

# Demografske karakteristike bolesnika s ulceroznim kolitisom i crohnovom bolešću u odrasloj populaciji Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

---

**Rošić Despalatović, Bruna**

**Scientific master's theses / Magistarski rad**

**2013**

*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:171:110793>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**BRUNA ROŠIĆ DESPALATOVIĆ**

**DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA  
S ULCEROZNIH KOLITISOM I CROHNOVOM BOLEŠĆU U  
ODRASLOJ POPULACIJI SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE OD  
2006. - 2012. GODINE**

**MAGISTARSKI RAD**

**Split, rujan 2013. godine**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**BRUNA ROŠIĆ DESPALATOVIĆ**

**DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA  
S ULCEROZNIH KOLITISOM I CROHNOVOM BOLEŠĆU U  
ODRASLOJ POPULACIJI SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE OD  
2006. - 2012. GODINE**

**MAGISTARSKI RAD**

**Split, rujan 2013. godine**

Magistarski rad je izrađen na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Ante Tonkić, internist-gastroenterolog

Zahvaljujem osoblju Gastroenterologije Kliničkog bolničkog centra Split, koji su mi pomogli u skupljanju podataka i formiranju Registra upalnih bolesti crijeva, dr. med. Jasminki Božiković, kolegama studentima Matei Žužul, Ivani Žižić i Anti Šošiću koji su mi nesebično pomagali u prikupljanju i unošenju podataka.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji na nesebičnoj podršci.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

IIBDGC	<i>International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium</i> Međunarodni genetski konzorcij za upalne bolesti crijeva
GWAS	<i>genome-wide association study</i>
HNF- $\alpha$	citoplazmatski faktor $\alpha$ hepatocita
CDH-1	kadherin-1
LAMB-1	laminin, beta 1
ECM-1	vanstanični protein matriksa 1
PTPN2	tirosine-protein fosfataze ne-receptorni tip 2
PLA2G2E	fosfolipaza A2, group IIE
CARD	<i>caspase recruitment domain</i>
HLA	humani leukocitni antigen
IL	interleukin
BTNL2	butirofilin-nalik protein 2
IFN	interferon
NKX2-3	homeobox protein
NF-KB	nuklearni faktor kappa lakih lanaca pojačivač aktiviranih B stanica
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizirajući faktor-alfa
MAdCAM1	<i>mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1</i>
CXCL	kemokine (C-X-C motif) ligand
ECCO	<i>European Crohn`s and Colitis Organisation</i> Europska organizacija za Crohn i kolitis
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i> Američka gastroenterološka škola
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i> Britansko društvo za gastroenterologiju
NOD2	<i>nucleotid binding oligomerisation domain 2</i>
MDP	muramil dipeptid
LRR	<i>leucerin rich-repeats</i>
TLR2	<i>toll-like receptor</i>
ATG16L	autofagni-povezivajući protein 16-1 gene
TNFSF	obitelj tumor nekrotizirajućeg faktora za upalne bolesti crijeva

NO	dušikov monoksid
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
CDAI	indeks aktivnosti Crohnove bolesti

## KAZALO

1	UVOD .....	1
1.1	ULCEROZNI KOLITIS .....	2
1.1.1	Definicija.....	2
1.1.2	Epidemiologija .....	2
1.1.3	Etiologija i patogenezna .....	4
1.1.4	Klinička slika i dijagnoza .....	7
1.1.5	Terapija.....	9
1.1.6	Maligna bolest .....	10
1.2	CROHNOVA BOLEST .....	11
1.2.1	Definicija.....	11
1.2.2	Epidemiologija .....	11
1.2.3	Etiologija i patogenezna .....	14
1.2.4	Klinička slika i dijagnoza bolesti .....	17
1.2.5	Terapija.....	21
1.2.6	Maligna bolest .....	22
2	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	24
3	ISPITANICI I POSTUPCI.....	26
3.1	Ispitanici .....	27
3.2	Postupci .....	27
3.2.1	Ulazni parametri za ulcerozni kolitis.....	27
3.2.2	Ulazni parametri za Crohnovu bolest.....	27
3.2.3	Izlazni parametri za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest.....	28
3.3	Statistička raščlamba podataka .....	28
4	REZULTATI.....	29
5	RASPRAVA .....	48
6	ZAKLJUČCI.....	58



7	LITERATURA .....	62
8	SAŽETAK .....	78
9	SUMMARY .....	80
10	ŽIVOTOPIS .....	83

## **1 UVOD**

Upalne bolesti crijeva obilježene su upalnim promjenama dijelova gastrointestinalnog sustava. Dva osnovna oblika bolesti su ulcerozni kolitis i Crohnova bolest. Bolesti su nepoznatog uzroka, a neadekvatni imunološki odgovor kod genski sklonih osoba igra glavnu ulogu u patogenezi obje bolesti. Zbog nepoznatog uzroka, a s time i nemogućnosti izlječenja, terapijski postupci su usmjereni na postizanje i održavanje remisije bolesti. Bolesti su većinom doživotnog, progresivnog tijeka. Započinju u mladosti i značajno utječu na kvalitetu života smanjujući radnu sposobnost, kvalitetu intimnog života, reproduktivnu sposobnost te socijalno obilježava pojedinca.<sup>1</sup>

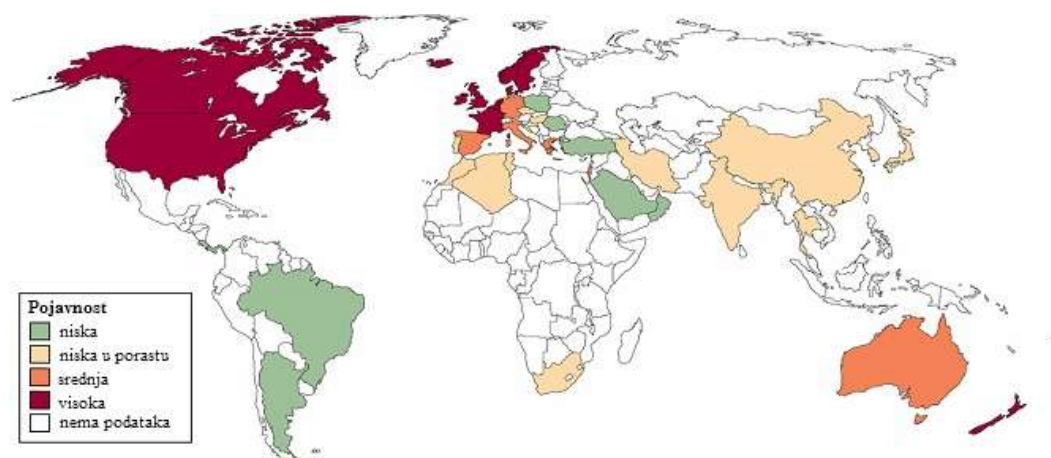
## 1.1 ULCEROZNI KOLITIS

### 1.1.1 Definicija

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest gastrointestinalnog sustava koja zahvaća mukozu i submukozu debelog crijeva. Prvi puta je opisao Samuel Wilks 1885. godine kao idiopatski kolitis kada je uočio kliničku razliku u odnosu na dizenteriju.<sup>2</sup> Godine 1909. Arthur Hirst je kliničku definiciju bolesti nadopunio nalazom sigmoidoskopije.<sup>3</sup>

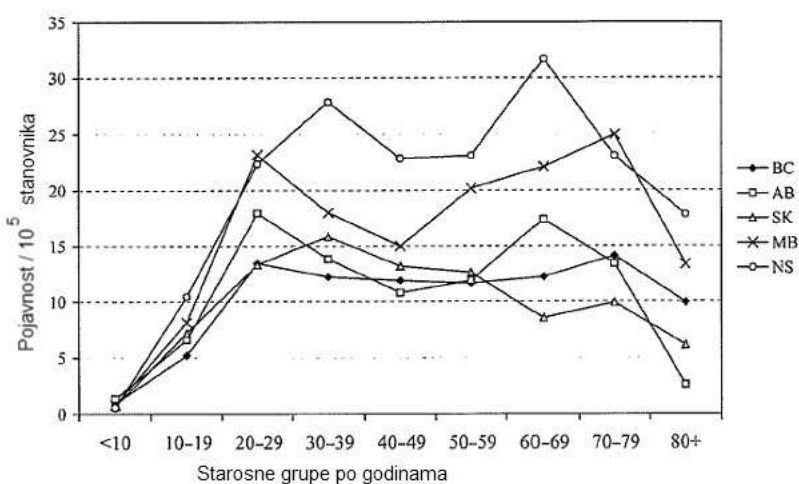
### 1.1.2 Epidemiologija

Pojavnost i zastupljenost ulceroznog kolitisa mijenja se ovisno o zemljopisnoj širini i dužini te etničkim skupinama. Neadekvatno prikupljanje podataka, različiti algoritmi u postavljanju dijagnoze i različiti sustavi zdravstvene skrbi utječu na epidemiološke podatke. Neovisno o tome jasno je da postoji sjeverno-južni gradijent bolest. Područja više pojavnosti i zastupljenosti uključuju Sjevernu Ameriku i sjevernu Europu u odnosu na južnu Europu, Aziju, Afriku i Južnu Ameriku (sl. 1).<sup>1</sup>

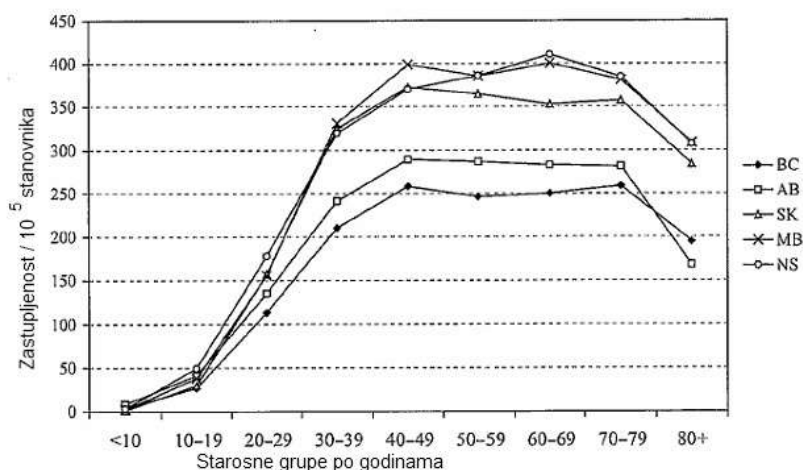


**Slika 1.** Globalna mapa upalnih bolesti crijeva: crveno pojavnost veća od  $10/10^5$  stanovnika, narančasto pojavnost  $5-10/10^5$  stanovnika.

Izvještaj Kanadskog društva za upalne bolesti crijeva ukazuje na porast pojavnosti i zastupljenosti ulceroznog kolitisa u Kanadi. To znači da se bolest danas sve češće dijagnosticira.<sup>4-7</sup> Posljednja tri desetljeća ukupni trend svjetske pojavnosti je stabilan kao i porast zastupljenosti. Razlog tome je da je pojavnost u Sjevernoj Americi, Velikoj Britaniji i sjevernoj Europi ostala ista ili je u padu, dok je u jugoistočnoj Europi u porastu.<sup>8</sup> Postoje razlike i po etničkim skupinama gdje je bolest češća npr. među Židovima.<sup>9</sup> Bolest je gotovo nepoznata među crncima u Africi, dok zadnje studije ukazuju na povećanu zastupljenost među Afroamerikancima, ali i dalje manju nego među bijelcima u Africi.<sup>10-12</sup> Bolest se najčešće dijagnosticira u 20-tim i 30-tim godinama života uz manji porast pojavnosti u 70-tim godinama (sl. 2).<sup>13</sup> Zastupljenost bolesti po godini početka bolesti tijekom godina je stabilna uz maksimum između kasnih 30-tih do kraja 70-tih godina života (sl. 3).<sup>13</sup>



**Slika 2.** Ulcerozni kolitis: pojavnost po godinama.



**Slika 3.** Ulcerozni kolitis: zastupljenost po godinama.

Unutar definirane populacije nije uočena spolna razlika. Postoji razlika u zastupljenosti bolesti između urbane i ruralne sredine 1,3:1, te je zastupljenost nešto veća među ispitanicima s višim socioekonomskim statusom, što podupire tezu da čimbenici okoliša uz viši socioekonomski standard potiču razvoj bolesti.<sup>13,14</sup>

### **1.1.3 Etiologija i patogeneza**

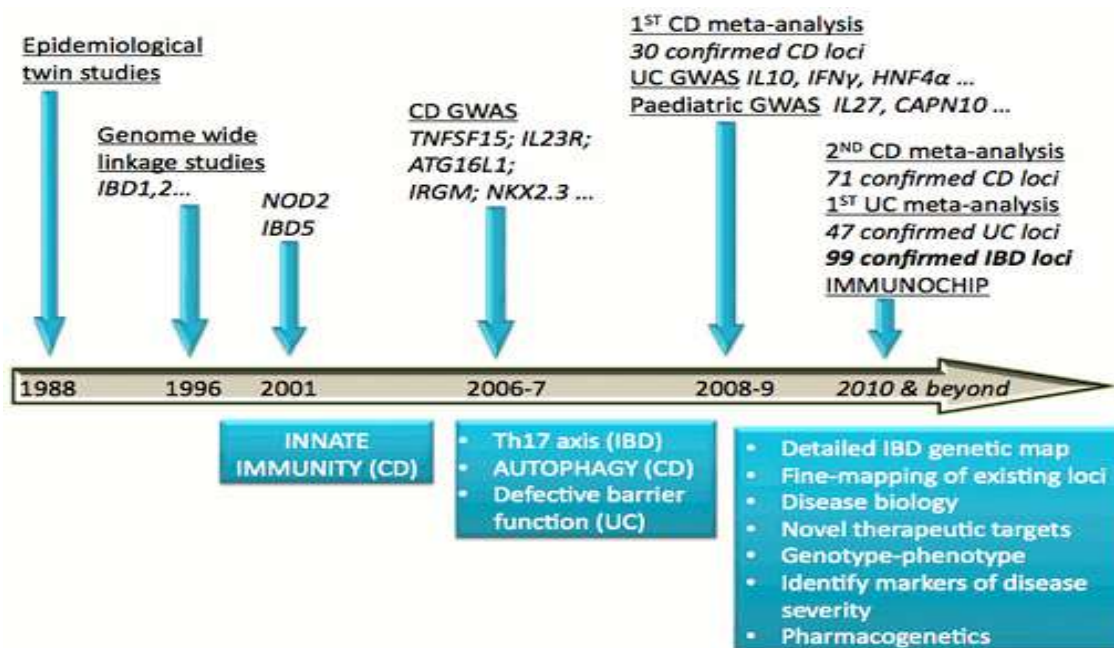
Dosadašnje studije provedene na životinjama i ljudima upućuju na važnost okolišnih čimbenika rizika. Utvrđeno je da su upravo oni okidači poremećaja regulacije imunološkog odgovora na crijevne bakterije u genski sklonih osoba.

