacije (120). Učestalost poremećaja mineralizacije kostiju značajno varira ovisno o populaciji, geografskoj lokaciji i ustroju studije. Učestalost osteoporozne varira od 22% do 77%, a osteopenije od 17% do 41% (120). Čimbenici rizika od posebnog značaja su ženski spol, malnutricija, malapsorpcija vitamina D i kalcija, dugotrajno perzistentno upalno stanje, kortikosteroidi u terapiji i pušenje (122).

Iako ne postoji puno podataka o pedijatrijskoj populaciji, studija Sylvester i suradnika je pokazala nizak stupanj mineralizacije kostiju u pedijatrijskoj populaciji oboljeloj od kroničnih upalnih bolesti crijeva, pogotovo u slučaju Crohnove bolesti (123).

Pretpostavlja se da je patogeneza poremećaja mineralizacije kostiju u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva rezultat izmijenjene stope izgradnje i resorpcije kostiju kao posljedica multifaktorijskog, još uvijek slabo okarakteriziranog skupa mehanizama. Ovi se mehanizmi mogu svrstati u dvije velike skupine: malnutricija te malapsorpcija koje posebno zahvaćaju vitamin D, vitamin K i homeostazu kalcija i upalni proces s proinflatornim, topljivim citokinima IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  koji djeluju direktno na kosti te na intestinalnu i renalnu apsorpciju kalcija (123).

Vitamin D ima ključnu ulogu u održavanju koštane homeostaze. On se smatra koštanim anaboličkim hormonom zbog njegovih pozitivnih učinaka na intestinalnu apsorpciju kalcija i fosfora, diferencijaciju osteoklasta i sintezu koštanog matriksa (122). Osim utjecaja na kosti, vitamin D modulira i imunološki sustav pa se zbog toga smatra da deficit vitamina D pridonosi upalnom stanju organizma (124). Deficit vitamina D se definira kao vrijednost aktivnog oblika, 1,25(OH) $_2$ D $_3$  ispod 20 ng/ml (125). U studiji Jina i suradnika 81,7% bolesnika s Crohnovom bolesti i 77,8% bolesnika s ulceroznim kolitisom je imalo snižene razine 1,25(OH) $_2$ D $_3$  (6). Među bolesnicima u Jinovoj studiji, prosječna vrijednost 1,25(OH) $_2$ D $_3$  je iznosila 14,5  $\pm$  6,9 ng/mL (6). Pretpostavljeni mehanizam nastanka deficita vitamina D u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva su poremećena apsorpcija istoga (posebice u bolesnika sa zahvaćenim tankim crijevom), poremećena enterohepatička cirkulacija vitamina D, renalna insuficijencija i smanjena izloženost sunčevoj svjetlosti. Zbog gore navedenih razloga, suplemetacija 1,25(OH) $_2$ D $_3$  je postala glavni pristup za sprječavanje poremećaja mineralizacije kosti koji je široko promoviran od strane američkih i britanskih gastroenteroloških društava (122). Međutim, klinička učinkovitost ovog pristupa u odnosu na povećanje ili smanjenje

mineralizacije kosti u bolesnika s aktivnim oblikom kronične upalne bolesti crijeva je i dalje upitna (126,127). Smatra se da su promjene u ekspresiji i aktivnosti renalnih i intestinalnih transportnih kanala povezanih s kroničnim upalnim procesom zaslužne za nedovoljan terapijski uspjeh suplementiranjem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i kalcijem (122).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog retrospektivnog deskriptivnog istraživanja je utvrditi učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva i karakteristike bolesnika s posebnim osvrtom na endokrinološke manifestacije bolesti u djece i adolescenata koji su zbog upalne bolesti crijeva hospitalizirani u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021.

#### HIPOTEZE:

- Učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji koja je gravitirala KBC-u Split u periodu od 2011. do 2021. je jednaka učestalosti kroničnih upalnih bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva prema literaturnim podacima.
- Učestalost općih i gastrointestinalnih simptoma u našem uzorku je jednaka učestalosti navedenih simptoma u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva prema literaturnim podacima.
- Učestalost niske tjelesne visine među bolesnicima u našem uzorku je jednaka kao u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva prema literaturnim podacima.
- Niska tjelesna visina i niski ITM kao endokrinološke manifestacije kroničnih upalnih bolesti crijeva djece i adolescenata u našem uzorku se češće manifestiraju u bolesnika s Crohnovom bolesti nego u bolesnika s ulceroznim kolitisom.
- Niski ITM se manifestira ranije i češće nego niski rast u djece i adolescenata u našem uzorku bolesnika.
- Udio bolesnika koji je pretio u našem uzorku je manji nego u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva prema literaturnim podacima.
- Niska tjelesna visina i niski ITM su učestaliji u djece i adolescenata čija je vrijednost PCDAI za Crohnovu bolest, odnosno PUCAI za ulcerozni kolitis ukazuje na umjereni i/ili teški oblik bolesti.
- Bolesnici u našem uzorku se prezentiraju zakašnjelim pubertetom.
- Djeca i adolescenti u našem uzorku imaju nisku razinu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .
- Među djecom i adolescentima u našem uzorku postoji razlika u vrijednostima  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  prema obliku kronične upalne bolesti crijeva.



- Vrijednost kalprotektina se razlikuje u s obzirom na oblik kronične upalne bolesti crijeva.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na uzorku pedijatrijske populacije s novodijagnosticiranom kroničnom upalnom bolesti crijeva u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021. U istraživanje je uključeno 94 bolesnika s dijagnozama Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i indeterminiranog kolitisa. Prikupljanje podataka se vršilo od siječnja do veljače 2022. godine s odobrenjem Kliničkog bolničkog centra Split. Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Split ( Klasa: 500-03/22-01/23, Ur. broj: 2181-14/01/06/M.S.-22-02)

### **3.2. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

### **3.3. Organizacija istraživanja**

Retrospektivno presječno istraživanje. Prema ustroju istraživanje je kvantitativno, s obzirom na izostanak intervencije opazajno, a prema obradi podataka deskriptivno.

### **3.4. Opis istraživanja**

Izvori podataka korištenih za istraživanje su otpusna pisma i povijesti bolesti djece i adolescenata s dijagnozom kronične upalne bolesti crijeva u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021.

Analizirani su sljedeći parametri:

- Spol
- Datum rođenja
- Datum dijagnosticiranja kronične upalne bolesti crijeva
- Pojavnost općih znakova bolesti: gubitak na tjelesnoj masi i povišena tjelesna temperatura
- Pojavnost gastrointestinalnih simptoma i znakova: bol u trbuhu, mučnina, proljev, rektalno krvarenje, ulkusi usne šupljine i perianalna bolest
- Pojavnost ekstraintestinalnih manifestacija
- Pubertetski status
- Centila tjelesne visine i indeksa tjelesne mase (ITM)
- Fekalni kalprotektin

- Vrijednost 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)
- PCDAI za Crohnovu bolest, odnosno PUCAI za ulcerozni kolitis

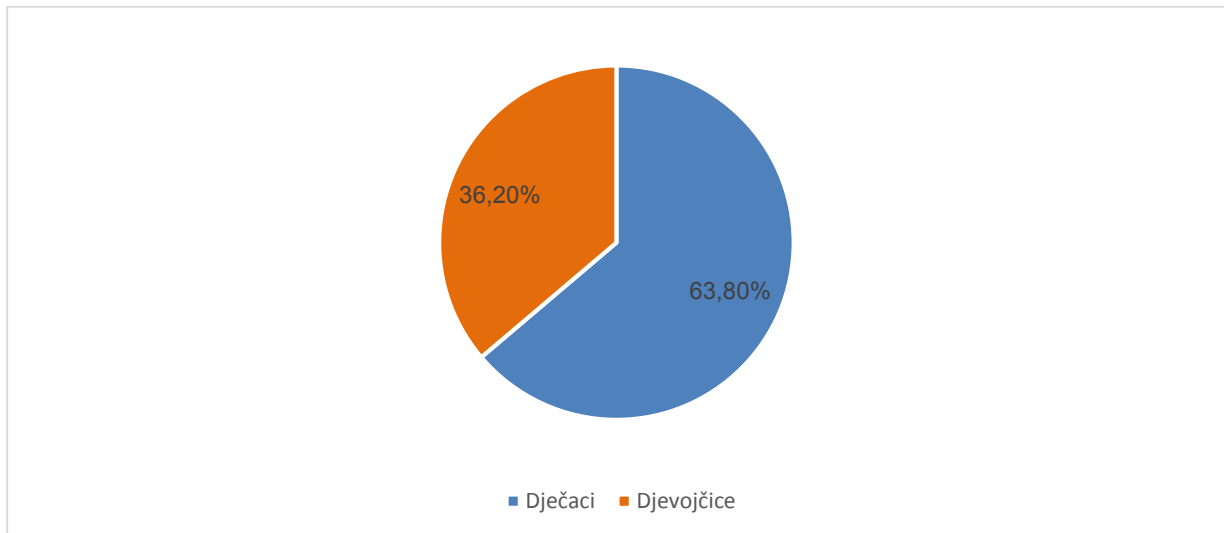
Kao definiciju zastoja rasta, pothranjenosti, prekomjerne tjelesne mase, odnosno preuhranjenosti i pretilosti koristili smo definicije SZO. Zastoj rasta se definira kao tjelesna visina koja je za  $\geq 2SD$  od referentnog medijana SZO. SZO definira prekomjernu tjelesnu masu kao ITM za dob veći od 1 SD iznad referentnog medijana SZO, a pretilost kao ITM za dob veći od 2 SD iznad referentnog medijana SZO. Razinu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> od 20 nmol/L do 50 nmol/L se definira kao insuficijenciju, a ispod 20 nmol/L kao deficit 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Prikupljeni podatci su se unosili i pohranjivali u računalni program Microsoft Excel. Statistički program R Commander (verzija 4.2.0) je korišten u statističkoj obradi podataka, a za analizu su korištene deskriptivne statističke metode. Kvalitativne varijable prikazane su kao postotak i cijeli brojevi, a kvantitativne kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Za utvrđivanje razine značajnosti razlike među skupinama korišten je t test i  $\chi^2$  test. Korelacija varijabli iskazana je koeficijentom korelacije. Statistički značajnom smatrala se vrijednost  $P < 0,05$ .