#### **1.1.3.1 Okoliš**

Upravo slaba povezanost rizika ulceroznog kolitisa u monozigotnih blizanaca (6-14%) u odnosu na Crohnovu bolest (45-50%) upućuju da u ovoj bolesti okolišni čimbenici rizika imaju veću ulogu od genske predispozicije.<sup>15</sup> Do sada je jasno definirano nekoliko čimbenika rizika. Pušenje i apendektomija smanjuju rizik nastanka bolesti.<sup>16,17</sup> Veliki udio linolne kiseline u prehrani i n-6-polinezasićene masne kiseline u crvenom mesu, termički obrađenim uljima i margarinu povećavaju rizik nastanka bolesti, dok se alkohol i dijete s malim udjelom vlakana povezuju s povišenim rizikom od relapsa bolesti.<sup>18</sup>

#### **1.1.3.2 Genetika**

Povećana pojavnost unutar obitelji bolesnika prepoznata je već dugi niz godina. Od 10-20% bolesnika ima pozitivnu obiteljsku anamnezu.<sup>19</sup> Veći je rizik u bližih članova obitelji osobito kod onih bolesnika kod kojih je bolest počela u ranijoj životnoj dobi.<sup>20</sup> Najjači i prvi potvrđeni genski utjecaj u nastanku bolesti su studije na blizancima gdje je potvrđen peterostruko veći rizik kod jednojajčanih u odnosu na višejajčane blizance.<sup>21</sup> Tijekom godina, od prvih istraživanja na blizancima, studije koje istražuju utjecaj genetike u etiopatogenezi bolesti su značajno napredovale (sl. 4).

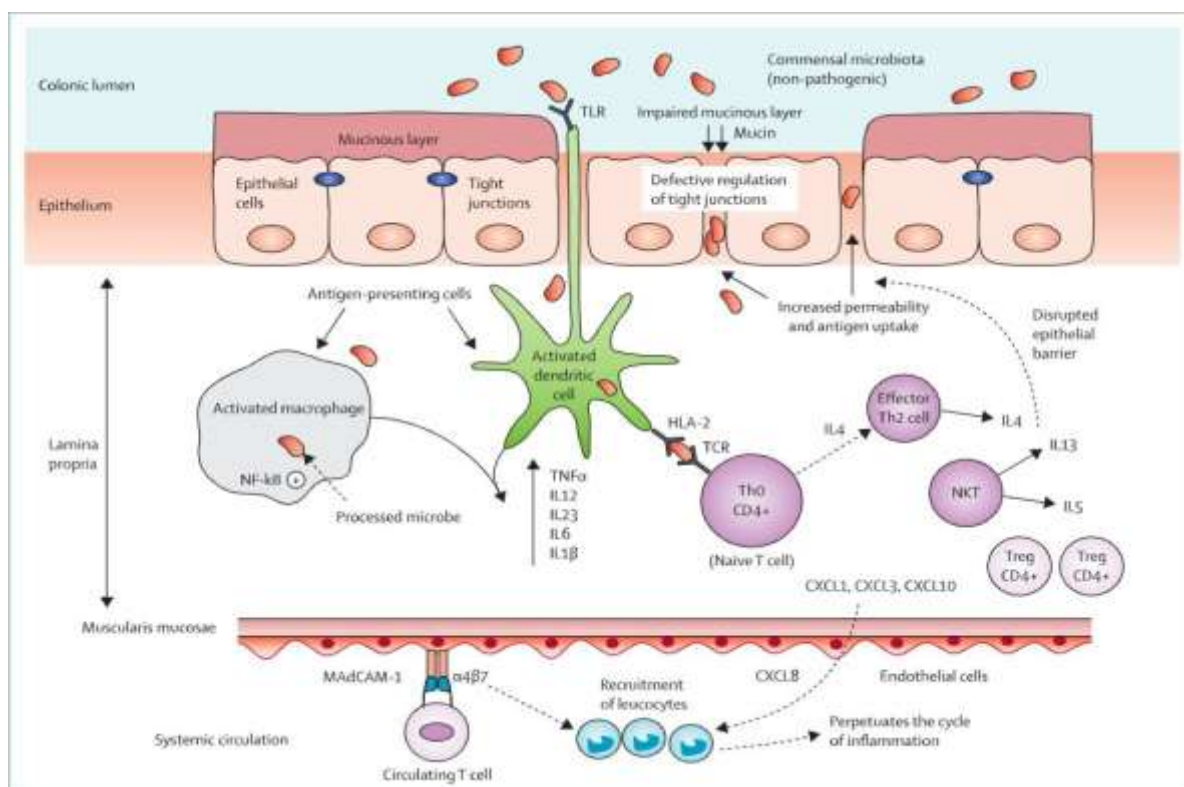


**Slika 4.** IIBDGC: povijesni razvoj.

Studije GWAS (genome-wide association study) su ukazale da u patogenezi bolesti najveću ulogu imaju geni koji su prvenstveno uključeni u održavanje integriteta crijevnog epitela (HNF- $\alpha$ , CDH-1, LAMB-1, ECM-1, PTPN2), te oni koji reguliraju funkcioniranje normalnog imunološkog odgovora (PLA2G2E, CARD9) i regulatorni mehanizam (HLA regija, IL 10, BTNL2, IFN-IL25, NKX2-3) u odgovoru retikularnog sustava na stres.<sup>22</sup> Danas više nije tehnološki zahtjevno otkriti gen odgovoran za određenu bolest. IIBDGC je pokrenuo prvu meta analizu koja obuhvaća podatke iz 163 zemlje i do sada preliminarno otkrio još 18 novih susceptibilnih gena za ulcerozni kolitis. Svaki od tih gena ima i jasnu molekularnu funkciju što otvara nove mogućnosti u razumijevanju bolesti i terapijskom djelovanju. Više od 50% susceptibilnih gena se preklapaju sa sličnim genima drugih autoimunih bolesti npr. psorijaza, ankilozantni spondilitis, šećerna bolest tip I.<sup>23</sup> Od ukupnog broja gena, 16-23% gena se nasljeđuje.<sup>24</sup> Danas je ipak jasno da u patogenezi ulceroznog kolitisa ne postoji jedan gen koji igra vodeću ulogu, već svaki susceptibilni gen igra malu ulogu u ukupnom riziku od nastanka bolesti.

### 1.1.3.3 Imunopatogeneza

Crijevna flora živi u ravnoteži s kompleksnim intraluminarnim sadržajem koji većinom sadržava različiti spektar mikrobioloških vrsta i njihovih produkata (sl. 5).<sup>25</sup>



**Slika 5.** Patofiziološki mehanizam funkcioniranja enteralne barijere.

Održavanje te ravnoteže osnovni je mehanizam čuvanja normalne fiziologije mukoze. Gubitak ravnoteže doprinosi patofiziologiji mnogih gastrointestinalnih bolesti uključujući ulcerozni kolitis. Osim apsorpcije nutrijenata epitelne stanice crijeva prenose signale. Imaju sposobnost da „osjete“ intraluminalni sadržaj kroz receptore na površini i odgovore tj. izluče receptore koji upravljaju odgovorom lamine proprije. Više od gore navedenih genskih lokusa modulira integritet te enteralne membrane stvarajući predispoziciju za bolest. Poremećaj u samoj čvrstoj vezi i mukusu, koji prekriva epitelne stanice, uzrokuje poremećenu propusnost epitela i poremećeni unos luminalnih agensa kroz enteralnu barijeru. Makrofazi i dendritične stanice prepoznaju nepatogene bakterije preko svojih receptora za prepoznavanje i mijenjaju njihov status iz tolerogeničnih u aktivirajuće. To aktivira NF-KB stanicu koja povećava sintezu proinflammatoryh citokina (IL-12, IL-23, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Nakon što prepozna antigen makrofag i dendritična stanica ga prezentira naivnoj CD4-T stanici koja nastavlja diferencijaciju u Th2 efektorsku stanicu i proizvodi IL-13 koji uzrokuje oštećenje enteralne barijere. U sistemske cirkulaciji T stanice nose integrin 24 $\beta$  koji se veže za endotelne stanice u mikrocirkulaciji kolona na MAdCAM1 molekulu. Njena ekspresija je povišena u upali što uzrokuje povećani ulazak crijevnih specifičnih T stanica u laminu propriju. Uz to, prisustvo

proinflatornih citokina CXCL1, CXCL2, CXCL10 potiče nakupljanje leukocita, te se zatvara i pojačava krug upale.<sup>25</sup>

#### 1.1.4 Klinička slika i dijagnoza

Kliničkom slikom dominiraju učestale neformirane stolice uz primjesu sluzi i krvi. Bolest ima i izvancrijevne manifestacije te ovisno o pojedinoj bolesti ovisi i klinička slika (tbl. 1).

**Tablica 1.** Izvancrijevne manifestacije ulceroznog kolitisa

Sustavi	Koštano-mišićni	Kožni	Očni	Hematološki	Hepatobilijarni
	periferna artropatija	eritema nodosum	uveitis/iritis	sideropenična anemija	
	ankilozantni spondilitis	piodermia gangrenosum	episkleritis	AIHA	steatoza
	sakoroileitis	ulceracije usne šupljine	skleritis	anemija kronične bolesti	PSC
	osteopenija	angularni stomatitis	konjuktivitis	leuko/trombocitoza	perikolangitis
	osteoporoza	aftozni stomatitis	bolest retine	leuko/trombocitopenija	kolangiokarcinom
	osteomalacija	piostomatitis		hiperkoagulabilna stanja	autoimuni hepatitis
	osteonekroza	psorijaza		trombofilija	
		Sweets-ov sindrom			

Dijagnoza bolesti se temelji na kliničkim simptomima, endoskopskim nalazima potvrđenim patohistološkim promjenama (tbl. 2).

**Tablica 2.** Dijagnoza ulceroznog kolitisa

Klinički simptomi	Endoskopski nalaz	Patohistološki nalaz
rektalno krvarenje	gubital vaskularnog uzorka	poremećaj arhitekture kripta
proljeva	eritem	kript apscesi
tenezmi	granulacije	skraćivanje kripta
urgentne stolice	erozije	infiltracija stanicama lamine proprije
bol u trbuhu	ulceracije	nedostatak mucina
temperatura	vunerabilnost sluznice	limfoidna agregacija
ekstraintestinalne manifestacije	spontana krvarenja	erozije i ulceracije

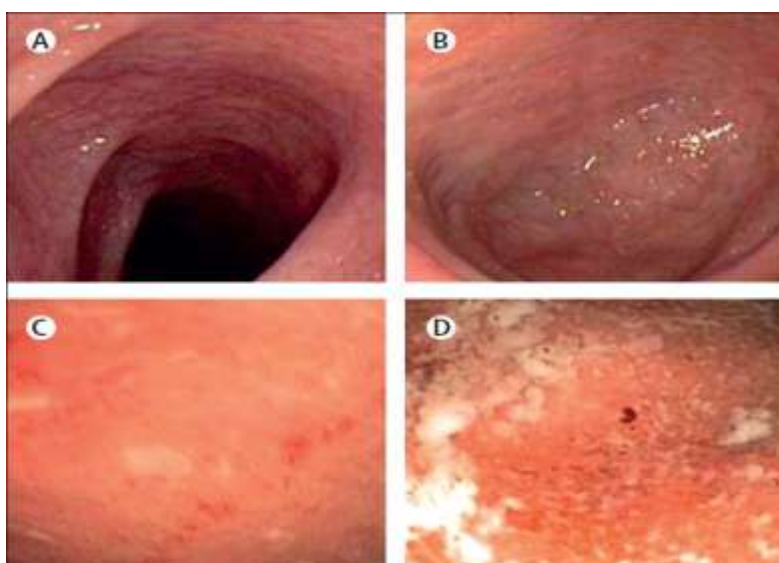
Upala počinje u rektumu, širi se proksimalno te neprekinuto zahvaća dio ili cijeli kolon. Ponekad bolesnici s proktitisom i lijevostranim kolitisom imaju aktivnost bolesti u području cekuma.<sup>26</sup> Za određivanje distribucije bolesti koristi se Montrealska klasifikacija (tbl. 3).<sup>27</sup>



**Tablica 3.** Proširenost ulceroznog kolitisa

Stadij	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	zahvaćen je samo rektum
E2	Ljevostrani kolitis	zahvaćen je kolon do lijeve fleksure
E3	Ekstenzivni kolitis	zahvaćen je kolon proksimalno od lijeve fleksure, uključuje pankolitis

Proširenost bolesti je važan podatak koji usmjerava strategiju liječenja i prognostički je pokazatelj u kratkoročnom i dugoročnom praćenju. Klinička aktivnost bolesti može biti blagog, srednjeg i teškog oblika ili bolest može biti u remisiji (sl. 6).<sup>28</sup>



**Slika 6.** Mayo endoskopski indeks aktivnosti bolesti. A: uredan nalaz, B: eritem, gubitak vaskularnog crteža, C: eritem, gubitak vaskularnog crteža, erozije, D: spontana krvarenja, ulceracije.

Odabir indeksa aktivnosti bolesti nije jednostavan. Većina kliničkih studija koristi Mayo indeks (tbl. 4).<sup>28</sup>

**Tablica 4.** Mayo index

Mayo indeks	0	1	2	3
Učestalost stolice	normalna	1-2/dnevno	3-4/dnevno	5 i više/dnevno
Rektalno krvarenje	nema	trag	očito	većinom krv
Mukoza	normalna	blaga vunerabilnost	umjerena vunerabilnost	spontano krvarenje
Opće stanje	normalno	blago poremećeno	poremećeno	teško poremećeno

ECCO, ACG, BSG preporučuju modificirane Trulove i Wats-ove kriterije za kliničko određivanje aktivnosti bolesti (tbl. 5).<sup>29</sup>



### **1.1.5.1 Blago i umjereno aktivna bolest**

U liječenju blage ili umjereno aktivne bolesti prvi lijek izbora uključuje mesalazin.<sup>33,34</sup> U slučajevima proktitisigmoiditisa koristi se topički mesalazin koji je efikasniji od topičkih kortikosteroida i oralnih mesalazina.<sup>35</sup> Proktitis ponekad zahtjeva kombinaciju topičkih i oralnih mesalazina koji u kombinaciji postižu najveći postotak remisije.<sup>36,37</sup> Probiotici nemaju učinka.<sup>38</sup> U slučaju perzistiranja simptoma treba započeti s primjenom oralnih kortikosteroida.<sup>33</sup> Više od 70% bolesnika odgovori na prvo davanje ovog lijeka, ali samo 50% njih zadrži remisiju bez kortikosteroida, te 22% bolesnika razvije bolest ovisnu o kortikosteroidima.<sup>39</sup> Takvim bolesnicima preporuča se u terapiju uvesti azatioprin, a potom infliksimab ili adalimumab kao monoterapiju ili u kombinaciji s azatioprinom.<sup>40</sup>

### **1.1.5.2 Teški oblik bolesti**

Svi bolesnici koji zadovoljavaju kriterije teškog oblika bolesti trebaju biti hospitalizirani. Infekcija *Clostridium difficile* ili CMV moraju biti isključene. Strategiju liječenja treba prilagoditi pacijentu, njegovim godinama, pridruženim bolestima i prethodnim terapijskim postupcima. Prvi lijek izbora su parenteralno primijenjeni kortikosteroidi. Ako izostane njihov učinak lijekovi izbora postaju ciklosporin ili infliksimab. Studije pokazuju da razlike u postotku postizanja remisije između ova dva lijeka nema, ali se infliksimab može nastaviti davati za održanje remisije, posebno u bolesnika koji su prethodno bili na azatioprinu.<sup>41</sup> U odnosu na infliksimab ciklosporin ima manje poluvrijeme života i s obzirom da je septički šok najčešća postoperativna komplikacija, to mu daje značajnu prednost u odabiru lijeka u odnosu na infliksimab kada postoji velika vjerojatnost urgentnog kirurškog liječenja.<sup>42</sup>

### **1.1.5.3 Održanje remisije**

Remisija bolesti definira se kao potpuno odsustvo simptoma uz endoskopski potvrđeno cijeljenje mukoze.<sup>30</sup> Odabir pravog lijeka za održavanje remisije prvenstveno ovisi o prethodnoj terapiji, proširenosti i aktivnosti bolest. Najčešće korišteni lijek za održavanje remisije je mesalazin. Kod bolesnika koji su imali teški oblik bolesti, bolest ovisnu o kortikosteroidima, česte relapse, lijek izbora je azatioprin ili antiTNF.<sup>43,44</sup>

### **1.1.6 Maligna bolest**

Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom rizik nastanka kolorektalnog karcinoma povećan je u odnosu na opću populaciju. Kumulativni rizik je 2% nakon 10 godina bolesti,

8% nakon 20 godina i 18% nakon 30 godina aktivne bolesti.<sup>45</sup> Smjernice preporučuju da svaki bolesnik nakon 8 godina bolesti uradi kolonoskopiju s multiplim biopsijama u smislu točnog određivanja aktivnosti i proširenosti bolesti. Osim dužine trajanja bolesti ima još čimbenika koji dodatno povećavaju rizik od nastanka karcinoma. To su proširenost bolesti, pozitivna obiteljska anamneza na sporadični karcinom kolona, histološki i endoskopski aktivna bolest, tubularno skraćeno crijevo, strikture, pseudopolipoza i primarni sklerozirajući kolangitis. Metoda ranog otkrivanja dispazije je kromoendoskopija.<sup>46</sup>

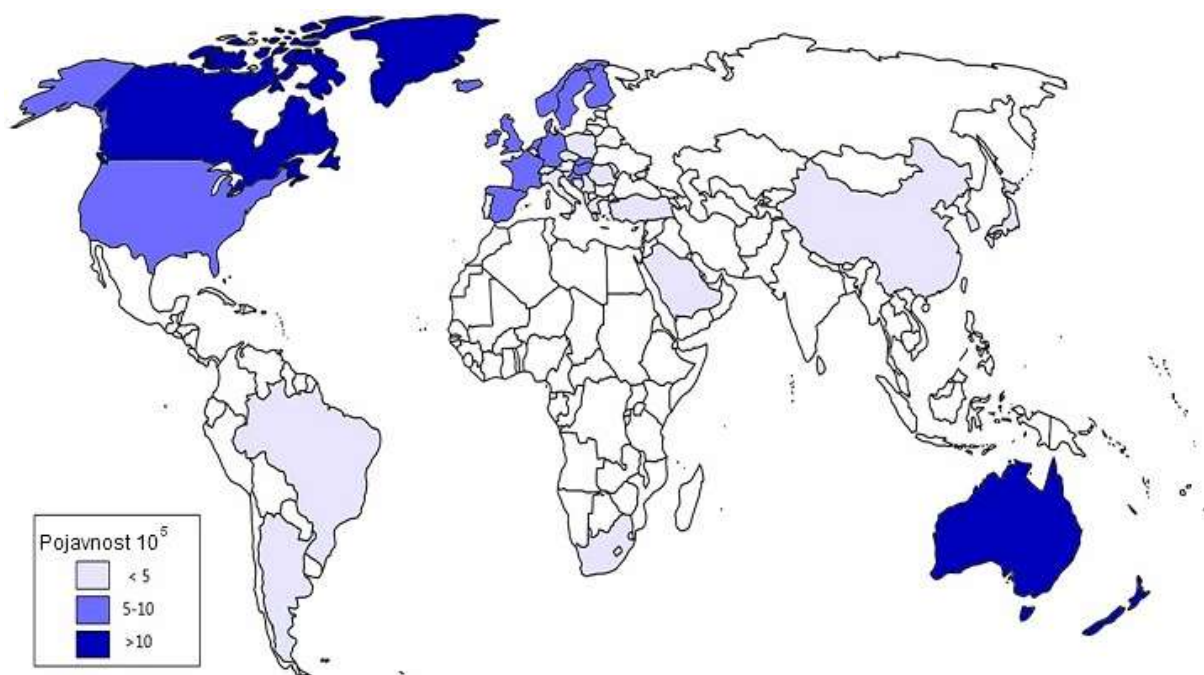
## **1.2 CROHNOVA BOLEST**

### **1.2.1 Definicija**

Crohnova bolest je doživotna progresivna bolest koja izaziva upalu bilo kojeg dijela probavnog sustava, od usta do anusa. Najčešće zahvaća distalni dio tankog crijeva i kolon. Upala se širi kroz sve slojeve stjenke od mukoze do seroze. Često je diskontinuirana, *skip* lezije. Prve opise bolesti nalazimo u literaturi prije dvjesto godina (Morgani 1761. godine).<sup>47</sup> Tek nakon otkrića mikobakterijuma tuberkuloze 1882. godine više autora opisuje bolest crijeva sličnu tuberkulozi uz odsustvo mikobakterijuma.<sup>48</sup> Godine 1932. Crohn i njegove kolege Ginzburg i Oppenheimer opisuju terminalni ileitis kao zaseban entitet.<sup>49</sup> S vremenom, pojam terminalni ileitis više nije mogao obuhvatiti sve oblike kliničke slike, pa se dogovorno po alfabetskom redu autora naziv promijenio u Crohnovu bolest.<sup>50</sup>

### **1.2.2 Epidemiologija**

Kao i kod ulceroznog kolitisa nedostatak registra bolesti i jasnih dijagnostičkih kriterija ograničava vjerodostojnost epidemioloških podataka. Najveća pojavnost i zastupljenost bolesti je u Kanadi, Australiji i Novom Zelandu (sl. 8).<sup>51</sup> U tim zemljama pojavnost je  $16,5/10^5$ , a zastupljenost se kreće od 155 do  $338/10^5$  stanovnika (tbl. 6).<sup>14</sup> Ove zemlje dijele moguće slične čimbenike rizika, kao i sličan genetski profil, što bi moglo objasniti ovako visoku zastupljenost bolesti.<sup>52</sup>



**Slika 8.** Globalna mapa pojavnosti Crohnove bolesti.

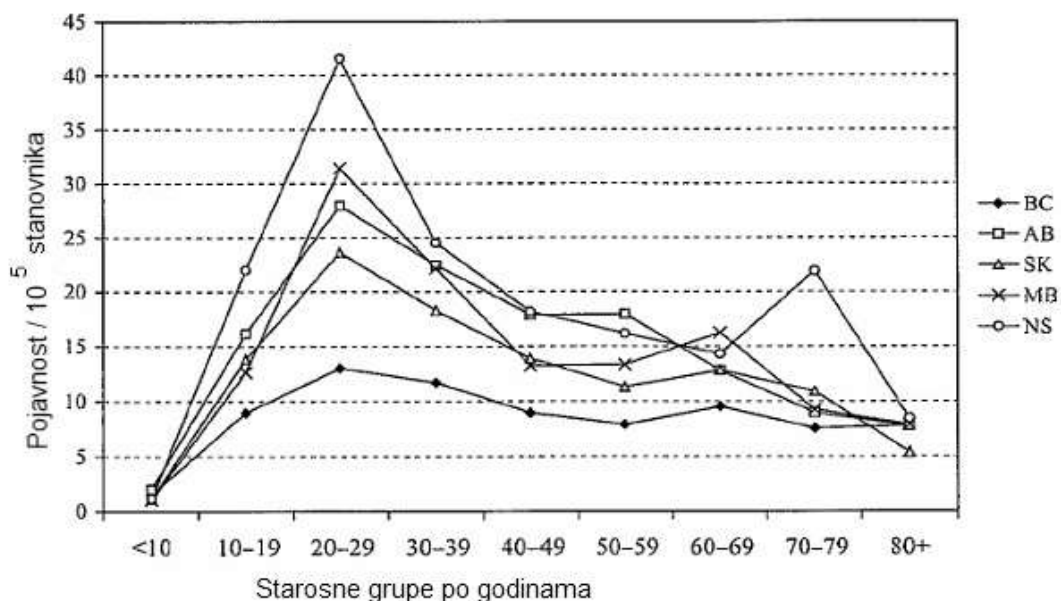
Područja sjeverozapadne Europe su područja visoke pojavnosti bolesti, ali stabilno visoke zastupljenosti (sl. 8).<sup>14</sup> Pojavnost je 1,6-11,6/10<sup>5</sup> stanovnika uz zastupljenost 27- 48/10<sup>5</sup> stanovnika (tbl. 6).<sup>14</sup>

**Tablica 6.** Međunarodna komparacija, Crohnova bolest.

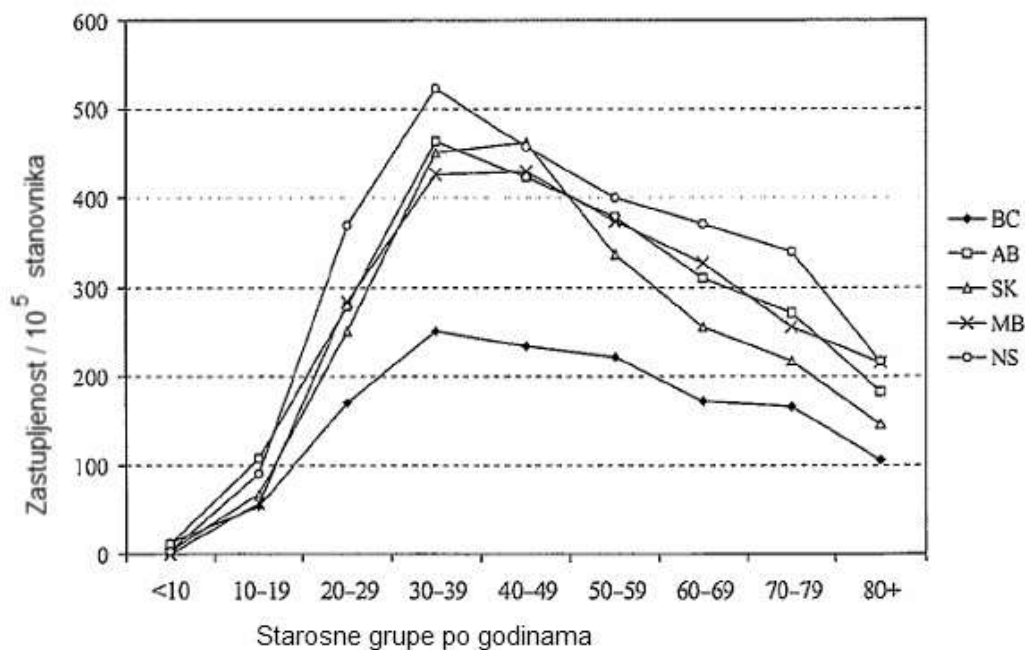
Lokacija	Incidencija / 10 <sup>5</sup>	Prevalencija / 10 <sup>5</sup>
<b>Starije studije</b>		
Europa	1.6 – 11.6	27 – 48
Sjeverna Europa	7,0	do 243
Južna Europa	3,9	nema izvještaja
Južna područja	<1,0-4,2	nema izvještaja
<b>Novije studije</b>		
Minesota	8,8	214
SAD	nema izvještaja	238
Novi Zeland	7,6	145
Kanada	12,9	267

Europska kolaboracijska studija za upalne bolesti crijeva ukazuje da su razlike u pojavnosti unutar Europe znatno manje od onoga što se očekivalo.<sup>53</sup> To je posljedica rastuće pojavnosti u jugoistočnoj Europi.<sup>54</sup> Posebno je povećana pojavnost u tzv. zemljama tranzicije, što indirektno povezuje stil življenja s pojavom bolesti.<sup>55,56</sup> Zadnjih dvadesetak godina u zemljama tranzicije prvo je zabilježen porast pojavnosti ulceroznog kolitisa, a potom, nakon

određene vremenske zadržke i porast pojavnosti Crohnove bolesti.<sup>57</sup> Iako je Europska pojavnost u sjeverozapadnim zemljama stabilna, u tim zemljama postoji porast zastupljenosti bolesti. To je prvenstveno posljedica rastuće pojavnosti u pedijatrijskoj populaciji.<sup>58</sup> U sjevernoj Francuskoj od 1988. do 2007. godine u populaciji od desete do devetnaeste godine pojavnost Crohnove bolesti je narasla za 71%.<sup>59</sup> Podatci migracijskih studija pokazuju da upravo djeca, modernizacijom društva, imaju povećani rizik nastanka bolesti, dok njihovi roditelji zadržavaju isti, stari obrazac rizika nastanka bolesti. To pokazuje da čimbenici rizika imaju najveći utjecaj u djetinjstvu.<sup>60</sup> Bolest je iznimno rijetka u Južnoj Americi i Africi, isključujući Južnu Afriku gdje se prvenstveno pojavljuje unutar bijele populacije.<sup>61</sup> Osim globalnih zemljopisnih razlika uočen je sjeverno-južni gradijent unutar pojedinih zemalja npr. u Španjolskoj i Portugalu,<sup>53</sup> Norveškoj,<sup>62</sup> Francuskoj,<sup>63</sup> te zapadno-istočni u Kanadi.<sup>14</sup> Studije su pokazale da ne postoji značajna razlika u zastupljenosti između urbane i ruralne sredine, no postoji razlika između žena i muškarca u omjeru 1,3:1.<sup>13</sup> Bolest se najčešće dijagnosticira u 20-tim godinama (sl. 9).<sup>14</sup> Zastupljenost je najveća u 20-tim i 30-tim godinama, a tijekom godina opada (sl. 10).<sup>14</sup>



**Slika 9.** Crohnova bolest: pojavnost po godinama.



**Slika 10.** Crohnova bolest: zastupljenost po godinama.

### 1.2.3 Etiologija i patogeneza

Mnogo je teorija nastanka Crohnove bolesti. Dosadašnja istraživanja povezuju gensku susceptibilnost, faktore okoliša, koji uključuju mikroorganizme, i gubitak balansa normalne flore crijeva. Bez obzira na faktore okoliša koji mogu biti okidači bolesti, postoje jasni dokazi da genska predispozicija nosi vodeću ulogu u nastanku bolesti, gotovo 50%.<sup>64</sup>

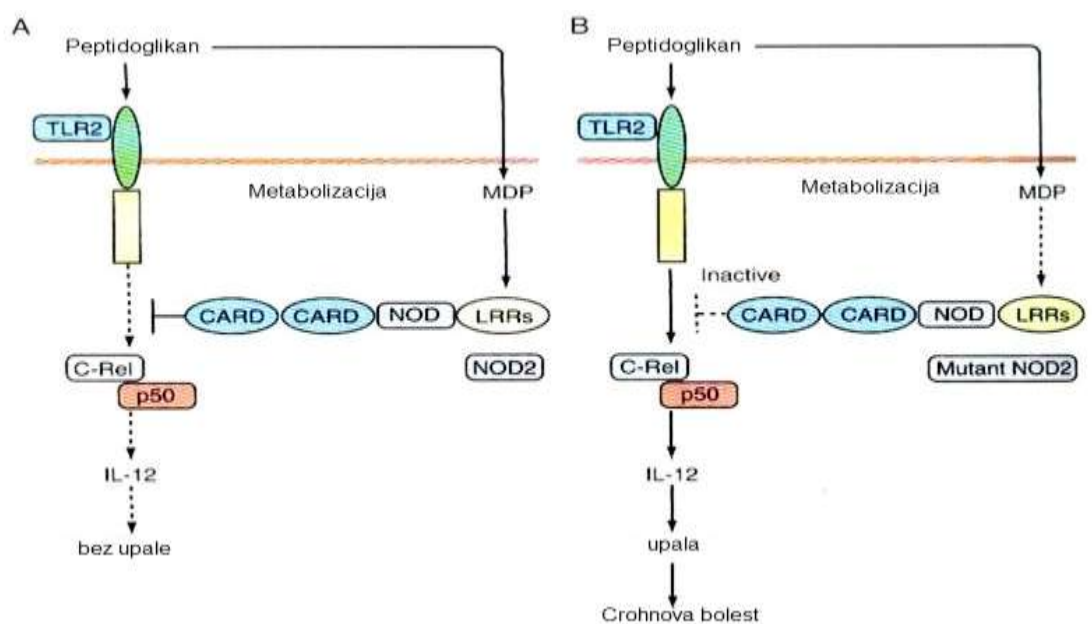
#### 1.2.3.1 Okoliš

Postoje mnogi čimbenici rizika okoline koji se istražuju u patogenezi ove bolesti. Pušenje je jedan od rizika koji je jasno povezan s nastankom bolesti.<sup>65</sup> Nastavak pušenja tijekom bolesti povezan je s većim rizikom relapsa bolesti, a nakon kirurškog zahvata povećanom potrebom za uvođenjem imunomodulatora u liječenju.<sup>66,67</sup> Rizik pušenja je značajniji kod žena,<sup>67,68</sup> te kod onih kod kojih je bolest lokalizirana u terminalnom ileumu.<sup>69</sup> Osim mikrobiota sadržaj prehrambenih proizvoda je jedan od mogućih antigena u crijevima koji mijenjaju crijevni medij i utječu na upalu. Za navedeno do sada nema jasnog dokaza. Mogući mehanizam uključuje direktni učinak antigena, alteraciju genske ekspresije, moduliranje upalnih medijatora, mijenjanje sastava crijevne flore i utjecaj na propusnost crijevne barijere. U nedavnim studijama prehrana bogata omega-6 masnim kiselinama, crvenim mesom, te rafiniranim šećerom povezuje se s povećanim rizikom nastanka bolesti.