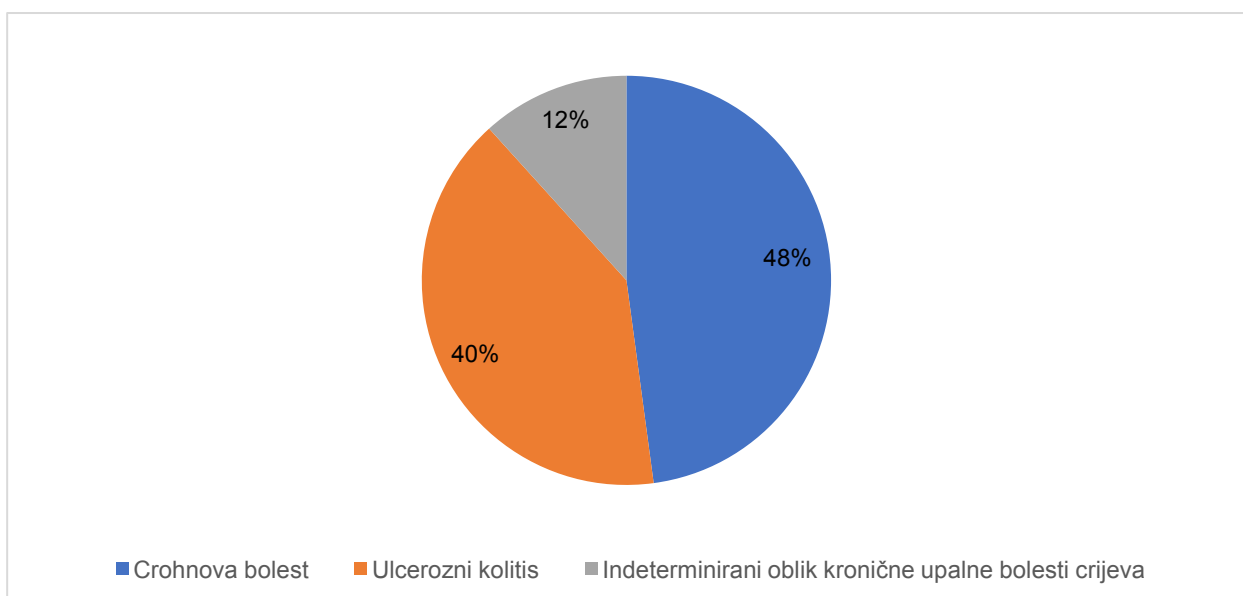
## **4. REZULTATI**

U izabranom studijskom periodu (2011. - 2021. godina) istraživanje je obuhvatilo 94 bolesnika u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split. Među bolesnicima je 60 (63,80%) dječaka i 34 (36,20%) djevojčice (Slika 1).



**Slika 1.** Raspodjela bolesnika prema spolu

Od 94 bolesnika, 45 (48%) boluje od Crohnove bolesti, 38 (40%) od ulceroznog kolitisa te 11 (12%) od indeterminiranog oblika kronične upalne bolesti crijeva (Slika 2).



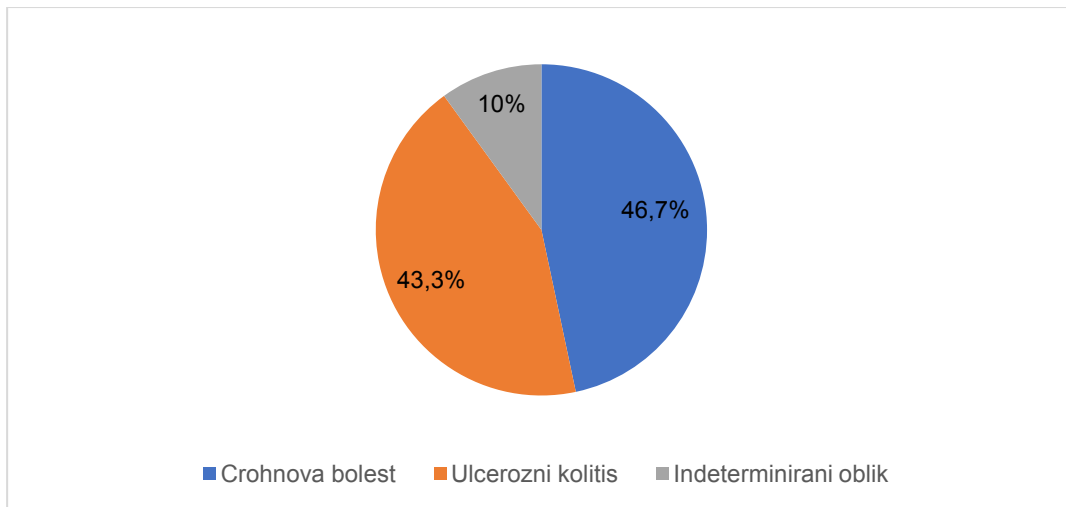
**Slika 2.** Raspodjela bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva

U Tablici 3. vidimo raspodjelu bolesnika prema kalendarskoj godini postavljanja dijagnoze.

**Tablica 3.** Prikaz raspodjele bolesnika prema kalendarskoj godini postavljanja dijagnoze

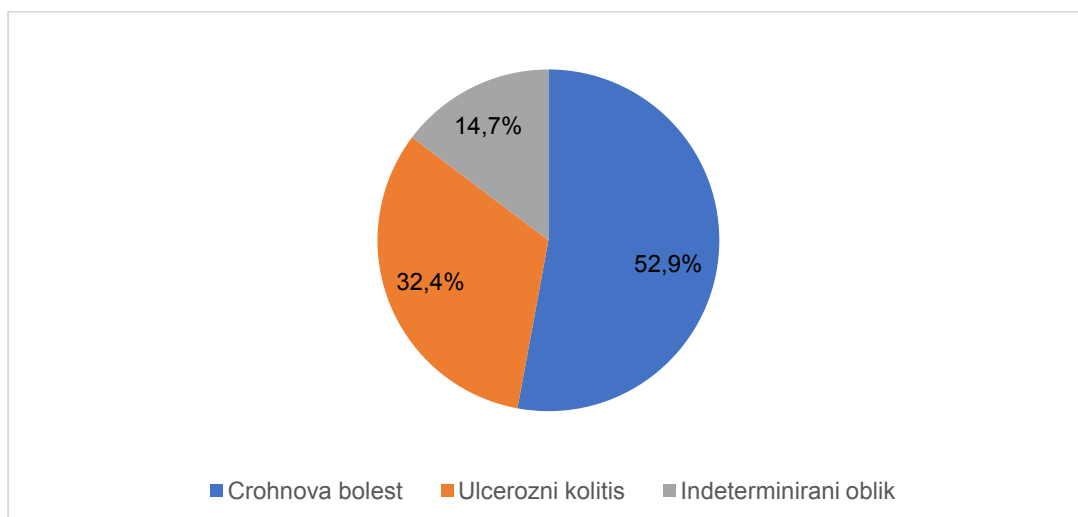
<b>Godina</b>	<b>Crohnova bolest</b>	<b>Ulcerozni kolutis</b>	<b>Indeterminirani oblik</b>	<b>Ukupno</b>
	<b>(Broj bolesnika, N)</b>	<b>(Broj bolesnika, N)</b>	<b>(Broj bolesnika, N)</b>	<b>(Broj bolesnika, N)</b>
<b>2011.</b>	0	6	0	6
<b>2012.</b>	9	2	1	12
<b>2013.</b>	5	1	3	9
<b>2014.</b>	8	3	0	11
<b>2015.</b>	4	6	2	12
<b>2016.</b>	4	2	0	6
<b>2017.</b>	2	2	0	4
<b>2018.</b>	4	1	2	7
<b>2019.</b>	6	4	0	10
<b>2020.</b>	1	5	1	7
<b>2021.</b>	2	6	2	10
<b>Ukupno</b>	45	38	11	94

Slika 3. prikazuje raspodjelu bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva među muškim bolesnicima. Crohnovu bolest je imalo 28 (46,7%) bolesnika, ulcerozni kolitis 26 (43,3%) i 6 (10%) indeterminirani oblik.



*Slika 3. Raspodjela bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva među muškim bolesnicima*

Slika 4. prikazuje raspodjelu bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva među ženskim bolesnicima. Crohnovu bolest je imalo 18 (52,9%) ženskih bolesnika, ulcerozni kolitis 11 (32,4%) i pet (14,7%) indeterminirani oblik.



*Slika 4. Raspodjela bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva među ženskim bolesnicima*



Tablica 4. prikazuje učestalost općih simptoma u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva. Među bolesnicima, 24 (25,53%) je u periodu prije postavljanja dijagnoze izgubilo na tjelesnoj masi, od toga 15 (33,3%) bolesnika s Crohnovom bolesti, 8 (21,1%) s ulceroznim kolitisom i jedan (9,1%) s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva. Povišenu tjelesnu temperaturu prije postavljanja dijagnoze je imalo 26 (27,7%) bolesnika, od toga 15 s Crohnovom bolesti (33,3%), devet (23,7%) s ulceroznim kolitisom i dva (18,2%) s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva.

**Tablica 4.** Učestalost općih simptoma u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva

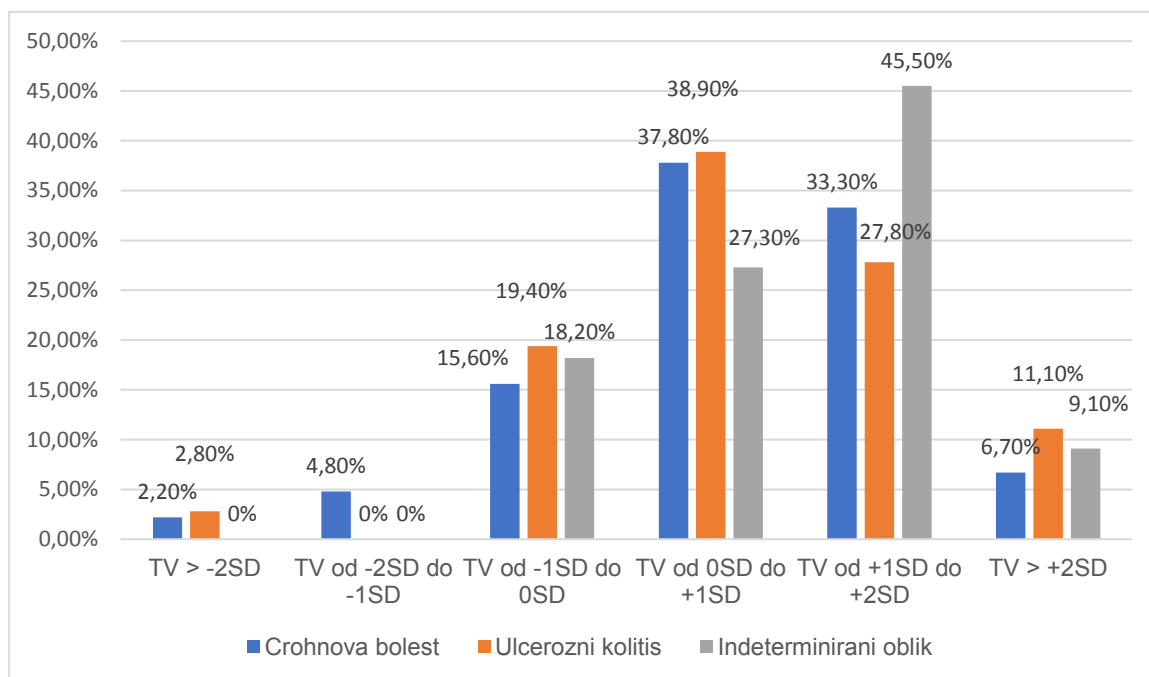
<b>Opći simptomi</b>	<b>Crohnova bolest (N=45)</b>	<b>Ulcerozni kolitis (N=38)</b>	<b>Indeterminirani oblik (N=11)</b>	<b>Ukupno (N=94)</b>
Gubitak na tjelesnoj masi	15 (33,3 %)	8 (21,1 %)	1 (9,1 %)	24 (25,5 %)
Povišena tjelesna temperatura	15 (33,3 %)	9 (23,7 %)	2 (18,2 %)	26 (27,7 %)

Tablica 5. prikazuje učestalost gastrointestinalnih simptoma i ekstraintestinalnih manifestacija u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva. Od ukupnog broja bolesnika, 58 (68,9%) se prilikom postavljanja dijagnoze žalilo na bol u trbuhu, od toga 31 (33,3%) bolesnik s Crohnovom bolesti, devet (23,7%) s ulceroznim kolitisom i osam (72,7%) s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva. Proljev je imalo 65 bolesnika (69,1%) i to 33 (73,3%) bolesnika s Crohnovom bolest, 26 (68,4%) s ulceroznim kolitisom i šest (54,5%) s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva. Rektalno krvarenje je prilikom postavljanja dijagnoze imalo 66 (70,2%) bolesnika, od toga 27 (60%) s Crohnovom bolesti, 30 (85,7%) s ulceroznim kolitisom i devet (81,8%) s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva. Prilikom postavljanja dijagnoze dva su bolesnika imala ulkuse usne šupljine. Među njima je jedan (2,2%) bolesnik s Crohnovom bolesti i jedan (9,1%) bolesnik s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva. Među bolesnicima, devet (9,6%) je prilikom postavljanja dijagnoze imalo perianalni oblik bolesti, od toga četiri (8,9%) s Crohnovom bolesti, četiri (10,5%) s ulceroznim kolitisom i 1 (9,1%) s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva. Ekstraintestinalne manifestacije kroničnih upalnih bolesti crijeva je imalo sedam (7,5%) bolesnika a, od toga četiri (8,9%) bolesnika s Crohnovom bolesti i tri (7,9%) bolesnika s ulceroznim kolitisom.

**Tablica 5.** Učestalost gastrointestinalnih simptoma i ekstraintestinalnih manifestacija među bolesnicima

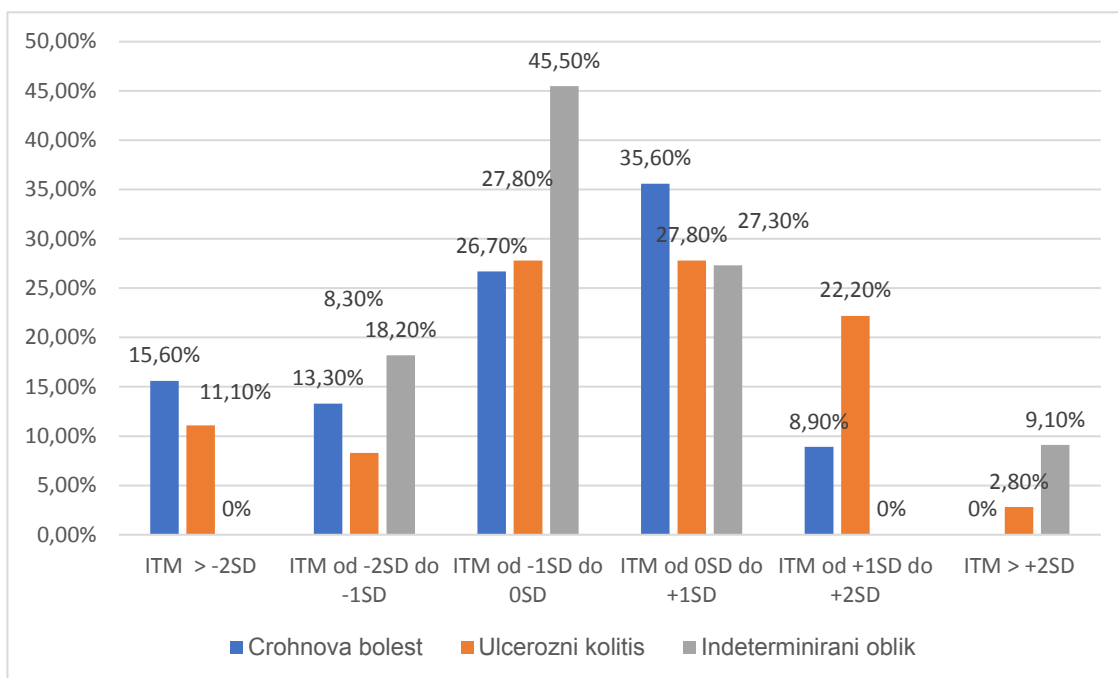
<b>Oblik kronične upalne bolesti crijeva</b>	<b>Crohnova bolest (N=45)</b>	<b>Ulcerozni kolitis (N=38)</b>	<b>Indeterminirani oblik (N=11)</b>	<b>Ukupno (N=94)</b>
Bol u trbuhu	31 (68,9%)	9 (23,7%)	8 (72,7%)	58 (61,7%)
Mučnina	0 (0%)	2 (5,3%)	2 (18,2%)	4 (4,3%)
Proljev	33 (73,3%)	26 (68,4%)	6 (54,5%)	65 (69,1%)
Rektalno krvarenje	27 (60%)	30 (78,9%)	9 (81,8%)	66 (70,2%)
Ulkusi usne šupljine	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (9,1%)	2 (2,1%)
Perianalna bolest	4 (8,9%)	4 (10,5%)	1 (9,1%)	9 (9,6%)
Ekstraintestinalne manifestacije	4 (8,9%)	3 (7,9%)	0 (0%)	7 (7,5%)

Slika 5. prikazuje raspodjelu bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva prema odstupanju TV-SD od referentnog medijana SZO. Među bolesnicima s Crohnovom bolesti, jedan (2,2%) ima nisku TV, a za dvoje (4,4%) TV-SD odstupa od referentnog medijana SZO u području od -2 SD do -1 SD. Među bolesnicima s ulceroznim kolitisom, jedan (2,8%) ima nisku TV.



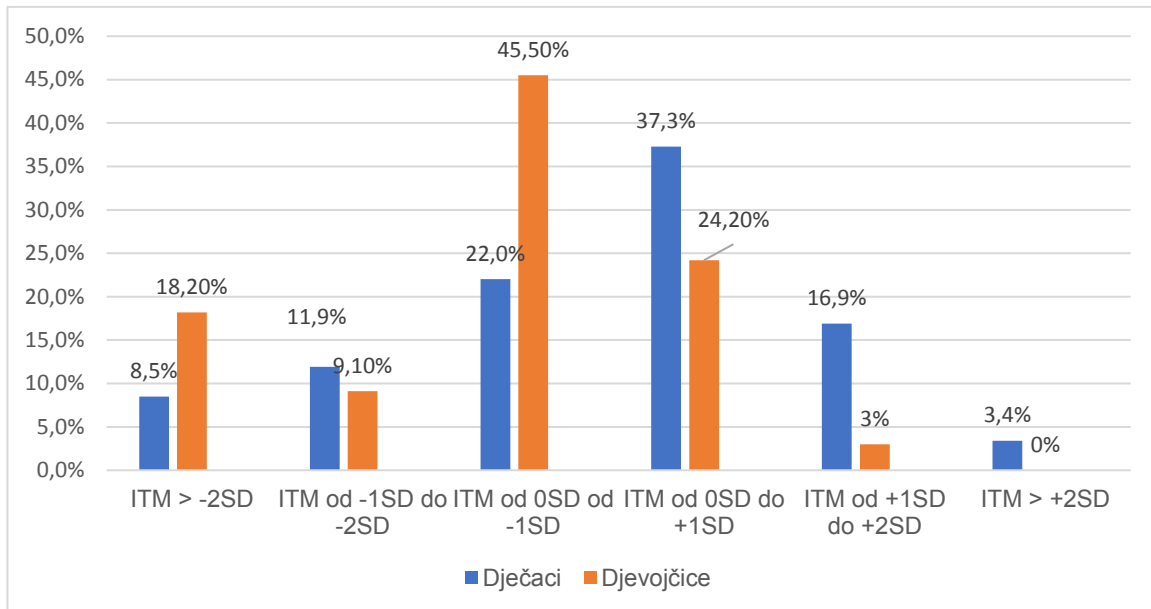
**Slika 5.** Raspodjela bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva prema odstupanju TV-SD od referentnog medijana SZO

Slika 6. prikazuje raspodjelu bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva prema odstupanju ITM-SD od referentnog medijana SZO. Među bolesnicima, sedam bolesnika (15,6%) s Crohnovom bolesti i četiri (11,1%) s ulceroznim kolitisom je pothranjeno, a ITM-SD je u području od -2 SD do -1 SD za 13,3% bolesnika s Crohnovom bolesti i 8,3% s ulceroznim kolitisom.