Unos povrća i voća taj rizik smanjuje.<sup>70</sup> Još uvijek nema jasnih potvrda ovim teorijama, stoga je na prospektivnim studijama da to potvrde. Kao mogući okidači u patogenezi bolesti navode se: NSAR, infekcija *Clostridium difficile*, dojenje, debljina, cijepljenje (poliomijelitis, pertusis), oralni kontraceptivi, apendektomija i stres.<sup>71-81</sup>

### 1.2.3.2 Genetika

Studije na jednojajčanim i višejajčanim blizancima pokazale su da genetska predispozicija ima značajniju ulogu kod Crohnove bolesti nego kod ulceroznog kolitisa. Postotak suglasnosti za Crohnovu bolest kod jednojajčanih blizanaca je 67%, naspram 13-20% za ulcerozni kolitis.<sup>82-84</sup> Studija GWAS pokazuje nekoliko genetskih varijanti povezanih s Crohnovom bolešću. Najznačajnije otkriće dviju paralelnih studija je prisustvo IBD1 lokusa na kromosomu 16 samo kod Crohnove bolesti. Taj lokus je identificiran kao NOD2 ili još poznat kao CARD15 gen.<sup>85,86</sup> Osim s nastankom bolesti gen je povezan s ileocekalnom lokalizacijom bolesti, ranim početkom bolesti i strikturirajućim fenotipom bolesti.<sup>87</sup> Produkt NOD2/CARD15 je citosolni protein koji je intracelularni senzor za bakterije. Taj raspadni produkt kojeg prepoznaje je dio bakterijskog peptidoglikana tzv. MDP.<sup>88</sup> NOD2/CARD15 prvenstveno se nalazi u dendritičnim stanicama, makrofagima i Panetovim stanicama crijeva, pluća i epitelnim stanicama sluznice usta.<sup>89</sup> U europskoj i američkoj populaciji tip mutacije gena utječe na LRR domenu gena gdje takav mutant ne može blokirati TLR2 (sl. 11).<sup>90</sup>



Slika 11. Model aktivnosti NOD2 (Wetanoble i sur.).



NOD2 normalno odgovara na MDP te limitira TLR2 signal i preko aktivacije NF $\kappa$ B modulira produkciju interleukina i utječe na imunološki odgovor. U Crohnovoj bolesti NOD2 ne može odgovoriti na MDP, što dovodi do jakog podražaja TLR2 koji preko NF $\kappa$ B stvara IL 12 i dovodi do upale.<sup>90</sup> Uz to, ekspresija NOD2/CARD15 gena potiče stvaranje  $\beta$ -defensina u Panetovim stanicama, što je direktni antibakterijski protein. To je inaktivirano u Crohnovoj bolesti. Postoje i druge mutacije gena ATG16L, TNFSF15, IBD5, IL23R koji se povezuju s rizikom nastanka Crohnove bolesti. Zastupljenost tih mutacija u populaciji nije toliko značajna kao mutacija NOD2/CARD15 (tbl. 7).<sup>91</sup>

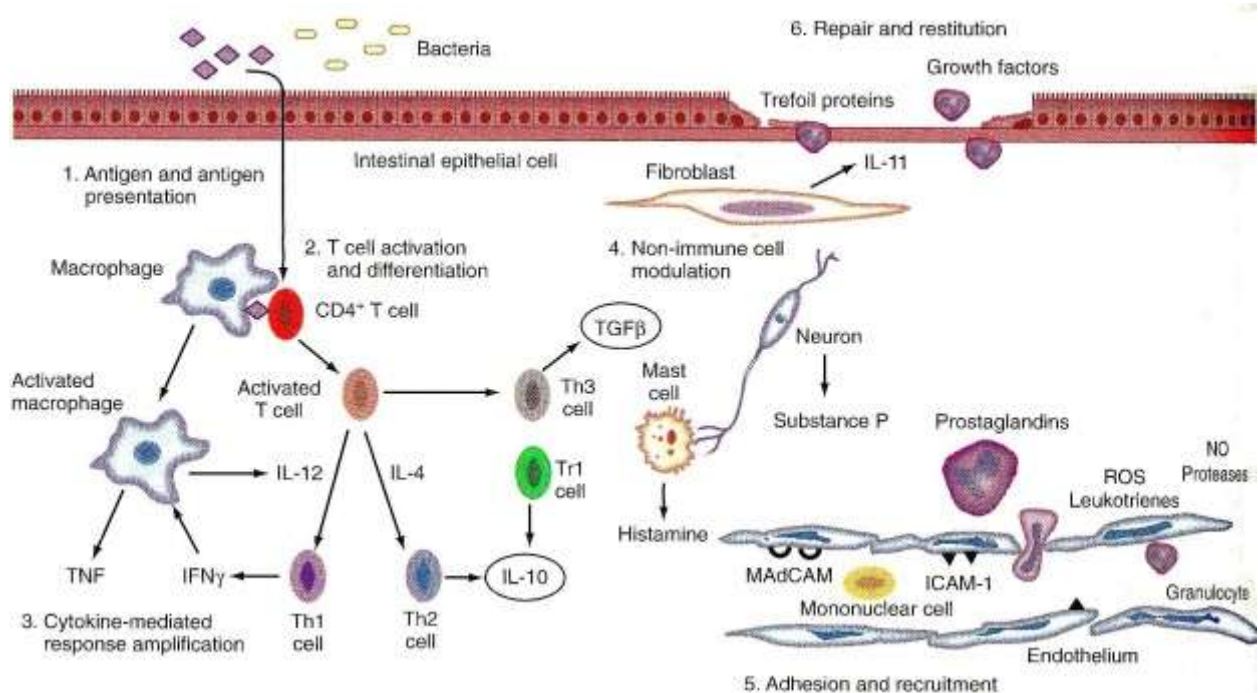
**Tablica 7.** Genski polimorfizam i njegov značaj u Crohnovoj bolesti

Gene	Polimorfizam	Značajna povezanost
ATG16L	rs2241880	Povezano s lokalizacijom bolesti u terminalnom ileumu bez zahvaćanja kolona
	Thr300Ala	Visoko povezan s Crohnovom bolesću
NOD2/CARD15	rs2066844, rs2066845, 3020insC, 1007fs	Neovisno povezan s Crohnovom bolesću
IBD5	SLC22A4 (OCTN1), SLC22A5 (OCTN2)	Neovisno povezan s Crohnovom bolesću
CTLA4	rs3087243, rs11571302, rs11571297,	Povezano s upalnim bolestima crijeva; ali ne sigurno s Crohnovom bolesti
	rs7565213	
TNFSF15	80 000 SNPs testiran, sadržava 7 SNPs	Visoko povezan s Crohnovom bolesti kod Japanaca i Židova, ne kod Evropljana
	unutar 280 kb regije na kromosomu 9q32	Visoko povezan s zaštitnim učinkom od Crohnove bolesti
IL23R	rs11209026	
	rs1004819	Visoko povezan s Crohnovom bolesću

### 1.2.3.3 Imunopatogeneza

Tijekom vremena patoimunološki mehanizam se mijenja te značajno utječe na terapijski odgovor i time zahtjeva promjenu strategije liječenja. Okidač patogenetskog niza je antigen, vjerojatno bakterija u lumenu crijeva. Antigen-prezentirajuće stanice, uključujući makrofage, prerade antigen i prikažu ga pomoćnikom (Th) limfocitu te dovode do njegove aktivacije i diferencijacije. Pomoćnički limfociti se dijele na Th1, Th2, Th3, Th17 i Tr1 stanice. Limfociti Th1 i Th2 proizvode citokin IL-10. On utječe na TGF $\beta$  (*transforming growth factor*) i Th3 te modulira upalu. T-stanica izlučuje IL-4 koji potiče diferencijacije u Th2. Aktivirani makrofag izlučuje IL-12 i omogućava diferencijaciju T-stanice u Th1 i Th17. Makrofag se dodatno stimulira interferonom (IFN)- $\gamma$  kojeg proizvodi Th1 što zatvara krug daljnjeg lučenja IL-1-2 i TNF- $\alpha$  te drugih proupalnih citokina. Neimunološke stanice također moduliraju imunološki odgovor. Fibroblasti stvaraju IL-11 dok neuroni reguliraju otpuštanje

histamina iz mastocita i izlučuju supstancu P, koja uz histamin, povećava vaskularnu propusnost. Ekspresijom integrina na leukocitima i adhezijskih molekula na endotelnim stanicama nakupljaju se granulociti i makrofagi u lamini proprii. Jednom prisutni otpuštaju proinflatorne tvari (prostaglandine, leukotriene, proteaze, dušik-oksidi, slobodne radikale kisika). Protuteža ovoj destrukciji su druge supstance koje potiču epitelizaciju. To su IL-1, teofilin peptidaze, faktori rasta kao što su epitelni faktor rasta i keratocitni faktor rasta (sl. 12).<sup>92</sup>



**Slika 12.** Patogeneza Crohnove bolesti.

### 1.2.4 Klinička slika i dijagnoza bolesti

Klinička slika prvenstveno ovisi o lokalizaciji, aktivnosti i fenotipu bolesti. Najčešći simptomi bolesti su bol u trbuhu, proljevi, krvarenje, fistule i izvancrijevni simptomi (tbl. 8).<sup>93</sup>

**Tablica 8.** Simptomi Crohnove bolesti

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

Montrealskom klasifikacijom bolesti obuhvaćaju se sva tri kriterija koje određuju kliničku sliku (tbl. 9).<sup>93</sup> Aktivnost bolesti se definira klinički i endoskopski. U procjeni aktivnosti bolesti koriste se Crohn`s Disease Activity Index (tbl. 10).<sup>94</sup> Drugi markeri aktivnosti su sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, broj trombocita, laktoferin i kalprotektin u stolici. Ovi markeri su vjerodostojni i u procjeni terapijskog učinka.<sup>95-97</sup>

**Tablica 9.** Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

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

**Tablica 10.** Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI)

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

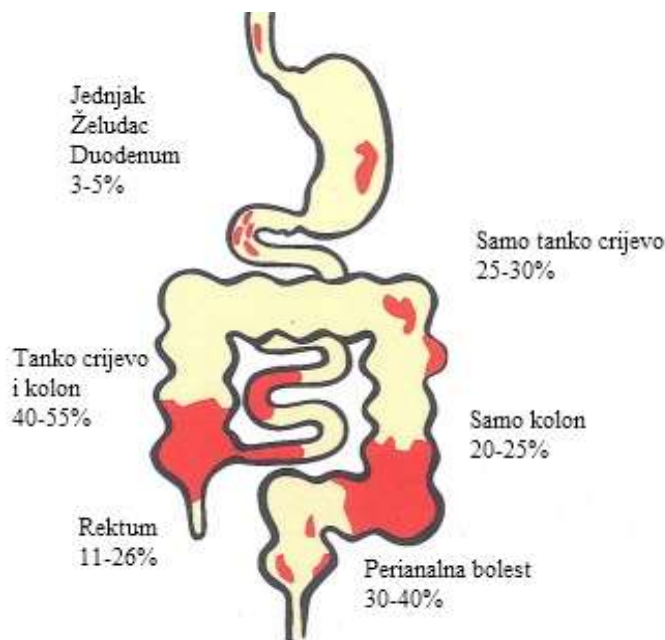
Endoskopska reevaluacija nije neophodna kod svake egzacerbacije bolesti. Ona je potrebna ako postoji nesrazmjer između markera upale i simptoma ili ako treba revidirati lokalizaciju bolesti.

Europsko društvo za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest predlaže još jednu jednostavnu kliničku podjelu po aktivnosti bolesti koja omogućava brzu procjenu aktivnosti i usmjeravanje terapijskog postupka (tbl. 11).<sup>98</sup>

**Tablica 11.** Klasifikacija aktivnosti Crohnove bolesti ECCO 2010

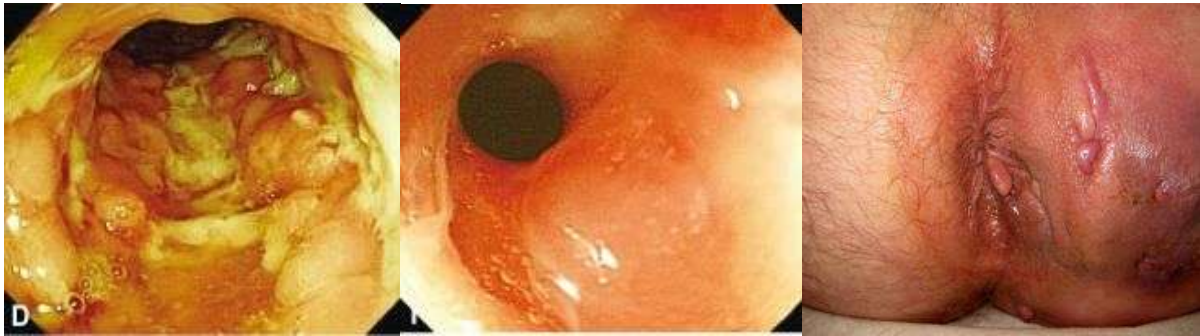
<b>Blagi</b>	<b>Umjereni</b>	<b>Teški</b>
CDAI od 150 do 220	CDAI od 220 do 450	CDAI iznad 450
<10% gubitak tj. težine	povremeno povraćanje ili	kaheksija BMI<18
nema znakova opstrukcije	>10% gubitak tj. težine	opstrukcija, apsces
nema povišene tj. temperature	terapija blagog oblika nije učinkovita	intenzivni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

Bolest je po lokalizaciji segmentalna, diskontinuirana i najčešće zahvaća ileokolon (sl. 13).<sup>99</sup>



**Slika 13.** Lokalizacija Crohnove bolesti.

Prema prirodnom tijeku bolest može biti inflamirajuća, strikturirajuća i penetrirajuća (sl. 14).<sup>99</sup>