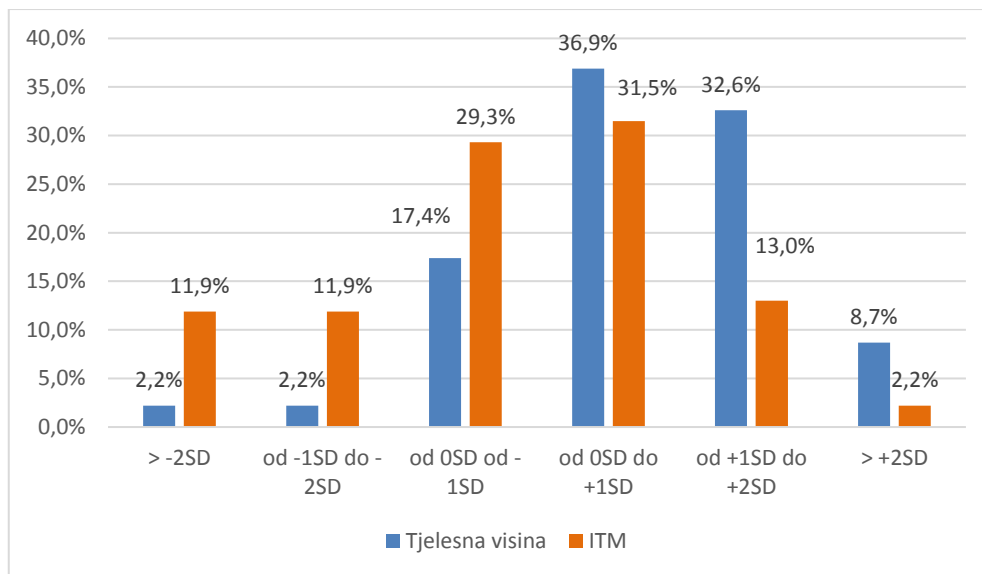
**Slika 6.** Raspodjela bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva prema odstupanju ITM-SD od referentnog medijana SZO

Slika 7. prikazuje raspodjelu odstupanja ITM-SD od referentnog medijana SZO među bolesnicima prema spolu. Za muške bolesnike, 37,3% ima ITM-SD u području od 0 do 1 SD, a za 46,3% ženskih bolesnika je u području od -1 SD do 0 SD.



*Slika 7. Raspodjela odstupanja ITM-SD među bolesnicima prema spolu*

Slika 8. prikazuje raspodjelu odstupanja TV-SD i ITM-SD bolesnika od referentnog medijana SZO. U području od  $> -2SD$  do  $0SD$  odstupanja su češća za ITM-SD i to u 49 (53,1%) bolesnika. Samo 20 (21,8%) bolesnika ima TV-SD u području od  $> -2SD$  do  $0SD$ .



**Slika 8.** Prikaz raspodjele odstupanja TV-SD i ITM-SD bolesnika od referentnog medijana SZO

Među bolesnicima kojima TV-SD i ITM-SD odstupaju od referentnog medijana SZO od  $-2SD$  do  $0SD$ , postoje razlike u dobi prilikom postavljanja dijagnoze. U području od  $> -2SD$  do  $0SD$  za TV prosječna dob je bila 11,7 godina (SD 4), a prilikom postavljanja dijagnoze u bolesnika s odstupanjem ITM-SD u području od  $> -2SD$  do  $0SD$  prosječna dob je bila 13,34 godine (SD 3,2).

Nadalje, dvoje (2,2%) bolesnika ima ITM-SD koji je  $> 2SD$  te su prema definiciji SZO pretili. Oba bolesnika su muškoga spola, jedan boluje od ulceroznog kolitisa, a drugi ima indeterminirani oblik kronične upalne bolesti crijeva. ITM-SD koji je između  $-2SD$  i  $-1SD$  ima 11 (11,9%) bolesnika. Među njima je 8 (17,8%) bolesnika s Crohnovom bolešću i 3 bolesnika (7,9%) s ulceroznim kolitisom.

Podatke o PCDAI, odnosno PUCAI imamo za 73 (77,7%) bolesnika. PCDAI, odnosno PUCAI čija je vrijednost ispod 30 i upućuje na blagi oblik bolesti ima 45 (61,6%) bolesnika, dok vrijednost iznad 30 koja upućuje na umjereni i/ili teški oblik bolesti ima 28 (38,4%) bolesnika.

Tablica 6. prikazuje usporedbu TV-SD i ITM-SD svih bolesnika s TV-SD i ITM-SD bolesnika s umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti. Među bolesnicima s umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti, 14,8% ima TV-SD od >-2SD do -1SD u odnosu na 4,4% u skupini svih bolesnika. U čak 37% bolesnika s umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti ITM-SD je u području od >-2SD do -1SD. Odstupanje u području od >-2SD do -1SD u skupini svih ispitanika studije ima 49,5% bolesnika.

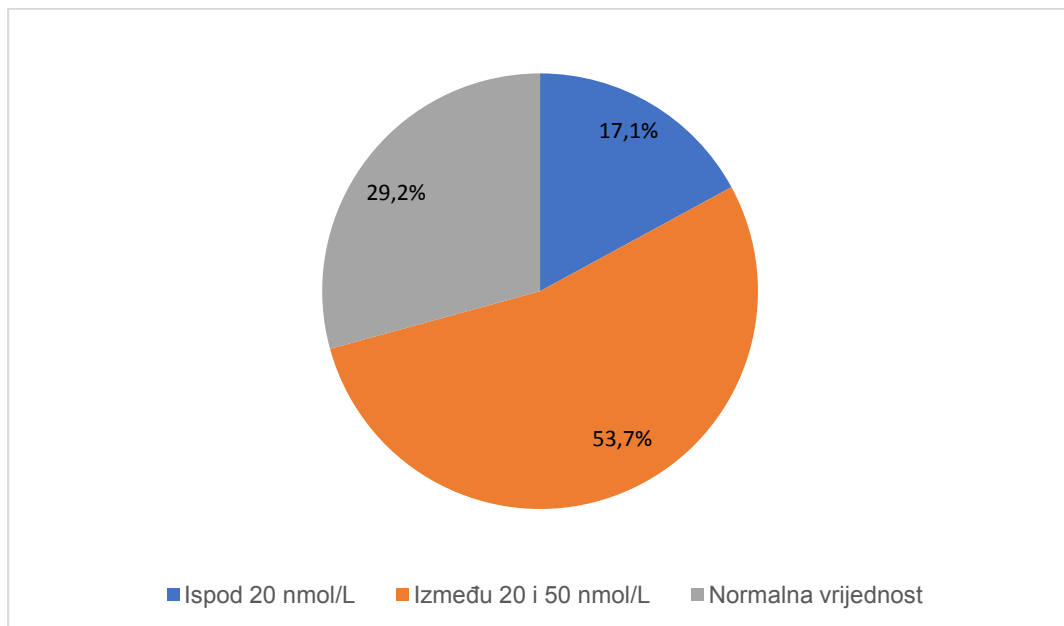
**Tablica 6.** Usporedba TV-SD i ITM-SD svih bolesnika s odstupanjima TV-SD i ITM-SD bolesnika s umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti

<b>Odstupanje od referentnog medijana SZO</b>	<b>Odstupanje TV-SD za sve bolesnike</b>	<b>Odstupanje TV-SD za bolesnike sa umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti</b>	<b>Odstupanje ITM-SD za sve bolesnike</b>	<b>Odstupanje ITM-SD za bolesnike sa umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti</b>
> -2SD	2,2%	7,4%	12%	22,2%
od -2SD do -1SD	2,2%	7,4%	37,5%	14,8%
od -1SD do 0SD	19,6%	22,4%	29,3%	22,2%
od 0SD do +1SD	38%	18,5%	31,5%	22,2%
od +1SD do +2SD	31,5%	22,2%	12%	18,5%
> +2SD	8,7%	22,2%	2%	0%

U medicinskoj dokumentaciji, podatke o statusu menarhe imamo za 17 (50%) djevojčica. Među dječacima, podatak o volumenu testisa imamo samo za jednog (1,67%) bolesnika.

Nadalje, u medicinskoj dokumentaciji pronašli smo podatke o vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  za 41 bolesnika (43,6%), od čega je 19 bolesnika s Crohnovom bolesti (42,2%), 19 s ulceroznim kolitisom (50%) i tri (27%) bolesnika s indeterminiranim oblikom kronične upalne bolesti crijeva. Prosječna vrijednost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  u naših bolesnika iznosi  $40,72 \pm 22,96$  nmol/L, dok medijan iste iznosi 35,9 nmol/L.

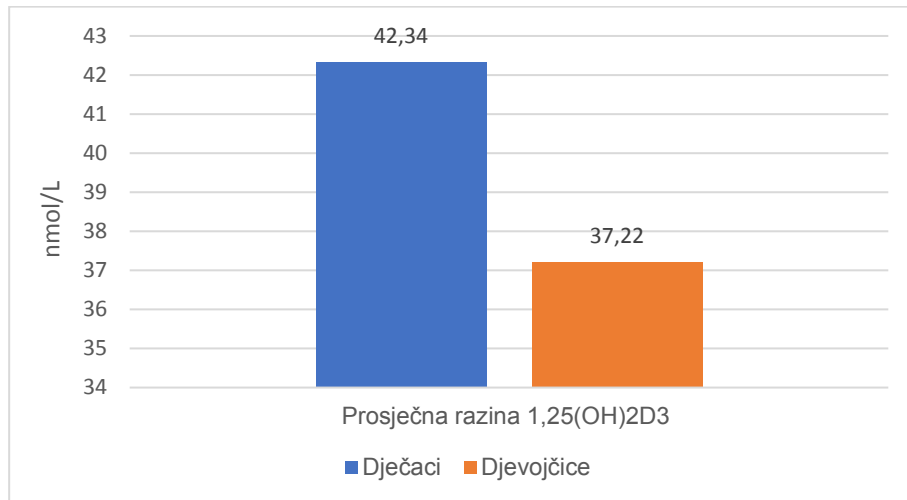
Slika 9. prikazuje raspodjelu bolesnika prema vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Od 41 bolesnika čiju vrijednost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  imamo, 7 (17,1 %) ima deficit, a 22 (53,7%) insuficijenciju.



**Slika 9.** Raspodjela bolesnika prema vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

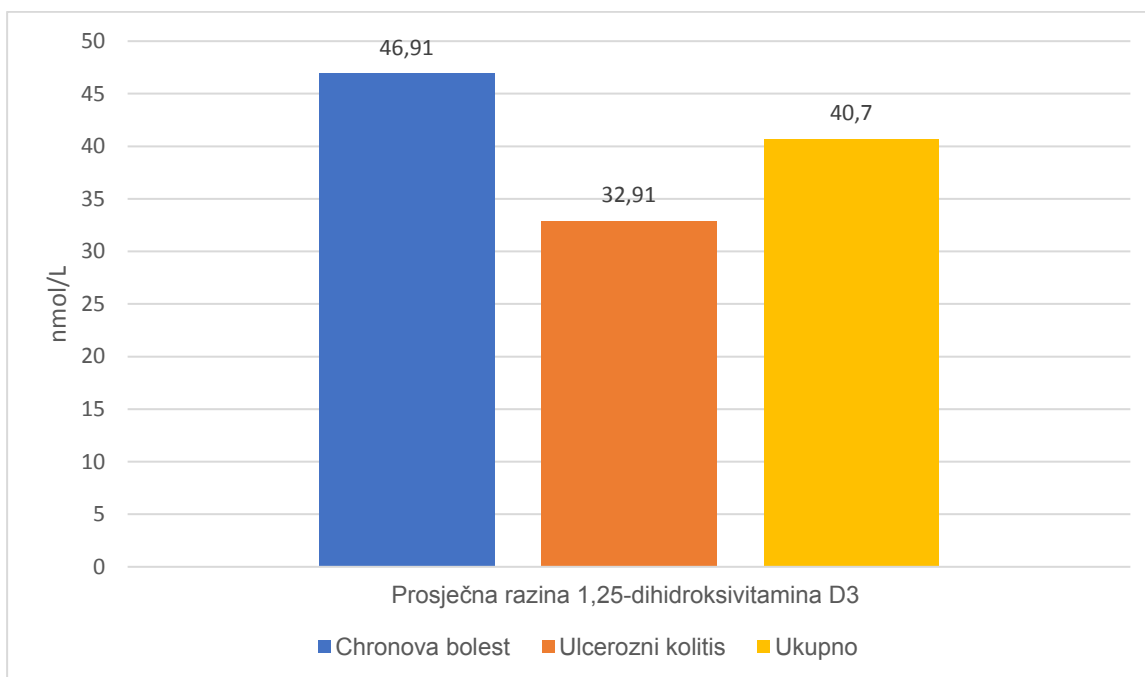


Slika 10. prikazuje prosječne vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  prema spolu bolesnika. Prosječna vrijednost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  među muškim bolesnicima iznosi 42,34 nmol/L, a među ženskim bolesnicima 37,22 nmol/L ( $p = 0,514$ ).



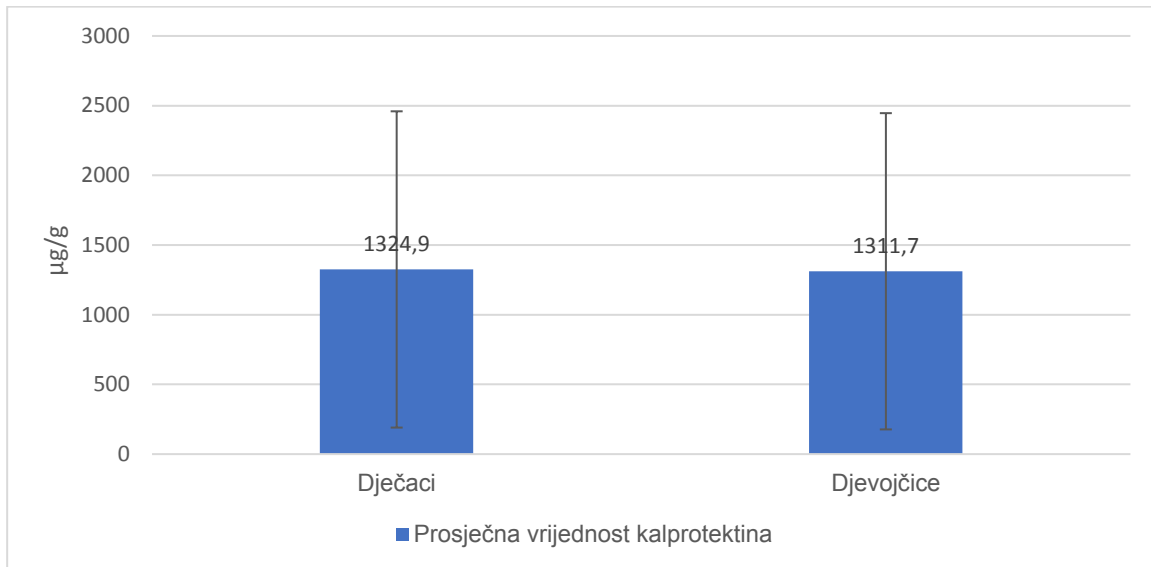
**Slika 10.** Prosječne vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  prema spolu bolesnika

Slika 11. prikazuje prosječne vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva. Prosječna vrijednost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  među bolesnicima s Crohnovom bolesti iznosi  $46,91 \pm 25,55$  nmol/L, a među bolesnicima s ulceroznim kolitisom  $32,91 \pm 19,13$  nmol/L ( $P = 0,064$ ).



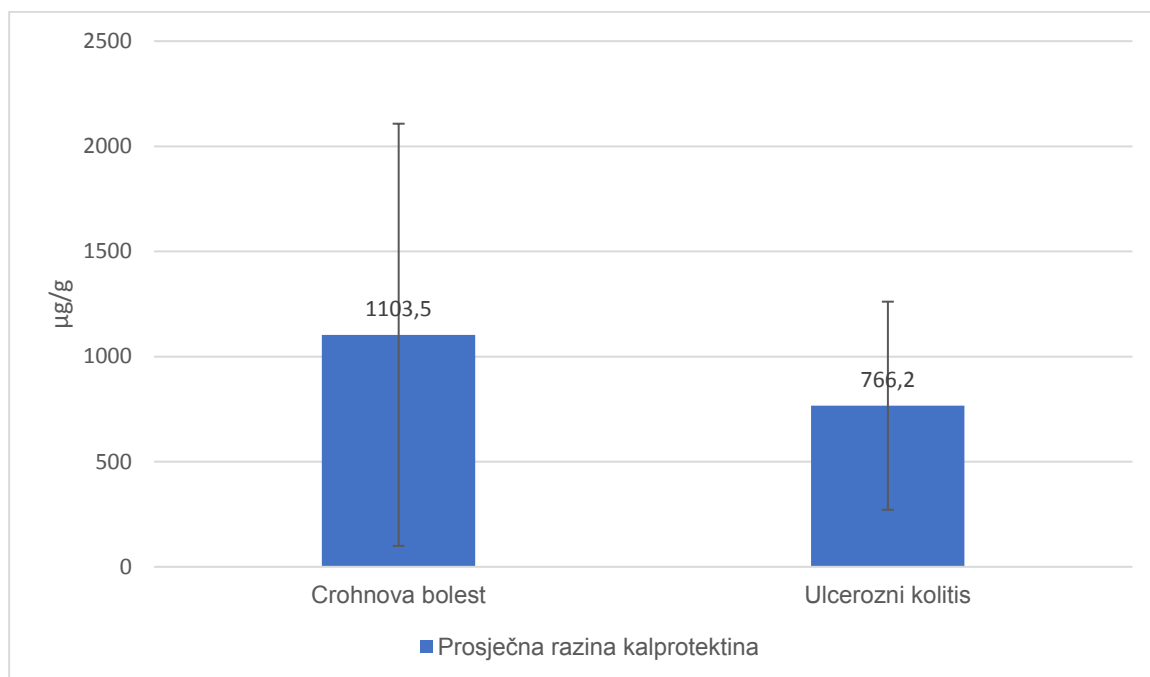
*Slika 11. Prosječne vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva*

Slika 12. prikazuje prosječne vrijednosti kalprotektina i traku pogreške sa SD prema spolu bolesnika. U dječaka, prosječna vrijednost kalprotektina iznosi  $1324,9 \pm 1134,5 \mu\text{g/g}$ , a u djevojčica  $1311,7 \pm 1134,5 \mu\text{g/g}$  ( $P = 0,391$ ).



**Slika 12.** Prosječne vrijednosti kalprotektina i traka pogreške sa SD bolesnika prema spolu

Slika 13. prikazuje prosječne vrijednosti kalprotektina i traku pogreške sa SD bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva. Prosječna vrijednost kalprotektina u bolesnika s Crohnovom bolesti iznosi  $1103,5 \pm 1004 \mu\text{g/g}$ , a u bolesnika s ulceroznim kolitisom iznosi  $766,2 \pm 494,9 \mu\text{g/g}$  ( $P = 0,059$ ).



**Slika 13.** Prosječne vrijednosti kalprotektina i traka pogreške sa SD bolesnika prema obliku kronične upalne bolesti crijeva

## **5. RASPRAVA**

Prema popisu stanovništva iz 2021. godine na području Splitsko-dalmatinske županije živi 85 217 osoba starosti od 0 do 19 godina. Prema našim rezultatima, incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva se razlikuje među kalendarskim godinama i to: najveći broj novodijagnosticiranih bolesnika s Crohnovom bolesti je bio u 2012. godini - devet bolesnika. Za ulcerozni kolitis najveći broj novodijagnosticiranih bolesnika se bilježi u 2011., 2015. i 2021. godine, po šest bolesnika. Za Crohnovu bolest, na području Splitsko-dalmatinske županije incidencija bi prema našim rezultatima varirala od 0 do 10,6 na 100 000 djece i adolescenata, za ulcerozni kolitis od 1,2 do 7 na 100 000 djece i adolescenata te za indeterminirani oblik od 0 do 2,3 na 100 000 djece i adolescenata. Uspoređujući naše podatke s podacima studije Mijandrušić Sinčića i suradnika za Primorsko-goransku županiju koji navode incidenciju od 7 na 100 000 djece i adolescenata za Crohnovu bolest, odnosno 3 na 100 000 djece i adolescenata za ulcerozni kolitis incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva na području Splitsko-dalmatinske županije se ne razlikuje (17).