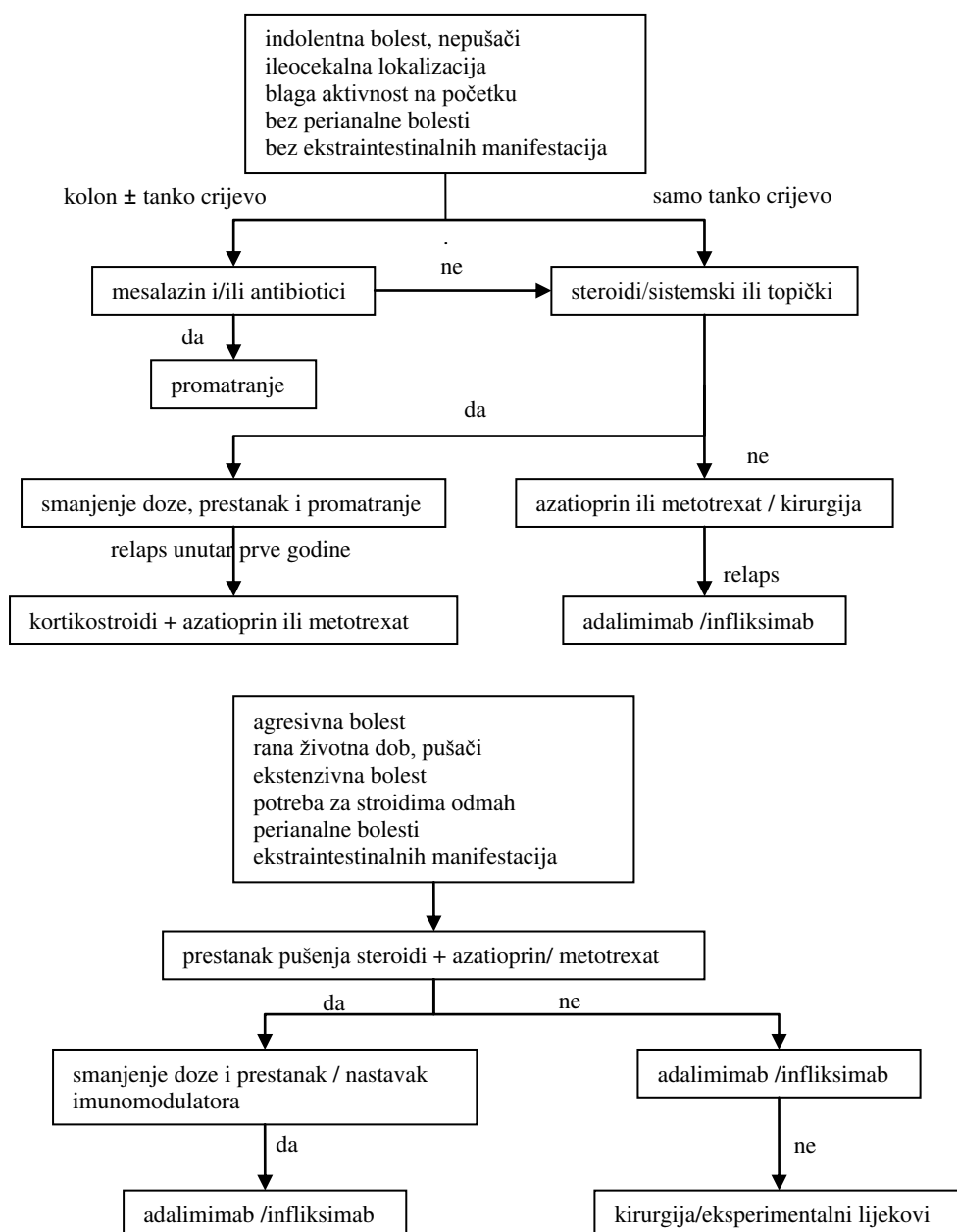
**Slika 14.** *Inflamirajući, strikturirajući i fistulirajući oblik Crohnove bolesti.*

Ekstraintestinalne manifestacije bolesti iste su kao i kod ulceroznog kolitisa (tbl. 1). One još obuhvaćaju nedostatak vitamina A, B12, C, D, E, K, nedostatak minerala (Fe, Mg, Zn, Ca), te bubrežne kamence. U dijagnostici bolesti uz endoskopiju značajno mjesto imaju MR, MSCT, endoskopska kapsula.

## **1.2.5 Terapija**

### **1.2.5.1 Aktivna bolest**

Ispravan terapijski pristup uzima u obzir aktivnost, lokalizaciju i fenotip bolesti, te pojavu izvancrijevnih manifestacija. Uključuje ravnotežu između potencijalnog učinka lijeka i neželjenih pojava te odgovora na prethodne terapijske postupke (sl. 15).<sup>100</sup> Cilj terapije je uvođenje i održavanje remisija bolesti. Unutar prve godine dana od postizanja remisije bilo medikamentozno ili kirurški, 40-70% bolesnika ima relaps bolesti.<sup>101,102</sup> Kirurško liječenje je integrirano u medikamentozni pristup liječenja Crohnove bolesti. Prvenstveno obuhvaća liječenje striktura bez upalne komponente, akutne opstrukcije, apscesa koji nisu dostupni drenaži.



**Slika 15.** Algoritam liječenja Crohnove bolesti.

### 1.2.5.2 Remisija bolesti

Remisijom bolesti se smatra odsustvo simptoma bolesti ili CDAI < 150. Lijekovi izbora u održavanju remisije su azatioprin/merkaptopurin te metotrexat.<sup>103-105</sup>

### 1.2.6 Maligna bolest

Rizik nastanka maligne bolesti ovisi o lokalizaciji bolesti. Ako je zahvaćen kolon u cijelosti, rizik je isti kao i kod ulceroznog kolitisa.<sup>106</sup> Nastanak adenocarcinoma tankog crijeva je rijedak koliko i sama bolest, a veza između Crohnove bolesti, NHL i Hodgkinovog

limfoma još uvijek nije dokazana.<sup>107,108</sup> Nastanak skvamoznog karcinoma može se povezati s kroničnim kožnim fistulama.<sup>108</sup>



## **2 CILJ ISTRAŽIVANJA**

- 1) Odrediti pojavnost i zastupljenost upalnih bolesti crijeva u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.
- 2) Uočiti trend promjene pojavnosti upalnih bolesti crijeva u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.
- 3) Odrediti omjer pojavnosti upalnih bolesti crijeva između spolovima u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.
- 4) Uočiti trend promjene zastupljenosti upalnih bolesti crijeva u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine ovisno o spolu.
- 5) Odrediti trend promjene zastupljenosti upalnih bolesti crijeva između različitih geografskih područja u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.
- 6) Uočiti trend promjene zastupljenosti upalnih bolesti crijeva u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine ovisno o stupnju obrazovanja.
- 7) Odrediti omjer dobi početka upalnih bolesti crijeva između različitih dobnih skupina u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.
- 8) Uočiti trend promjene dobi početka upalnih bolesti crijeva u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.
- 9) Odrediti aktivnost bolesti kod novootkrivenih bolesnika s upalnom bolesti crijeva u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.
- 10) Uočiti trend promjene aktivnosti bolesti upalnih bolesti crijeva u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.

### **3 ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1 Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 553 bolesnika iz Registra za upalne bolesti crijeva Kliničkog Odjela za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Split. Protokolom rada Odjela podatke u registar upisuje i prati samo licencirani gastroenterolog. Svi bolesnici uključeni u istraživanje su stariji od 18 godina s potvrđenom dijagnozom ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti po jasno navedenim kriterijima ECCO-a.<sup>109,110</sup> Istraživanje je provedeno sukladno načelima Helsinške deklaracije. S obzirom da je provedeno ispitivanje presječno retrospektivno epidemiološko istraživanje, Etičko povjerenstvo nije zahtijevalo informirani pristanak bolesnika.

### **3.2 Postupci**

Dijagnoza ulceroznog kolitisa postavlja se na temelju kriterija Europske Crohn i kolitis organizacije (ECCO) iz 2008. godine.<sup>109</sup> Bolesnici imaju najmanje tri pozitivna kriterija za dijagnozu. Lokalizacija i aktivnost bolesti utvrđena je po Montrealskoj klasifikaciji iz 2006. godine te Trulovim i Wats-ovim kriterijima preporučenim od strane ECCO-a.<sup>111</sup> Za dijagnozu Crohnove bolesti bolesnici imaju dva od četiri dijagnostička kriterija po ECCO smjernicama iz 2010. godine.<sup>110</sup> Za klasifikaciju lokalizacije bolesti koristi se Montrealska klasifikacija za Crohnovu bolest iz 2006. godine,<sup>111</sup> a za aktivnost Crohnove bolesti koriste se ECCO preporuke iz 2010. godine.<sup>110</sup>

#### **3.2.1 Ulazni parametri za ulcerozni kolitis**

1) dob (godine), 2) spol (muško/žensko), 3) mjesto boravka (grad/otoci/prigradska naselja/zagora), 4) stručna sprema (niža/srednja/viša/visoka), 5) obiteljska anamneza uža i šira (ulcerozni kolitis/Crohnova bolest/karcinom kolona), 6) pušenje (da/ne), 7) dob početka bolesti (godine), 8) proširenost bolesti u novootkrivenih bolesnika (rektum/lijevi kolon/cijeli kolon), 9) aktivnost bolesti u novootkrivenih bolesnika (blagi/umjereni/teški), 10) dijagnostički postupci (totalna kolonoskopija, ileoskopija, PHD potvrda), 11) medikamentozno liječenje (kortikosteroidi, imunosupresivi, anti-TNF), 12) operativno liječenje (da/ne).

#### **3.2.2 Ulazni parametri za Crohnovu bolest**

1) dob (godine), 2) spol (muško/žensko), 3) mjesto boravka (grad/otoci/prigradska naselja/zagora), 4) stručna sprema (niža/srednja/viša/visoka), 5) obiteljska anamneza uža i šira (ulcerozni kolitis/Crohnova bolest/karcinom kolona), 6) pušenje (da/ne), 7) dob početka bolesti (godine), 8) lokalizacija bolesti u novootkrivenih bolesnika (tanko

crijevo/ileokolon/debelo crijevo), 9) aktivnost bolesti u novootkrivenih bolesnika (blagi/umjereni/teški),

10) prirodni tijek bolesti (upalni/strikturirajući/fistule/perianalna bolest), 11) dijagnostički postupci (totalna kolonoskopija, ileoskopija, PHD potvrda), 12) medikamentozno liječenje (kortikosteroidi, imunosupresivi, anti-TNF), 13) operativno liječenje (da/ne).

### **3.2.3 Izlazni parametri za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest**

1) vremenski obrazac broja novooboljelih bolesnika za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, 2) vremenski obrazac ukupnog broja bolesnika za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, 3) vremenski obrazac promjena po spolu bolesnika za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, 4) vremenski obrazac mjesta boravka bolesnika za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, 5) vremenski obrazac razine obrazovanja bolesnika za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, 6) vremenski obrazac dobnih skupinama početka bolesti bolesnika za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, 7) vremenski obrazac aktivnosti bolesti kod novootkrivenih bolesnika za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, 8) izloženost faktorima rizika, 9) broj hospitalizacija, 10) dijagnostički i terapijski postupci

### **3.3 Statistička raščlamba podataka**

Prikupljeni podatci o ispitanicima uneseni su u Microsoft Excel program za Windows. Obrada podataka napravljena je u statističkom paketu MedCalc verzija 11.3.0.0. za Windows 2000/XP MedCalc Software bvba (<http://www.medcalc.be>). U obradi podataka koristili smo  $\chi^2$  test, Spearman koeficijent korelacije  $\rho$ , izračunavali smo pojavnost i zastupljenost bolesti s odgovarajućim 95% CI. Rezultate smo prikazivali tablično i grafički te ih interpretirali na razini značajnosti  $P < 0,05$ .

## **4    REZULTATI**

Tijekom sedmogodišnjeg vremenskog razdoblja od 2006. - 2012. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji registrirano je 553 bolesnika s upalnom bolesti crijeva. Od toga 378 (68,4%) bolesnika s ulceroznim kolitisom i 175 (31,6%) bolesnika s Crohnovom bolešću. Splitsko-dalmatinska županija smještena je u središnjem dijelu južne Hrvatske, a prostire se sjeverno od grada Vrlike do najudaljenijeg hrvatskog otoka Palagruže na jugu, na zapadu od općine Marina do grada Vrgorca, odnosno općine Gradac na istoku, a obuhvaća Zagorsko zaobalje (zagora), Priobalje (prigrad) te naseljene otoke Brač, Hvar, Šoltu, Vis, Drvenik Veli, Drvenik Mali i Čiovo i grad Split kao najveće administrativno središte.<sup>112</sup>

U tbl. 12. prikazani su demografski podaci bolesnika u odnosu na vrstu bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine.

**Tablica 12.** Prikaz medijana dobi bolesnika, dobi početka bolesti i broja (%) bolesnika prema kvalitativnim varijablama u odnosu na vrstu bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

		Vrsta bolesti	
		Ulcerozni kolitis (n=378)	Crohnova bolest (n=175)
Spol	M	201 (53,2)	99 (56,6)
	Ž	177 (46,8)	76 (43,4)
Mjesto boravka	grad Split	216 (57,1)	73 (41,7)
	otok	27 (7,1)	14 (8,0)
	prigrad	68 (18,0)	44 (25,1)
	zagora	67 (17,7)	23 (13,1)
Stručna sprema	NSS	66 (17,5)	23 (13,1)
	SSS	267 (70,6)	121 (69,1)
	VŠS	21 (7,9)	8 (4,6)
	VSS	24 (9,0)	23 (13,1)
Dob bolesnika u 2012.g		51 (14-92)	38 (18-80)
Dob početka bolesti		39 (8-88)	29 (7-72)

Godišnja pojavnost bolesnika s ulceroznim kolitisom je 8,8 (95%CI: 6-12)/10<sup>5</sup> stanovnika životne dobi ≥18 godina i negativno korelira s godinama istraživanja od 2006. - 2012. godine na području Splitsko-dalmatinske županije. Ukupni pad pojavnosti od 2006. - 2012. godine iznosi 1,7 bolesnika na 10<sup>5</sup> stanovnika (r=-0,827; P=0,022). Zastupljenost ulceroznog kolitisa od 2006. do 2012. godine se povećala i iznosi 51 (95%CI: 42-60)/10<sup>5</sup> stanovnika (tbl. 13).

**Tablica 13.** Prikaz pojavnosti i zastupljenosti bolesnika s ulceroznim kolitisom na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godina	Pojavnost		Zastupljenost	
	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika( 95%CI)
2006	35	9,9 (6-13,8)	198	56,2 (46,1-65,0)
2007	32	9,1 (5,3-12,8)	230	65,3 (55,2-75,1)
2008	32	9,1 (5,3-12,8)	262	74,4 (63,0-85,4)
2009	28	7,9 (4,5-11,4)	290	82,3 (71,0-93,6)
2010	30	8,5 (4,8-12,1)	320	90,8 (79,0-102,6)
2011	29	8,2 (4,7-11,8)	349	99,0 (87,0-111,4)
2012	29	8,2 (4,7-11,8)	378	107,3 (94,4-120,0)

Godišnja pojava bolesnika s Crohnovom bolešću je 3,7 (95%CI: 2-6,3)/10<sup>5</sup> stanovnika životne dobi ≥18 godina i ne korelira s godinama istraživanja od 2006. - 2012. godine na području Splitsko-dalmatinske županije (r=0,598; P=0,156). Zastupljenost ulceroznog kolitisa od 2006. - 2012. godine se povećala i iznosi 22,7 (95%CI: 16,8-28,6)/10<sup>5</sup> stanovnika (tbl. 14).