Nadalje, prema našim rezultatima od ukupnog broja bolesnika većina je muškog spola (64%) u odnosu na ženski spol (36%), Crohnovu bolest je imalo više muških bolesnika (46,67%) u odnosu na ulcerozni kolitis (43,33%), što je slično i među djevojčicama gdje je uočena veća učestalost Crohnove bolesti (52,9%) od učestalosti ulceroznog kolitisa (32,4%). Razlika učestalosti među različitim oblicima kronične upalne bolesti crijeva prema spolu nije statistički značajna ( $P = 0,667$ ).

Učestalost općih simptoma kroničnih upalnih bolesti crijeva se razlikuje između literaturnih podataka i naših rezultata. Učestalost općih simptoma u svih naših bolesnika je manja. Naime, 33,3% naših bolesnika s Crohnovom bolesti i 21,1% s ulceroznim kolitisom je izgubilo na tjelesnoj masi prije postavljanja dijagnoze. Prema literaturnim podacima Griffithsa i suradnika navodi se učestalost od 55 do 80% za Crohnovu bolest i od 31 do 38% za ulcerozni kolitis (39). Učestalost povišene tjelesne temperature u periodu prije postavljanja dijagnoze u našem uzorku iznosi 33,3% za Crohnovu bolest i 23,7% za ulcerozni kolitis. Autori Griffiths i suradnici navode učestalost od 38% za Crohnovu bolest, dok za ulcerozni kolitis nema podataka u pretraženoj literaturi (39).

Kao i za opće simptome, učestalost gastrointestinalnih simptoma se razlikuje između naših rezultata i literaturnih podataka (40,41). Naši bolesnici s Crohnovom bolesti su češće imali bol u trbuhu i proljev nego bolesnici s ulceroznim kolitisom. Bol u trbuhu je imalo 68,9% bolesnika s Crohnovom bolesti i 23,7% s ulceroznim kolitisom. Bol u trbuhu je među našim bolesnicima s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom bila rjeđa nego u studiji Kugthasana i suradnika koji navode učestalost 67% do 86% za Crohnovu bolest i 43% do 62% za ulcerozni

kolitis (40).

Proljev je imalo 33 (73,33%) naša bolesnika s Crohnovom bolesti što je usporedivo s 30% do 78% prema podacima Kugthasana i suradnika (40). Među bolesnicima s ulceroznim kolitisom 26 (68,4%) je imalo proljev u usporedbi sa 74% do 98% prema studiji Kugthasana i suradnika (40). Rektalno krvarenje je među našim bolesnicima učestalije u bolesnika s ulceroznim kolitisom. Među bolesnicima s ulceroznim kolitisom, 30 (78,9%) bolesnika je imalo rektalno krvarenje što je usporedivo s rasponom od 74 do 98% prema studiji Sawczenka i suradnika (41). Rektalno krvarenje je imalo 27 (60%) naših bolesnika s Crohnovom bolesti što bi bilo češće u odnosu na 22% do 49% iz studije Sawczenka i suradnika (41).

Među našim bolesnicima, 7 (7,4%) je imalo jednu ekstraintestinalnu manifestaciju i to je bilo češće u bolesnika s Crohnovom bolesti (8,9%) nego u bolesnika s ulceroznim kolitisom (7,9%). Usporedno s literaturnim podacima, koji navode učestalost ekstraintestinalnih manifestacija bolesti od 25% do 40%, učestalost ekstraintestinalnih manifestacija kroničnih upalnih bolesti crijeva među našim bolesnicima je rjeđa (39-41).

Najučestaliji klinički simptomi u bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom upalnom bolesti crijeva u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021. godine su bili proljev (69,1%), rektalno krvarenje (70,2%) i bol u trbuhu (61,7%).

Među našim bolesnicima, 2,2% s Crohnovom bolesti i 2,8% s ulceroznim kolitisom su niskog rasta prema definiciji SZO. Ishiga i suradnici 2019. godine su detektirali niski rast u 6% bolesnika s Crohnovom bolesti i u 3% slučajeva bolesnika s ulceroznim kolitisom. Dakle, učestalost niskog rasta među našim bolesnicima je rjeđa za bolesnike s Chronovom bolesti, a otprilike ista za bolesnike s ulceroznim kolitisom (96). Čak 88% naših bolesnika je tjelesnom visinom u području od 0 do 2 SD. Također smo uočili da nema velikih razlika u raspodjeli odstupanja TV-SD među različim oblicima kroničnih upalnih bolesti crijeva.

SZO definira pothranjenost kao ITM-SD veći od -2 SD. Prekomjerna tjelesna masa se definira kao ITM-SD veći od 1 SD, a pretilost kao ITM-SD veći od 2 SD. Više od polovice naših bolesnika (54,3%) imalo je ITM-SD od > -2 SD do 0 SD. Prema obliku kronične upalne bolesti crijeva postoje razlike u odstupanju ITM-SD prilikom postavljanja dijagnoze. Tako npr. učestalost pothranjenosti među bolesnicima s Crohnovom bolesti iznosi 15,6%, a za ulcerozni kolitis 11,1%. Također, 13,3% bolesnika s Crohnovom bolesti ima ITM-SD od -2 SD do -1 SD u odnosu na 8,3% bolesnika sa ulceroznim kolitisom.

Među bolesnicima postoje razlike u odstupanju ITM-SD prema spolu. Pothranjeno je 18,2% djevojčica i 8,5% dječaka. Među dječacima, 57,6% ima ITM-SD od 0 do >2 SD dok 72,8% djevojčica ima ITM-SD od -2 SD do 0 SD. Prema literaturnim podacima, naši rezultati

su u skladu s globalnim trendom povećanog ITM kod dječaka koji je posljedica dnevnog unosa energije koji premašuje dnevnu potrošnju energije i sedentarnog načina života (127).

Među bolesnicima, 28,8% su imali odstupanje u TV-SD u rasponu od  $> -2$  SD do 0 SD, dok u slučaju ITM-SD u rasponu od  $> -2$  do 0 SD taj je postotak veći (53,1%). Prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze kronične upalne bolesti crijeva za bolesnike kojima TV-SD odstupa od referentnog medijana SZO od  $> -2$ SD do 0SD iznosi 11,7 (SD 4) godina. Prosječna dob bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze kronične upalne bolesti crijeva koji imaju ITM-SD u rasponu od  $> -2$  do 0 iznosi 13,34 godine (SD 3,2). Na osnovu ovoga moglo bi se zaključiti da se niski rast kao endokrinološka manifestacija kroničnih upalnih bolesti crijeva javlja u prosjeku 1,64 godinu ranije nego sniženi ITM. Naši rezultati su suprotni rezultatima studije Kanofa i suradnika koji navode da 53% bolesnika imaju smanjenje tjelesne mase kao manifestaciju kronične upalne bolesti crijeva prije nego smanjenje TV (128) ali u skladu sa rezultatima studije Abrahama i suradnika koji navode da je smanjena TV prvi klinički znak kronične upalne bolesti crijeva u 46% bolesnika (49).

Prema studiji Longa i suradnika, kronična upalna bolest crijeva se ne smije odbaciti kod pretilih osoba jer čak 25% bolesnika s ovom dijagnozom je pretilo (53). Naši rezultati su različiti od navedenog jer među našim bolesnicima, ITM-SD  $> 2$ SD smo uočili u manjem broja bolesnika (2,2%).

PCDAI i PUCAI indikatori su težine bolesti u djece i adolescenata s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Vrijednosti iznad 30 označavaju umjerene i/ili teške oblike bolesti. Među bolesnicima čije smo podatke o PCDAI/PUCAI imali, većina (61,6%) ima blagi oblik bolesti a, 38,4% je imalo umjereni i/ili teški oblik kronične upalne bolesti crijeva.

Uspoređujući odstupanje TV-SD od referentnog medijana SZO, 14,8% bolesnika s umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti ima TV-SD od  $> -2$ SD do  $-1$ SD u odnosu na 4,4% u skupini svih bolesnika. Ovi rezultati ukazuju na to da je stupanj težine bolesti prilikom postavljanja dijagnoze u negativnoj korelaciji s TV prilikom postavljanja dijagnoze.

U čak 37% bolesnika s umjerenim i/ili teškim oblikom bolesti ITM-SD je u području od  $> -2$ SD do  $-1$ SD. Odstupanje u području od  $> -2$ SD do  $-1$ SD u skupini svih ispitanika studije ima 49,5% bolesnika. Ovakvi rezultati su suprotni od očekivanog, odnosno hipoteze da stupanj težine bolesti prilikom postavljanja dijagnoze može negativno utjecati na ITM-SD prilikom postavljanja dijagnoze. U literaturi nismo pronašli podatke s kojima bi mogli usporediti naše rezultate.



Zakašnjeli pubertet očituje se u kliničkom pregledu zakašnjelim razvojem dojki i testisa, kašnjenjem pojave menarhe kao i kašnjenjem razvoja ostalih sekundarnih spolnih karakteristika. Među dječacima, samo jednome (1,7%) je bio određen volumen testisa. Među djevojčicama, podatci o menarhi postoje za 17 bolesnica (50%). Među njima, dvije djevojčice (11,8%) u vrijeme postavljanja dijagnoze još nisu dobile menarhu, odnosno menarha je nastupila poslije 15. godine života. Na osnovu navedenog možemo zaključiti da je medicinska dokumentacija bolesnika hospitaliziranih zbog kronične upalne bolesti crijeva na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 2011. do 2021. godine koju smo analizirali bila insuficijentna kako u pogledu anamnestičkih endokrinoloških podataka kao i podataka koji se odnose na spolni status bolesnika određen tijekom obavljanja kliničkog pregleda bolesnika. Poznavanje endokrinoloških obilježja bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva je neophodno kako bi se istražio mogući utjecaj endokrinološkog statusa bolesnika na patofiziološke mehanizme, povezanost istog s kliničkom prezentacijom i stupnjem aktivnosti bolesti kao i utjecaj na uspjeh različitih modaliteta terapije.