**Tablica 14.** Prikaz pojavnosti i zastupljenosti bolesnika s Chronovom bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godina	Pojavnost		Zastupljenost	
	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika( 95%CI)
2006	14	3,9 (1,5-6,45)	95	27,0 (20,5-33,4)
2007	12	3,4 (1,1-5,7)	107	30,4 (23,5-37,2)
2008	11	3,1 (0,9-5,3)	118	33,5 (26,3-40,7)
2009	12	3,4 (1,1-5,7)	130	36,9 (29,4-44,4)
2010	15	4,2 (1,7-6,8)	145	41,2 (33,2-49,1)
2011	15	4,2 (1,7-6,8)	160	45,4 (37,0-53,8)
2012	15	4,2 (1,7-6,8)	175	49,7 (40,9-58,4)

U sedmogodišnjem razdoblju od 2006. do 2012. godina novooboljeli od ulceroznog kolitisa su 92 (43%) žene i 123 (57%) muškaraca na području Splitsko-dalmatinske županije. Pojavnost ulceroznog kolitisa u muškaraca u tom razdoblju je za 1,3 puta veća nego u žena ( $\chi^2=7,3$ ; P=0,007). Pojavnost bolesti u muškaraca iznosila je 73 (95% CI: 57-88)/10<sup>5</sup> muškaraca, a u žena 50 (95% CI: 38-62)/10<sup>5</sup> žena. Nije utvrđena statistički značajna korelacija pojavnosti bolesti s godinama istraživanja od 2006. do 2012. godine u žena (r=0,312; P=0,495). Pojavnost muških bolesnika s ulceroznim kolitisom negativno korelira s



godinama istraživanja ( $r=0,872$ ;  $P=0,011$ ). Porast zastupljenosti ulceroznog kolitisa od 2006. do 2012. godine kod muškaraca iznosi  $61$  (95%CI: 47-75)/ $10^5$  muškaraca, a kod žena iznosi  $42$  (95%CI: 31-53)/ $10^5$  žena (tbl. 15).

**Tablica 15.** Prikaz pojavnosti i zastupljenosti bolesnika s ulceroznim kolitisom prema spolu na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006.- 2012. godine

Godina	Pojavnost				Zastupljenost			
	Muškarci		Žene		Muškarci		Žene	
	n	/ $10^5$ stanovnika (95%CI)	n	/ $10^5$ stanovnika (95%CI)	n	/ $10^5$ stanovnika (95%CI)	n	/ $10^5$ stanovnika (95%CI)
2006	20	11,8 (5,6-18,0)	15	8,1 (3,2-13,1)	98	58,0 (44,3-71,6)	100	54,6 (41,9-67,3)
2007	23	13,6 (6,9-20,2)	9	4,9 (1,1-8,7)	121	71,6 (56,4-86,7)	109	59,5 (46,2-72,8)
2008	18	10,6 (4,8-16,5)	14	7,6 (2,8-12,4)	139	82,2 (66,0-98,4)	123	67,1 (53,0-81,2)
2009	17	10,1 (4,3-15,7)	11	6,0 (1,8-10,2)	156	92,3 (75,0-109,5)	134	73,1 (58,4-87,8)
2010	16	9,4 (3,9-15,0)	14	7,6 (2,8-12,4)	172	101,7 (83,7-119,8)	148	80,8 (65,3-96,2)
2011	14	8,2 (3,1-13,4)	15	8,1 (3,2-13,1)	186	111,0 (91,2-128,8)	163	89,0 (72,7-105,2)
2012	15	8,8 (3,5-14,2)	14	7,6 (2,8-12,4)	201	118,9 (99,3-138,4)	177	96,6 (79,7-113,5)

U sedmogodišnjem razdoblju 2006. - 2012. godina od Crohnove bolesti novooboljelih je  $36$  (38%) žena i  $58$  (62%) muškaraca na području Splitsko-dalmatinske županije. Pojavnost u muškaraca iznosila je  $34$  (95% CI: 24-45)/ $10^5$  muškaraca, i za 1,75 puta je veća nego u žena, kod kojih je pojavnost iznosila  $20$  (95% CI: 12-27)/ $10^5$  žena ( $\chi^2=7,08$ ;  $P=0,008$ ). Nije utvrđena statistički značajna korelacija pojavnosti bolesti s godinama istraživanja od 2006. - 2012. godine u muškaraca ( $r=0,19$ ;  $P=0,682$ ) ni u žena ( $r=0,269$ ;  $P=0,559$ ). Porast zastupljenost Crohnove bolesti od 2006. - 2012. godine kod muškaraca je iznosila  $29$  (95%CI: 19-38)/ $10^5$  muškaraca, a kod žena  $16$  (95%CI: 9-23)/ $10^5$  stanovnika (tbl. 16).

**Tablica 16.** Prikaz pojavnosti i zastupljenosti bolesnika prema spolu s Chronovom bolešću na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

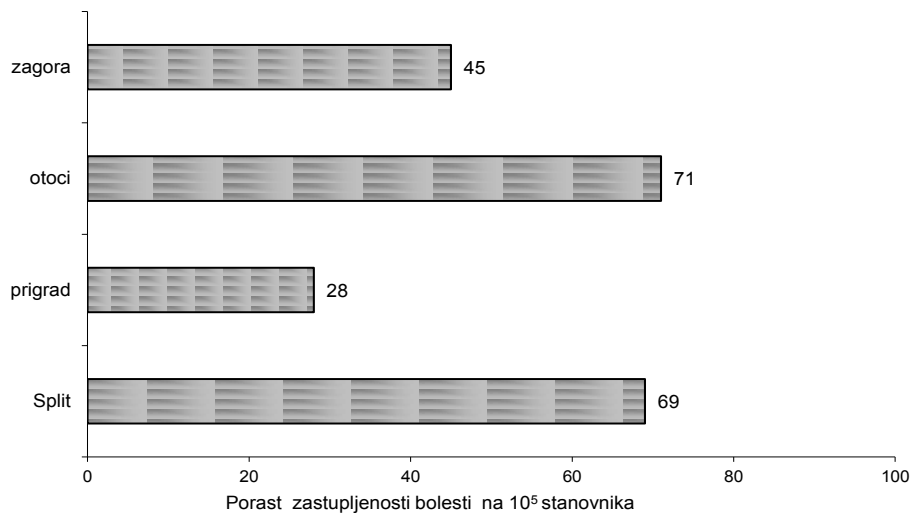
Godina	Pojavnost				Zastupljenost			
	Muškarci		Žene		Muškarci		Žene	
	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)
2006	9	5,3(1,1-9,4)	5	2,7 (0,1-5,5)	50	29,9 (19,8-39,3)	45	24,6 (16,0-33,1)
2007	7	4,1(0,5-7,7)	5	2,7 (0,1-5,5)	57	33,7 (23,3-44,1)	50	27,3 (18,3-36,3)
2008	5	2,9(0,1-6,0)	6	3,2 (0,1-6,3)	62	36,7 (25,8-47,5)	56	30,6 (21,0-40,1)
2009	9	5,3(1,1-9,4)	3	1,6 (0,5-3,8)	71	42,0 (30,4-53,6)	59	32,2 (22,4-42,0)
2010	10	5,9(1,5-10,3)	5	2,7 (0,1-5,5)	81	47,9 (35,5-60,3)	64	34,9 (24,8-45,1)
2011	12	7,1(2,3-11,9)	3	1,6 (0,5-3,8)	93	55,0 (41,7-63,8)	67	36,6 (26,2-47,0)
2012	6	3,5(0,2-6,9)	9	4,9 (1,1-8,7)	99	58,5 (44,8-72,2)	76	41,5 (30,4-52,6)

Zastupljenost ulceroznog kolitisa statistički se značajno razlikovala prema mjestu stanovanja ( $\chi^2=53,5$ ;  $P<0,001$ ). Statistički nema značajne razlike zastupljenosti bolesti između grada i otoka ( $\chi^2=0,558$ ;  $P=0,455$ ), ni između prigrada i zagore ( $\chi^2=3,1$ ;  $P=0,078$ ). Zastupljenost bolesti je za 2,2 puta je veća u Gradu Splitu nego u prigradu ( $\chi^2=45$ ;  $P<0,001$ ) i za 1,8 puta veća nego u zagori ( $\chi^2=18$ ;  $P<0,001$ ). Na otocima je za 1,8 puta veća zastupljenost nego u prigradu ( $\chi^2=10,1$ ;  $P=0,001$ ), a nema statistički značajne razlike u odnosu na zagoru ( $\chi^2=3$ ;  $P=0,083$ ) (tbl. 17).

**Tablica 17.** Prikaz zastupljenosti ulceroznog kolitisa u odnosu na mjesto stanovanja na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godina	Ukupno n	Mjesto boravka							
		Split		Prigradska naselja		Otoci		Zagora	
		n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)
2006	198	118	83,4(66,5-101,3)	37	33,5(20,7-46,3)	12	57,2(18,7-95,6)	31	39,1(22,7-55,4)
2007	230	140	99,9(79,5-118,4)	41	37,1(23,6-50,6)	16	76,2(31,8-120,3)	33	41,6(24,7-58,5)
2008	262	153	108,1(87,8-128,5)	48	43,4(28,8-58,0)	19	90,5(42,1-138,8)	42	52,9(33,9-72,0)
2009	290	166	117,3(96,1-138,5)	54	48,9(33,4-64,3)	21	99,9(49,2-150,2)	49	61,8(41,2-82,3)
2010	320	182	128,6(106,4-150,8)	61	55,2(38,7-71,6)	23	109,5(56,4-162,3)	54	68,1(46,5-89,6)
2011	349	197	139,2(116-162,3)	66	59,7(42,6-76,8)	24	114,3(54,3-168,6)	62	78,1(55,0-101,2)
2012	378	216	152,7(128,5-176,9)	68	61,5(44,1-78,9)	27	128,6(71,0-186,2)	67	84,4(60,4-108,5)

Porast zastupljenost ulceroznog kolitisa u Gradu Splitu od 2006. - 2012. godine iznosi 69 (95%CI: 53-85)/10<sup>5</sup> stanovnika Splita, u prigradu 28 (95%CI: 16-60)/10<sup>5</sup> stanovnika prigrada, na otocima 71 (95%CI: 28,5-114)/10<sup>5</sup> stanovnika otoka i u zagori 45 (95%CI: 28-63)/10<sup>5</sup> stanovnika zagore (slika16).



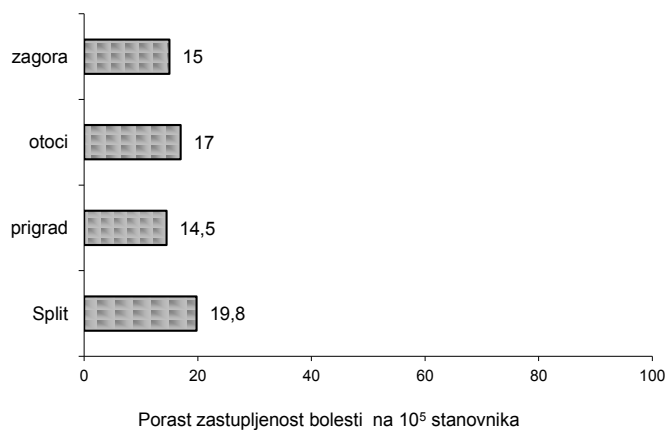
**Slika 16.** Porast zastupljenosti ulceroznog kolitisa po mjestu boravka na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine.

Zastupljenost Crohnove bolesti statistički se značajno razlikovala prema mjestu stanovanja ( $\chi^2=53,5$ ;  $P<0,001$ ). Nismo dokazali statistički značajnu razliku zastupljenosti u Gradu Splitu u odnosu na prigrad ( $\chi^2=1,6$ ;  $P=0,205$ ) i otoke ( $\chi^2=0,52$ ;  $P=0,470$ ). U Gradu Splitu je za 1,8 puta veća zastupljenost Crohnove bolesti nego u zagori ( $\chi^2=0,55$ ;  $P=0,019$ ). Nismo utvrdili statistički značajnu razliku zastupljenosti bolesti između prigrada i otoka ( $\chi^2=2,31$ ;  $P=0,128$ ) niti između prigrada i zagore ( $\chi^2=1,24$ ;  $P=0,265$ ). Na otocima je za 2,3 puta više oboljelih nego u zagori ( $\chi^2=5,4$ ;  $P=0,019$ ) (tbl. 18).

**Tablica 18.** Prikaz zastupljenosti Crohnove bolesti u odnosu na mjesto stanovanja na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godina	Ukupno n	Mjesto boravka							
		Split		Prigradska naselja		Otoci		Zagora	
		n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)
2006	95	45	31,8(20,8-42,9)	28	25,3(14,2-36,5)	9	42,9(9,5-76,2)	11	13,9(4,2-23,6)
2007	107	49	34,6(23,1-46,2)	32	29,0(17,0-40,9)	10	47,6(12,5-82,7)	12	15,1(4,9-25,3)
2008	118	53	37,5(25,5-49,4)	36	32,6(19,9-45,2)	10	47,6(12,5-82,7)	15	18,9(7,5-30,3)
2009	130	62	43,8(30,9-56,8)	36	32,6(19,9-45,2)	11	52,4(15,6-89,2)	17	21,4(9,3-33,5)
2010	145	69	48,4(35,1-62,4)	37	33,5(20,7-46,3)	13	61,9(21,9-101,9)	20	25,2(12,1-38,3)
2011	160	73	51,6(37,5-65,7)	44	39,8(25,8-53,8)	13	61,9(21,9-101,9)	22	27,7(14,0-41,5)
2012	175	73	51,6(37,5-65,7)	44	39,8(25,8-53,8)	14	66,7(25,2-108,2)	23	29,0(14,9-43,1)

Porast zastupljenost Crohnove bolesti u gradu Splitu od 2006. - 2012. godine se povećala i iznosi 20 (95%CI: 11-28)/10<sup>5</sup> stanovnika Grada Splita, u prigradu iznosi 14 (95%CI: 6-23)/10<sup>5</sup> stanovnika prigrada i u zagori 15 (95%CI: 4,9-25)/10<sup>5</sup> stanovnika zagore. Na otocima zastupljenost iznosi 17 (95%CI: -0,7 do 34)/10<sup>5</sup> stanovnika otoka (sl. 17). Raspon pouzdanosti u izračunu za otoke uključuje nulu što znači da postoji vjerojatnost da nije bilo promjene zastupljenosti.



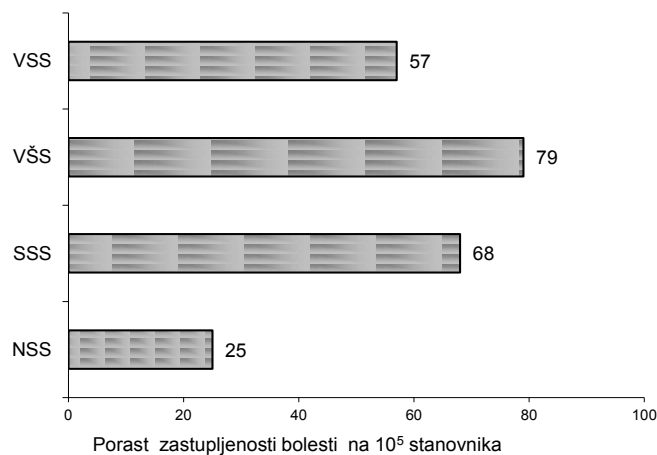
**Slika 17.** Porast zastupljenosti Crohnove bolesti po mjestu boravka na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine.

Zastupljenost ulceroznog kolitisa u sedmogodišnjem razdoblju statistički se značajno razlikovala prema stupnju obrazovanja ( $\chi^2=42,6$ ;  $P<0,001$ ). Zastupljenost bolesti kod niske stručne spreme za 2,3 puta je manja nego kod srednje stručne spreme ( $\chi^2=29,7$ ;  $P<0,001$ ), za 2,2 puta je manja nego kod više stručne spreme ( $\chi^2=10,3$ ;  $P=0,001$ ) i nije se statistički značajno razlikovala prema visokoj stručnoj spreml ( $\chi^2=1,4$ ;  $P=0,239$ ). Nije bilo statistički značajne razlike zastupljenosti ulceroznog kolitisa između srednje i visoke stručne spreme ( $\chi^2=0,045$ ;  $P=0,832$ ). Za 1,2 puta je veća zastupljenost ulceroznog kolitisa u visokoj nego u srednjoj stručnoj spreml ( $\chi^2=6,1$ ;  $P=0,013$ ). Nije bilo ni statistički značajne razlike zastupljenosti ulceroznog kolitisa između više i visoke stručne spreme ( $\chi^2=2,24$ ;  $P=0,135$ ) (tbl. 19).

**Tablica 19.** Prikaz zastupljenosti ulceroznog kolitisa u odnosu na obrazovanje na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godina	Stručna sprema							
	NSS		SSS		VŠS		VSS	
n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika (95%CI)	
2006	38	36 (22,4-49,5)	142	77,5 (62,4-92,6)	10	56,8 (15,0-98,6)	8	28,4 (5-51,8)
2007	44	42 (27,0-56,2)	163	89,2 (72,7-105,2)	12	68,1 (22,3-113,9)	11	39,0 (11,6-66,4)
2008	50	47 (31,7-62,9)	186	101,5 (84,2-118,9)	13	73,8 (26,1-121,5)	13	46,1 (16,3-75,9)
2009	56	53 (36,5-69,5)	204	111,3 (93,2-129,5)	15	85,1 (33,9-136,3)	15	53,2 (21,2-85,2)
2010	62	59 (41,3-76,0)	226	123,3 (104,2-142,5)	15	85,1 (33,9-136,4)	15	54,2 (21,2-85,3)
2011	63	60 (42,1-77,1)	247	134,8 (114,8-154,8)	20	#### (55,4-172,6)	20	71,0 (34,0-107,9)
2012	66	62 (44,5-80,3)	267	145,7 (125,0-166,5)	24	#### (71,5-201,0)	24	85,1 (44,7-125,6)

Porast zastupljenost ulceroznog kolitisa od 2006. - 2012. godine kod niže stručne spreml iznosi 25 (95%CI: 13-36)/10<sup>5</sup> stanovnika niže stručne spreml, srednje stručne spreml iznosi 69 (95%CI: 54-83)/10<sup>5</sup> stanovnika srednje stručne spreml, više stručne spreml iznosi 79 (95%CI: 30-129)/10<sup>5</sup> stanovnika više stručne spreml i visoke stručne spreml 57 (95%CI: 24-89)/10<sup>5</sup> stanovnika visoke stručne spreml (sl. 18).



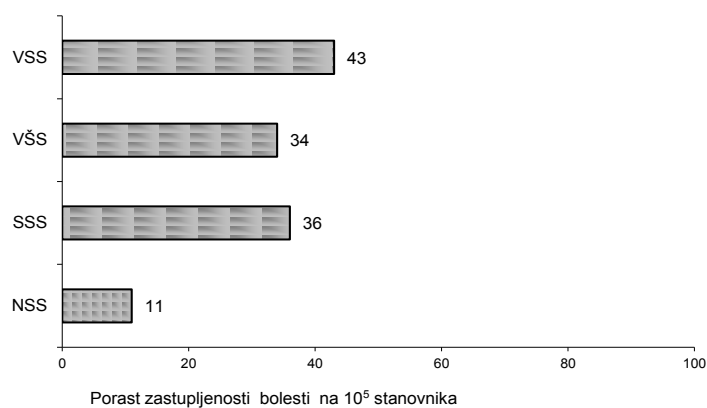
**Slika 18.** Porast zastupljenosti ulceroznog kolitisa prema stručnoj spremi na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine.

Zastupljenost Crohnove bolesti u sedmogodišnjem razdoblju statistički se značajno razlikovala prema stupnju obrazovanja ( $\chi^2=28,8$ ;  $P<0,001$ ). Zastupljenost bolesti kod niske stručne spreme za 3 puta je manja nego kod srednje stručne spreme ( $\chi^2=25,5$ ;  $P<0,001$ ), za 3,7 puta je manja nego kod visoke stručne spreme ( $\chi^2=20,9$ ;  $P<0,001$ ), nije se statistički značajno razlikovala prema višoj stručnoj spremi ( $\chi^2=2,5$ ;  $P=0,115$ ). Nismo utvrdili ni statistički značajnu razliku zastupljenosti Crohnove bolesti između srednje i više stručne spreme ( $\chi^2=0,768$ ;  $P=0,380$ ) kao ni između srednje i visoke stručne spreme ( $\chi^2=0,55$ ;  $P=0,459$ ), ni između zastupljenosti Crohnove bolesti između više i visoke stručne spreme ( $\chi^2=1,5$ ;  $P=0,221$ ) (tbl. 20).

**Tablica 20.** Prikaz zastupljenosti Crohnove bolesti u odnosu na obrazovanje na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godina	Stručna sprema							
	NSS		SSS		VŠS		VSS	
	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)	n	/ 10 <sup>5</sup> stanovnika ( 95%CI)
2006	11	10 (3,1-17,7)	71	38,8 (28,0-49,5)	2	11,4 (7,4-30,1)	11	39,0 (11,6-66,4)
2007	15	14 (5,6-22,7)	78	42,6 (31,3-53,8)	2	12,4 (7,4-30,1)	12	42,6 (13,9-71,2)
2008	16	15 (6,3-24,0)	84	45,8 (34,2-57,5)	2	13,4 (7,4-30,1)	16	56,8 (23,7-89,8)
2009	17	16 (6,9-25,2)	93	50,8 (38,5-63,0)	4	22,7 (3,7-49,2)	16	57,8 (23,7-89,8)
2010	20	19 (9,1-28,8)	104	56,8 (43,8-69,7)	5	28,4 (1,2-58,0)	16	58,8 (23,7-89,8)
2011	20	20 (9,1-28,8)	115	62,8 (49,1-76,4)	7	39,7 (4,7-74,7)	18	63,9 (18,8-98,9)
2012	23	22 (11,2-32,2)	121	66,0 (52,1-80,0)	8	45,4 (8,1-82,1)	23	81,6 (42,0-121,2)

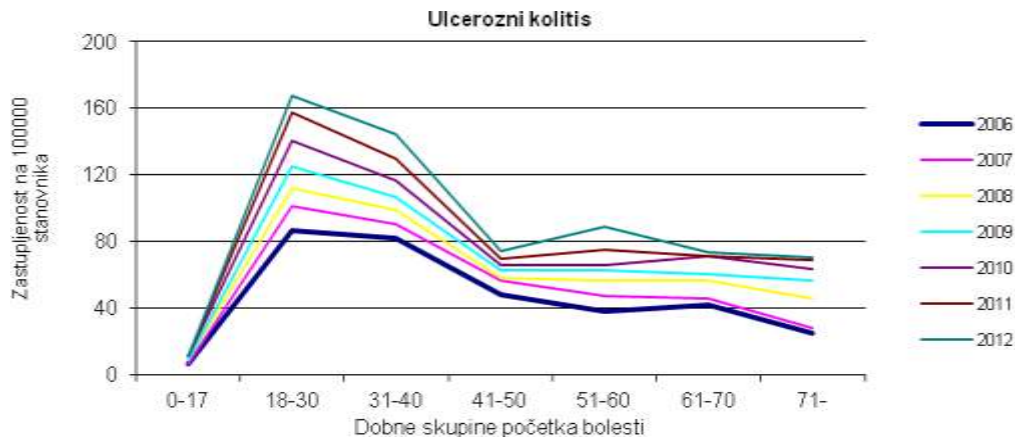
Porast zastupljenost Crohnove bolesti od 2006. - 2012. godine u bolesnika niže stručne spreme iznosi 11 (95%CI: 4-18)/10<sup>5</sup> stanovnika niže stručne spreme, srednje stručne spreme iznosi 36 (95%CI: 26-46)/10<sup>5</sup> stanovnika srednje stručne spreme, više stručne spreme iznosi 34 (95%CI: 2-66)/10<sup>5</sup> stanovnika više stručne spreme i visoke stručne spreme 43 (95%CI: 14-71)/10<sup>5</sup> stanovnika visoke stručne spreme (sl. 19).



**Slika 19.** Porast zastupljenosti Crohnove bolesti prema stručnoj spreml na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine.

Zastupljenost ulceroznog kolitisa statistički je značajno povezana s dobnim skupinama početka bolesti bolesnika ( $\chi^2=142,7$ ;  $P<0,001$ ). Nema statistički značajne razlike zastupljenosti ulceroznog kolitisa između bolesnika dobnih skupina 18 do 30 godina i 31 do

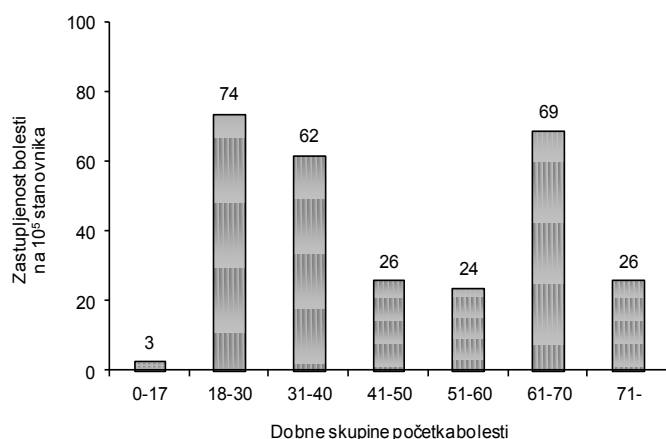
40 godina ( $\chi^2=0,873$ ;  $P<0,350$ ). Zastupljenost ulceroznog kolitisa u bolesnika dobne skupine od 18 do 40 godina iznosi 156 (95%CI: 129-182)/10<sup>5</sup> stanovnika iste dobne skupine, što je za 14,6 puta više nego zastupljenost u bolesnika dobne skupine do 17 godina, te za oko 2 puta više nego u bolesnika ostalih dobnih skupina (sl. 20).



**Slika 20.** Prikaz zastupljenosti ulceroznog kolitisa po dobnim skupinama početka bolesti na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006 - 2012. godine.

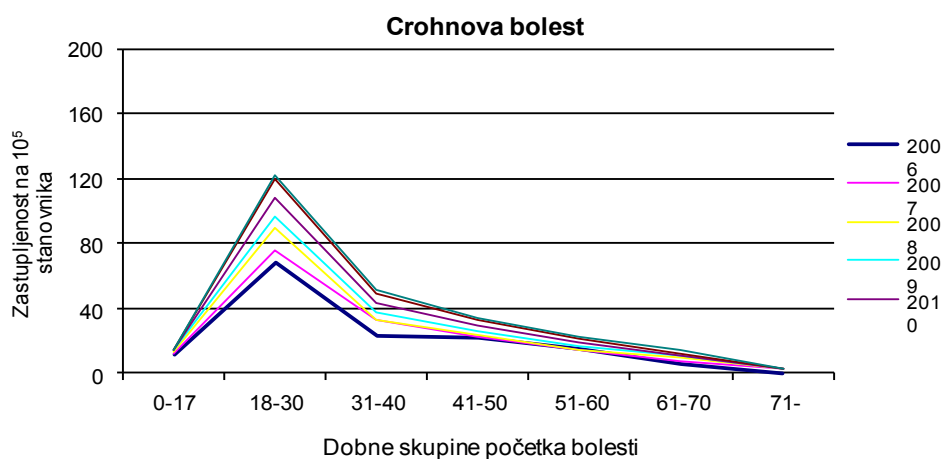
Tijekom promatranog sedmogodišnjeg razdoblja od 2006. - 2012. godine postoji statistički značajna pozitivnu korelaciju zastupljenosti bolesti s godinama istraživanja u svakoj dobnj skupini početka bolesti posebno. Porast zastupljenost ulceroznog kolitisa od 2006. - 2012. godine u dobnj skupini do 17 godina iznosi 3 (95%CI: -1do7)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnj skupini 18 do 30 godina iznosi 74 (95%CI: 48-100)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnj skupini 31 do 40 godina iznosi 62 (95%CI: 39-86)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnj skupini 41 do 50 godina iznosi 26 (95%CI: 11-41)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnj skupini 51 do 60 godina iznosi 24,5 (95%CI: 10-39)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnj skupini 61 do 70 godina iznosi 69 (95%CI: 41-97)/10<sup>5</sup> stanovnika i u dobnj skupini od 71 godinu 26 (95%CI: 10-42)/10<sup>5</sup> stanovnika (sl. 21).





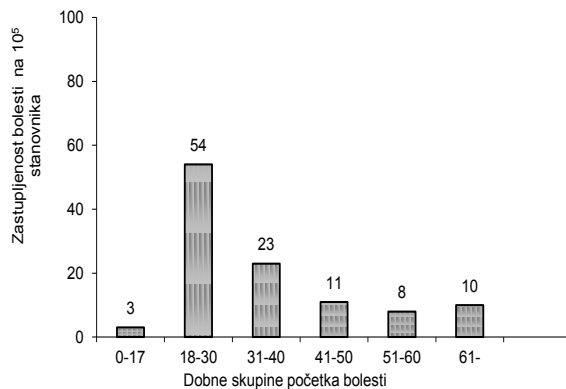
**Slika 21.** Prikaz porasta zastupljenosti ulceroznog kolitisa po dobnim skupinama početka bolesti na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006 - 2012. godine.

Zastupljenost Crohnove bolesti u bolesnika dobne skupine početka bolesti od 18 do 30 godina za 8 puta je veća nego u bolesnika dobne skupine do 17 godina, za 2,4 puta veća nego u bolesnika dobne skupine od 31 do 40 godina, za 3,6 puta veća nego u bolesnika dobne skupine od 41 do 49 i za 5,4 puta veća nego u bolesnika dobne skupine od 51 do 60 godina i za 8,8 puta veća nego u bolesnika dobne skupine iznad 61 godina ( $\chi^2=123$ ;  $P<0,001$ ) (sl. 22).



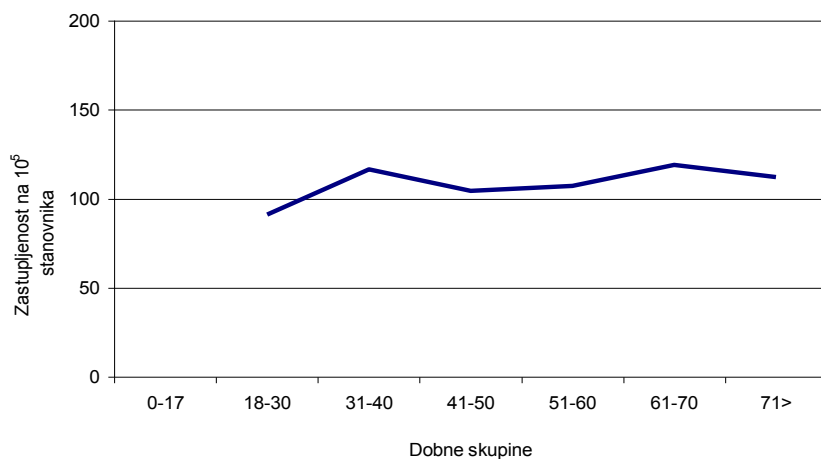
**Slika 22.** Prikaz zastupljenosti Crohnove bolesti prema dobnim skupinama početka bolesti na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006 - 2012. godine.