Deficit  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  se definira kao vrijednost ispod 20 ng/mL, a insuficijencija kao vrijednost između 20 i 50 ng/mL (6). Studija Jina i suradnika je pokazala da 81,7% bolesnika s Crohnovom bolesti i 82,1% bolesnika s ulceroznim kolitisom ima deficit istoga (6). Napominjemo da se ovako visoki postotak bolesnika s deficitom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  je različit od naših opažanja. U naših bolesnika, prosječna vrijednost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  iznosi  $40,72 \pm 22,96$  nmol/L, 17% ima deficit, a 54% insuficijenciju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Uspoređujući razine  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  u naših bolesnika s literaturnima podacima zaključujemo da među našim bolesnicima manji postotak bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom ima deficit  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (6). Međutim, čak 71% bolesnika, prema definiciji, ima snižene vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Prosječna vrijednost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  među bolesnicima s Crohnovom bolesti iznosi 46,91 nmol/l, a za bolesnike s ulceroznim kolitisom 32,91 nmol/L. Razlika u prosječnoj vrijednosti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  među bolesnicima s različitim oblicima bolesti postoji, međutim ona nije statistički značajna ( $P = 0,064$ ). Razlika u razini  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  postoji i među spolovima, ali ni ona nije statistički značajna ( $P = 0,514$ ).

Fekalni kalprotektin je neutrofilni derivat koji je povišen u slučaju kroničnih upalnih bolesti crijeva. On je izrazito osjetljiv parametar te može biti povišen u brojnim upalnim stanjima (66). Njegova osjetljivost se procjenjuje na 98%, a specifičnost 68% (66). Prosječna vrijednosti kalprotektina među našim muškim bolesnicima iznosi  $1324,9 \pm 1134,5$   $\mu\text{g/g}$ , a među djevojčicama iznosi  $1311,7 \pm 1134,5$   $\mu\text{g/g}$ . Vrijednosti kalprotektina prema spolu

bolesnika se ne razlikuju značajno ( $P = 0.391$ ). Nešto su veće razlike u vrijednosti kalprotektina vidimo među različitim oblicima kronične upalne bolesti crijeva, međutim one nisu statistički značajne ( $P = 0.059$ ). Bolesnici s Crohnovom bolesti imaju prosječnu vrijednost kalprotektina koja iznosi  $1103,5 \pm 1004 \mu\text{g/g}$ , a bolesnici s ulceoroznim kolitisom  $766,2 \pm 494 \mu\text{g/g}$ .

Moguća ograničenja naše studije proizlaze iz retrospektivnog ustroja istraživanja i ograničenog broja bolesnika zbog niske incidencije bolesti. Kako bi se naši nalazi potvrdili, potrebno je provesti multicentrične randomizirane studije na većem uzorku bolesnika.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Incidencija Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021. godine se ne razlikuje od literaturnih podataka za Hrvatsku i Južnu Europu.
2. U naših bolesnika učestalost općih simptoma je manja, dok je učestalost gastrointestinalnih simptoma ista uspoređujući s literaturnim podacima.
3. Najučestaliji simptomi bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom upalnom bolesti crijeva u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021. godine su proljev, rektalno krvarenje i bol u trbuhu.
4. Učestalost niske TV prilikom postavljanja dijagnoze među našim bolesnicima je manja nego u literaturnim podacima.
5. Među bolesnicima nema razlike u odstupanja TV-SD od referentnog medijana SZO prema obliku kronične upalne bolesti crijeva.
6. Među bolesnicima postoje razlike u odstupanju ITM-SD od referentnog medijana SZO prema obliku kronične upalne bolesti crijeva i to je češće u bolesnika s Crohnovom bolesti.
7. Odmak ITM-SD u području od  $>-2SD$  od  $0 SD$  od referentnog medijana SZO je češći nego odmak TV-SD u području od  $> -2 SD$  od  $0 SD$  od referentnog medijana SZO.
8. Među bolesnicima postoji manji postotak bolesnika koji su prema definiciji SZO pretili u odnosu na literaturne podatke.
9. Stupanje težine bolesti prilikom postavljanja dijagnoze je u negativnoj korelaciji s TV prilikom postavljanja dijagnoze.
10. Stupanje težine bolesti prilikom postavljanja dijagnoze je, suprotno hipotezi, u pozitivnoj korelaciji s ITM prilikom postavljanja dijagnoze.
11. Podatci o pubertetskom statusu su nedovoljno često zabilježeni u medicinskoj dokumentaciji bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva hospitaliziranih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021. godine.
12. Među našim bolesnicima, visok postotak ima deficit i/ili insuficijenciju  $1,25(OH)_2D_3$ .
13. Kalprotektin ima visoku osjetljivost i malu specifičnost te izrazito velike varijacije vrijednosti u kroničnim upalnim bolestima crijeva pa se ovaj parametar treba još istraživati u populaciji djece i adolescenata.

## **7. LITERATURA**

1. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
2. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD i sur. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(5):653-74.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S i sur. *Harrison's principles of internal medicine*. 19.izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies; 2016. 790-1.
4. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1116–22.
5. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1691–5.
6. Jin HY, Lim JS, Lee Y, Choi Y, Oh SH, Kim KM i sur. Growth, puberty, and bone health in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):35.
7. Vind I, Riis L, Jess T i sur. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1274–82.
8. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC i sur. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 04;162(4):1147-59.
9. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ i sur. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1553–59.
10. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS i sur. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:254–61.
11. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1559–68.

12. Yang SK, Hong WS, Min YI i sur. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol.*2000;15:1037–42.
13. Sood A, Midha V, Sood N i sur. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut.* 2003;52:1587–90.
14. Devlin HB, Datta D, Dellipiani AW. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in North Tees Health District. *World J Surg.* 1980;4:183–93.
15. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH i sur. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:601–6.
16. Irvine EJ, Farrokhyar F, Swarbrick ET. A critical review of epidemiologic studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36(2):2-15.
17. Mijandrušić Sinčić B, Vucelić B, Peršić M i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective populationbased study. *Scand J Gastroenterol.* 2006, 41:437-44.
18. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T i sur. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut.* 2004;53:843–8.
19. Geary RB, Richardson A, Frampton CM i sur. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:936–43.
20. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-94.
21. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC i sur. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2:S6-S16.
22. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):445–58.
23. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A i sur. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr.* 2010;157(2):233-39.e1.
24. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D i sur. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1218–23.

25. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423–39.
26. Jostins L, Ripke S, Weersma RK i sur. International IBD Genetics Consortium (IIBDGC) Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24.
27. Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S. The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):285–88.
28. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn’s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990–6.
29. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
30. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994) *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2918–22.
31. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn’s disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:229–338.
32. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991;100:350–8.
33. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray RM, Hsu JP. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III, an interim report: A comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. *J Reprod Med*. 1980;25(6 Suppl):345-72.
34. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94.
35. Papadakis KA, Targan SR: The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:303–13.
36. Chen ML, Sundrud MS. Cytokine Networks and T-Cell Subsets in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1157-67.
37. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA i sur. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2005-10.



38. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-60.
39. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(3):509-23.
40. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG i sur. Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* 2003;143(4):525–31.
41. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003;88(11):995–1000.
42. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER i sur. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1114–22.
43. Schaefer ME, Machan JT, Kawatu D, Langton CR, Markowitz J, Crandall W i sur. Factors that determine risk for surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):789-94.
44. Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(suppl 2):S198–S199.
45. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(4):235-41.
46. Schmidt S, Mellstrom D, Norjavaara E, Sundh SV, Saalman R. Low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a population-based study from Western Sweden. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(12):1844–50.
47. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K i sur. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(1):42–50.
48. Tigas S, Tsatsoulis A. Endocrine and metabolic manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(1):37–44.
49. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(7):581–9.
50. Kim JH, Yun S, Hwang SS, Shim JO, Chae HW, Lee YJ i sur. The 2017 Korean National Growth Charts for children and adolescents: development, improvement, and prospects. *Korean J Pediatr.* 2018;61(5):135–49.

51. DeBoer MD, Denson LA. Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Pediatr*. 2013;163(1):17–22.
52. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(2):165–73.
53. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC i sur. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2162-8.
54. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res*. 2003;53(2):205–10.
55. Morales V, Santana P, Díaz R, Tabraue C, Gallardo G, López Blanco F i sur. Intratesticular delivery of tumor necrosis factor-alpha and ceramide directly abrogates steroidogenic acute regulatory protein expression and Leydig cell steroidogenesis in adult rats. *Endocrinology*. 2003;144(11):4763-72.
56. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1710-3.
57. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C i sur. Puberty, Fertility and Chronic Diseases. *Arch. Pediatr*. 2013;20:673–84.
58. Tavela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(suppl 4):50–53.
59. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1995;332:924–33.
60. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(7):645-59.
61. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J i sur. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(8):857–69.
62. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):449-58.

63. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2235–41.
64. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L i sur. Western Regional Pediatric IBD Research Alliance. Pediatric IBD Collaborative Research Group. Wisconsin Pediatric IBD Alliance Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1105–11.
65. Mack DR, Langton C, Markowitz J i sur. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113–19.
66. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):637–45.
67. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR i sur. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Periprosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*. 2019, 22(4):453–71.
68. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A i sur. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):416-21.
69. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;;36(1):90-5.
70. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 201821;24(35):4014-20.
71. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV i sur. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015 May;81(5):1101-21.e1-13.
72. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1618–23.

73. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV i sur. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
74. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):629-42.
75. Tung J, Loftus EV, Jr, Freese DK i sur. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1093-100.
76. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau J, Osborne B, Lichtenstein G. Corticosteroids and immunomodulators, postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;125:320-27.
77. Hyams JS, Lerer T, Mack D, Bousvaros A, Griffiths A, Rosh J i sur. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study. *Am J Gastroenterol*. 2011 May;106(5):981-7.
78. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M i sur. Polymeric dii surone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):744-53.
79. Quiros JA, Heyman MB, Pohl JF i sur. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of balsalazide in pediatric patients with mild-to-moderate active ulcerative colitis: results of a randomized, double-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(5):571-79.
80. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J i sur. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):12-8.
81. Lim W-C, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008870.
82. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-85.
83. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S i sur. REACH Study Group Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863-73.
84. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J i sur. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-74.

85. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M i sur. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics*. 2009;123(5):1377–82.
86. Schaefer ME, Machan JT, Kawatu D i sur. Factors that determine risk for surgery in pediatric patients with Crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):789–94.
87. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:509-23. 2.
88. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM i sur. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:839-49.
89. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO i sur. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn’s disease. *Pediatrics*. 2006;118:124 –29.
90. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML i sur. Adult height in patients with early onset of Crohn’s disease. *Gut*. 2002;51:26 –9.
91. Molinari E, Sartori A, Ceccarelli A i sur. Psychological and emotional development, intellectual capabilities, and body image in short normal children. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:321–28.
92. Hensley WE, Cooper R. Height and occupational success: a review and critique. *Psychol Rep*. 1987;60:843– 49.
93. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):839-49.
94. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18:165-73.
95. Spray C, DeBelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr*. 2001;90:400-5.
96. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):16-22.
97. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:620-8.
98. Lee JJ, Essers JB, Kugathasan S i sur. Association of linear growth impairment in pediatric Crohn's disease and a known height locus: a pilot study. *Ann Hum Genet*. 2010;74:489-97.
99. D'Mello S, Trauernicht A, Ryan A i sur. Innate dysfunction promotes linear growth failure in pediatric Crohn's disease and growth hormone resistance in murine ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:236-45.

100. Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER i sur. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55:1114-23.
101. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:601-10.
102. Soendergaard C, Young JA, Kopchick JJ. Growth Hormone Resistance-Special Focus on Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18.
103. Vortia E, Kay M, Wyllie R. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in Crohn's disease: implications for therapeutic use of human growth hormone in pediatric patients. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:545-51.
104. Akobeng AI, Clayton PE, Miller V i sur. Low serum concentrations of insulin-like growth factor-I in children with active Crohn disease: effect of enteral nutritional support and glutamine supplementation. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1422-7.
105. Sentongo TA, Stettler N, Christian A i sur. Growth after intestinal resection for Crohn's disease in children, adolescents, and young adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:265–69.
106. Evans CM, Kirk JM, Savage MO i sur. Growth after gut resection for Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 1991;66:370.
107. Bamberger S, Martinez Vinson C, Mohamed D i sur. Growth and Adult Height in Patients with Crohn's Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Antibodies. *PLoS One* 2016;11:e0163126.
108. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:424-30.
109. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL i sur. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179-207.
110. Wong SC, Kumar P, Galloway PJ i sur. A preliminary trial of the effect of recombinant human growth hormone on shortterm linear growth and glucose homeostasis in children with Crohn's disease. *Clin Endocrinol*. 2011;74:599-607.
111. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C i sur. Puberty, Fertility and Chronic Diseases. *Arch. Pediatr*. 2013, 20, 673–84.
112. Palmert, M.R.; Dunkel, L. Clinical Practice. Delayed Puberty. *N. Engl. J. Med*. 2012, 366, 443–53.

113. Hong C.Y, Park J.H, Ahn R.S, Im S.Y, Choi H.-S, Soh J, Mellon S.H i sur. Molecular Mechanism of Suppression of Testicular Steroidogenesis by Proinflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor Alpha. *Mol. Cell. Biol.* 2004, 24, 2593–604.
114. Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 12;17(12):740-54.
115. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(4):313-26.
116. Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13219-33.
117. Rettori V, Belova, N, Kamat, A, Lyson K, Gimeno M., McCann S.M. Blockade by Interleukin-1-Alpha of Nitricoxidergic Control of Luteinizing H-ormone-Releasing Hormone Release in Vivo and in Vitro. *Neuroimmunomodulation.* 1994,1,86–91.
118. Elias C.F, Purohit D. Leptin Signaling and Circuits in Puberty and Fertility. *Cell Mol Life Sci.* 2013, 70, 841–62.
119. Mantzoros C.S, Flier J.S, Rogol A.D. A Longitudinal Assessment of Hormonal and Physical Alterations during Normal Puberty in Boys. V. Rising Leptin Levels May Signal the Onset of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82, 1066–70.
120. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2009;122(7):599-604.
121. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300(2):G191-201.
122. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K i sur. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(1):42-50.
123. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):365-79.
124. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP i sur. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
125. Benchimol EI, Ward LM, Gallagher JC, Rauch F, Barrowman N, Warren J i sur. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(5):538-45.

126. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W i sur. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(5):777-86.
127. González-Álvarez MA, Lázaro-Alquézar A, Simón-Fernández MB. Global Trends in Child Obesity: Are Figures Converging. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):E9252.
128. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1988 ;95(6):1523-7.



## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Utvrditi učestalost kroničnih upalnih bolesti crijeva i karakteristike bolesnika s osvrtnom na endokrinološke manifestacije bolesti u djece i adolescenata hospitaliziranih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od 2011. do 2021.

**Ispitanici i metode:** 94 bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od 2011. do 2021. Analizirani su podaci iz medicinske dokumentacije: dob, pojavnost općih i gastrointestinalnih simptoma i ekstraintestinalnih manifestacija, pubertetski status, TV, ITM, fekalni kalprotektin,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i indeks aktivnosti bolesti.

**Rezultati:** Među bolesnicima je 60 (63,8%) dječaka i 34 (36,2%) djevojčice. Incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva u našem uzorku varira od 0 do 10,6 na 100 000 za Crohnovu bolest, za ulcerozni kolitis od 0 do 7 na 100 000 i za indeterminirani oblik od 0 do 2,3 na 100 000 djece i adolescenata. Veći udio bolesnika (88%) ima TV-SD u području od 0 do 2 SD. Među bolesnicima, 54,3% je u području odstupanja ITM-SD od  $> -2$  SD do 0 SD. Sniženu vrijednost  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ima 71% bolesnika.

**Zaključci:** Incidencija Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u periodu od 2011. do 2021. se ne razlikuje od literaturnih podataka za Hrvatsku i Južnu Europu. U naših bolesnika učestalost općih simptoma je manja, a učestalost gastrointestinalnih simptoma ista uspoređujući s literaturnim podacima. Učestalost niske TV prilikom postavljanja dijagnoze među našim bolesnicima je manja nego u literaturnim podacima. Manji je postotak bolesnika u našem uzorku koji su pretili u odnosu na literaturne podatke. Stupanje težine bolesti je u negativnoj korelaciji s TV, a u pozitivnoj korelaciji s ITM prilikom postavljanja dijagnoze. Podatci o pubertetskom statusu nisu dovoljno često zabilježeni u medicinskoj dokumentaciji što je nužno za proširenje saznanja o ovim bolestima. Među našim bolesnicima, visok udio ima deficit i/ili insuficijenciju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Kalprotektin treba još istraživati u pedijatrijskoj populaciji.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Chronic inflammatory bowel diseases diagnosed in children and adolescents treated in the clinic for children's diseases of University hospital of Split in the period from 2011 to 2021.

**Objectives:** To determine the frequency of chronic inflammatory bowel diseases and patient characteristics with reference to endocrinological manifestations of the disease in children and adolescents hospitalized in the Children's Disease Clinic of KBC Split from 2011 to 2021.

**Materials and methods:** 94 patients with chronic inflammatory bowel disease in the Children's Disease Clinic of KBC Split from 2011 to 2021. Data from medical records were analyzed: age, incidence of general and gastrointestinal symptoms and extraintestinal manifestations, puberty status, TV, BMI, fecal calprotectin, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and disease activity index.

**Results:** Among the patients, 60 (63.8%) were boys and 34 (36.2%) were girls. The incidence of chronic inflammatory bowel diseases in our sample varies from 0 to 10.6 per 100,000 for Crohn's disease, for ulcerative colitis from 0 to 7 per 100,000 and for the indeterminate form from 0 to 2.3 per 100,000 children and adolescents. The majority of patients (88%) have TV-SD in the range of 0 to 2 SD. Among patients, 54.3% are in the range of BMI-SD deviation from > -2 SD to 0 SD. 71% of patients have a reduced value of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

**Conclusions:** The incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in the Children's Disease Clinic of KBC Split in the period from 2011 to 2021 does not differ from literature data for Croatia and Southern Europe. In our patients, the frequency of general symptoms is lower, and the frequency of gastrointestinal symptoms is the same, comparing with literature data. The frequency of low TV at the time of diagnosis among our patients is lower than in literature data. There is a smaller percentage of patients in our sample who were obese compared to literature data. The severity of the disease is negatively correlated with TV and positively correlated with BMI at the time of diagnosis. Data on puberty status are not recorded often enough in the medical documentation, which is necessary for expanding knowledge about these diseases. Among our patients, a high proportion has a deficit and/or insufficiency of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Calprotectin needs to be further investigated in the pediatric population.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OPĆI PODATCI:**

Ime i prezime: Marin Mihovilović

Datum rođenja: 4. srpnja 1997.

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: hrvatsko

e-mail: [marinmihovilovic1@gmail.com](mailto:marinmihovilovic1@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

2004.-2012. Osnovna Škola Skalice, Split

2012.-2016. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2016.-2022. Medicinski fakultet u Splitu, studijski program medicina

## **STRUČNA PRAKSA**

2019. Znanstvena razmjena, School of Medicine, University of Patras, Grčka ("Molecular mechanisms associated with colorectal carcinoma")

2021. Stručna razmjena, Hospitais da Universidade de Coimbra – intezivna medicina, Portugal

## **OSTALE AKTIVNOSTI I POSTIGNUĆA**

2019.-2020. Lokalni dužnosnik za profesionalne razmjene Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska - CroMSIC Split

2019. Demonstrator na Katedri za Histologiju i embriologiju

2019.-2022. Demonstrator na Katedri za Kliničke vještine

2020.-2022. Predsjednik lokalne podružnice Split, Potpredsjednik za financije i član Izvršnog odbora Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska CroMSIC

2020.-2022. Član Studentskog zbora i Fakultetskog vijeća

2021. Rektorova nagrada za posebna postignuća

2021. August meeting 2021- IFMSA General assembly, Panama - voditelj delegacije Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska - CroMSIC Split

2022. Dekanova pohvalnica za sveukupni doprinos razvoju i promicanju ugleda Fakulteta

2022. PreEuRegMe 2022, Porto - Mental health essential on migrant mental health training