Tijekom promatranog sedmogodišnjeg razdoblja od 2006. - 2012. godine postoji statistički značajna pozitivna korelacija zastupljenosti bolesti s godinama istraživanja u svakoj dobnoj skupini početka bolesti posebno. Porast zastupljenost bolesnika s Crohnovom bolešću od 2006. - 2012. godine u dobnoj skupini do 17 godina iznosi 3 (95%CI: -1 do 7)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 18 do 30 godina iznosi 54 (95%CI: 32-76)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 31 do 40 godina iznosi 23 (95%CI: 9-37)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 41 do 50 godina iznosi 11 (95%CI: 1,4-21)/10<sup>5</sup> stanovnika. U dobnoj skupini 51 do 60 godina porast zastupljenosti iznosi 8 (95%CI: -3 do 16)/10<sup>5</sup> stanovnika, a u dobnoj skupini 61 do 70 godina iznosi 10 (95%CI: -4,4 do 2,3)/10<sup>5</sup> stanovnika. CI porasta zastupljenosti u dobnim skupinama 51 do 60 i 61 do 70 godina sadrži nulu, te postoji vjerojatnost da porasta nije bilo (sl. 23).



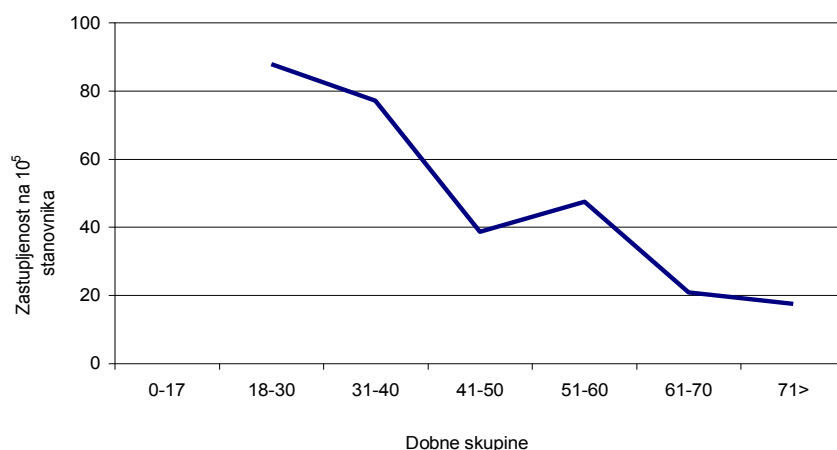
**Slika 23.** Prikaz porasta zastupljenosti Crohnove bolesti po dobnim skupinama početka bolesti na 10<sup>5</sup> stanovnika iste dobne skupine od 2006. - 2012. godine.

Raspodjela bolesnika s ulceroznim kolitisom po dobnim skupinama u 2012. godini pokazuje jednaku zastupljenost bolesti u bolesnika iznad 18-te godine života u svim dobnim skupinama. Nismo dokazali statistički značajnu korelaciju zastupljenosti bolesti s dobnim skupinama ( $r=0,612$ ;  $P=0,197$ ) ( sl. 24).



**Slika 24.** Prikaz zastupljenosti ulceroznog kolitisa po dobnim skupinama u 2012. godini na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije.

Raspodjela bolesnika s Crohnovom bolešću po dobnim skupinama u 2012. godini pokazuje veću zastupljenost bolesti u skupini bolesnika od 18 do 40 godine u odnosu na starije dobne skupine. Najveća zastupljenost bolesnika je u dobnoj skupini od 18 do 30 godina. Zastupljenost bolesnika negativno korelira s dobnim skupinama ( $r=-0,945$ ;  $P=0,004$ ). Zastupljenost bolesnika u dobnoj skupini 18 do 30 godina oko 2 puta je veća nego u dobnoj skupini 41 do 50 godina i 51 do 60 godina, a za 4 puta veća nego u dobnoj skupini preko 61 godinu (sl. 25).



**Slika 25.** Prikaz zastupljenosti bolesnika s Crohnovom bolesti po dobnim skupinama u 2012. godini na 10<sup>5</sup> stanovnika na području Splitsko-dalmatinske županije.

U skupini bolesnika s Crohnovom bolešću za 1,8 puta je veći udio pušača nego kod ulceroznog kolitisa. Od ukupnog broja bolesnika s ulceroznim kolitisom pozitivnu obiteljsku anamnezu na upalne bolesti crijeva ima 56 (14,8%), a Crohnove bolesti njih 26 (14,8%) (tbl. 21).

**Tablica 21.** Prikaz broja (%) bolesnika prema čimbenicima rizika za nastanak bolesti u odnosu na vrstu bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine.

		Vrsta bolesti	
		Ulcerozni kolitis (n=378)	Crohnova bolest (n=175)
Pušenje		54 (14,3)	45 (25,7)
Obiteljska anamneza u užoj obitelji	ulcerozni kolitis	26(6,9)	7(4,0)
	Crohnova bolest	2 (0,5)	9(5,1)
	karcinom	24(6,3)	5(2,9)
Obiteljska anamneza u široj obitelji	ulcerozni kolitis	14 (3,7)	2 (1,1)
	Crohnova bolest	4 (1,1)	8 (4,6)
	karcinom	18(4,8)	9 (5,1)

Uniformna raspodjela bolesnika s ulceroznim kolitisom pretpostavlja 126 bolesnika po svakoj početnoj lokalizaciji bolesti. Nismo dokazali statistički značajnu razliku dobivene raspodjele bolesnika po početnoj lokalizaciji bolesti u odnosu na očekivanu uniformnu raspodjelu ( $\chi^2=0,682$ ;  $P=0,711$ ) (tbl. 22).

**Tablica 22.** Prikaz broja (%) bolesnika s ulceroznim kolitisom prema početnoj lokalizaciji bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije u 2012. godini

Ukupno n	Lokalizacija bolesti		
	rektum	lijevi kolon	cijeli kolon
378	127 (34)	132 (35)	119 (31)

Ukupan broj novooboljelih bolesnika s ulceroznim kolitisom od 2006. do 2012. godine iznosi 215. Od tog broja njih 71 (33%) blagog je oblika bolesti, 41 (19%) umjereno teškog oblika bolesti i 103 (48%) bolesnika s teškim oblikom bolesti. Udio blago aktivne bolesti kod novootkrivenih bolesnika s ulceroznim kolitisom pozitivno korelira s godinama istraživanja ( $r=0,856$ ;  $P=0,014$ ), a udio teško aktivne bolesti negativno korelira s godinama istraživanja ( $r=-0,722$ ;  $P=0,067$ ) na nivou značajnosti od 93% od 2006. - 2012. godine. Nismo utvrdili

statistički značajnu povezanost umjereno aktivne bolesti s godinama istraživanja ( $r=-0,398$ ,  $P=0,377$ ) (tbl. 23).

**Tablica 23.** Prikaz broja (%) novooboljelih bolesnika s ulceroznim kolitisom prema aktivnosti bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godine	Ukupno n	Aktivnost bolesti		
		Blaga	Umjerena	Teška
2006	35	8 (22,9)	4 (11,4)	23 (65,7)
2007	32	8 (25,0)	11 (34,4)	13 (40,6)
2008	32	7 (21,9)	7 (21,9)	18 (56,3)
2009	28	7 (25,0)	8 (28,6)	13 (46,4)
2010	30	12 (40,0)	3 (10,0)	15 (50,0)
2011	29	11 (37,9)	5 (17,2)	13 (44,8)
2012	29	18 (62,1)	3 (10,3)	8 (27,6)

Uniformna raspodjela bolesnika s Crohnovom bolešću pretpostavlja 58 bolesnika po svakoj početnoj lokalizaciji bolesti. Usporedbom dobivene raspodjele bolesnika prema početnoj lokalizaciji Crohnove bolesti s uniformnom raspodjelom, za 1,75 puta je više bolesnika sa početnom lokalizacijom na debelom crijevu nego onih na tankom crijevu ( $\chi^2=8,6$ ;  $P=0,013$ ) (tbl. 24).

**Tablica 24.** Prikaz broja (%) bolesnika s Crohnovom bolešću prema lokalizaciji bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Ukupno n	tanko crijevo L1	debelo crijevo L2	ileokolon L3
175	43 (24)	74 (42)	67 (39)

Ukupan broj novooboljelih bolesnika s Crohnovom bolešću od 2006. do 2012. godine iznosi 94. Od tog broja njih 9 (10%) blagog je oblika bolesti, 35 (37%) umjereno teškog oblika bolesti i 50 (53%) bolesnika s teškim oblikom bolesti. Zbog malog broja novootkrivenih bolesnika po godinama ne možemo statistički obraditi dinamiku pojavnosti blagog, umjerenog i teškog oblika bolesti s godinama istraživanja (tbl. 25).

**Tablica 25.** Prikaz broja (%) bolesnika s Crohnovom bolešću prema aktivnosti bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Godine	Ukupno	Aktivnost bolesti		
		Blagi	Umjereni	Teški
2006	95	2 (14,3)	6 (42,9)	4 (28,6)
2007	107	2 (16,7)	6 (50,0)	4 (33,3)
2008	118	1 (9,1)	1 (9,1)	9 (81,8)
2009	130	0 (0,0)	4 (33,3)	8 (66,7)
2010	145	2 (13,3)	6 (40,0)	7 (46,7)
2011	160	1 (6,7)	4 (26,7)	10 (66,7)
2012	175	1 (6,7)	7 (46,7)	7 (46,7)

Uniformna raspodjela bolesnika s Crohnovom bolešću pretpostavlja 58 bolesnika po svakom fenotipu bolesti. Usporedbom dobivene raspodjele bolesnika prema fenotipu Crohnove bolesti s uniformnom raspodjelom dobivamo da je za 1,4 puta više bolesnika sa inflamirajućim oblikom bolesti nego onih sa strikturirajućim i za 1,4 puta više nego onih sa penetrirajućim oblikom ( $\chi^2=15,9$ ;  $P<0,001$ ) (tbl. 26).

**Tablica 26.** Prikaz broja (%) bolesnika s Crohnovom bolešću prema fenotipu bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

Ukupno n	Fenotip bolesti			
	Inflamirajući oblik B1	Strikturirajući oblik B2	Penetrirajući oblik B3	
			Fistule	Perianalna bolest B3p
175	62 (35)	44 (25)	30 (19)	29 (17)

Nema statistički značajne razlike prema udjelu bolesnika s patohistološkom potvrdom bolesti ( $\chi^2=0,01$ ;  $P=0,951$ ), udjela bolesnika s urađenom totalnom kolonoskopijom ( $\chi^2=0,31$ ;  $P=0,576$ ) između ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Za 2,2 puta je više urađeno ileoskopija u skupini bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na skupinu bolesnika s ulceroznim kolitisom ( $\chi^2=15,8$ ;  $P<0,001$ ) (tbl. 27).

**Tablica 27.** Prikaz broja (%) bolesnika prema dijagnostičkim postupcima za bolesti u odnosu na vrstu bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006. - 2012. godine

	Vrsta bolesti	
	Ulcerozni kolitis (n=378)	Crohnova bolest (n=175)
PHD	321(84,9)	148(84,6)
Totalna kolonoskopija	261(69,0)	117(66,9)
Ileoskopija	40(10,6)	41(23,4)

U skupini s Crohnovom bolešću u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine 9 puta je veći udio kirurško liječenih bolesnika u odnosu na skupinu bolesnika s ulceroznim kolitisom ( $\chi^2=106$ ;  $P<0,001$ ). Nadalje za 1,8 puta više se primjenjuju kortikosteroidi ( $\chi^2=78$ ;  $P<0,001$ ), za 3,6 puta se više koriste imunosupresivi ( $\chi^2=77$ ;  $P<0,001$ ) i za 5,2 puta više se koristi anti-TNF ( $\chi^2=31,2$ ;  $P<0,001$ ). Od ukupnog broja novooboljelih bolesnika s ulceroznim kolitisom do 2006. godine (n=163) njih 10 (6%) liječeno je kirurški (tbl. 28).

**Tablica 28.** Prikaz broja (%) bolesnika prema terapijskim postupcima u odnosu na vrstu bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije od 2006 - 2012. godini

		Vrsta bolesti	
		Ulcerozni kolitis (n=378)	Crohnova bolest (n=175)
Kirurgija		15(4,0)	65(37,1)
Konzervativno liječenje	kortikosteroidi	189(50,0)	156(89,1)
	imunosupresivi	50(13,2)	83(47,4)
	anti-TNF	12(3,2)	29(16,6)

U skupini bolesnika s ulceroznim kolitisom za 4,5 puta veći je udio bolesnika koji nikad nisu hospitalizirani u odnosu na skupinu bolesnika s Crohnovom bolešću. U skupini bolesnika s Crohnovom bolešću za 11 puta je veći udio onih koji su hospitalizirani više od 5 puta u odnosu na skupinu bolesnika s ulceroznim kolitisom ( $\chi^2=75$ ;  $P<0,001$ ) (tbl. 31).

**Tablica 31.** Prikaz broja (%) bolesnika prema broju hospitalizacija u odnosu na vrstu bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije u 2012. godini

Broj hospitalizacija	Vrsta bolesti	
	Ulcerozni kolitis n=378(%)	Crohnova bolest n=175(%)
<1	154 (41)	16 (9)
1 do 5	220 (58)	140 (80)
>5	4 (1)	19 (11)



## **5 RASPRAVA**

Epidemiologija upalnih bolesti crijeva u Hrvatskoj kao i u jugoistočnoj Europi značajno se mijenja.<sup>113</sup> Ovim istraživanjem spoznaju se promjene u prirodnom tijeku ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti među stanovništvom Splitsko-dalmatinske županije u vremenskom periodu od 2006. - 2012. godine. Po zadnjem popisu u Splitsko-dalmatinskoj županiji ima 454.798 stanovnika na ukupnoj površini od 4.540 km<sup>2</sup>. Od toga je 352.351 stanovnika starijih od 18 godina. Nakon grada Zagreba to je po broju stanovnika najveća županija u Hrvatskoj.<sup>112</sup>

U istraživanju godišnja pojavnost ulceroznog kolitisa u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine je  $8,8/10^5$  stanovnika, a zastupljenost od  $51/10^5$  stanovnika životne dobi iznad 18 godina. Ovi podatci sukladno dosadašnjim podacima iz drugih županija kao što je Zagrebačka u periodu od 1980. - 1986. godine i 1995. - 1999. godine ukazuju na šesterostruki porast pojavnosti i zastupljenosti ulceroznog kolitisa.<sup>114,115</sup> U usporedbi sa zadnjim podacima iz Primorsko-goranske županije u periodu od 2000 - 2004. godine taj porast je dvostruki, iako studije iz ranijih perioda 1991. god te iste županije prijavljuju istu pojavnost ( $8,8/10^5$  stanovnika) kao i u našoj studiji.<sup>115,116</sup> U odnosu na Europu i svijet zadnjih deset godina, ista pojavnost ulceroznog kolitisa je zabilježena u Italiji, Španjolskoj, dijelovima Portugala, Grčkoj, među bijelcima u Južnoj Africi, Novom Zelandu i Minesoti.<sup>117-</sup><sup>122</sup> U odnosu na druge zemlje istočne i srednje Europe slični podatci su objavljeni za Češku te Bosnu i Hercegovinu.<sup>113,123</sup> Jedino Mađarska ima za 1,5 puta veću pojavnost i učestalost ulceroznog kolitisa.<sup>123</sup> U Rumunjskoj, Poljskoj, Estoniji, Latviji i Rusiji i dalje se bilježe niske stope pojavnosti i učestalosti ove bolesti.<sup>113</sup> Tijekom istraživanih godina pojavnost ulceroznog kolitisa statistički značajno opada. Pad pojavnosti novooboljelih bolesnika s ulceroznim kolitisom tijekom godina vidi se i u studiji iz Primorsko-goranske županije.<sup>116</sup> Po trendu pojavnosti Hrvatska pripada zemljama zapadne Europe gdje je pojavnost ulceroznog kolitisa u padu.<sup>113</sup> Dok pojavnost ulceroznog kolitisa opada, zastupljenost ulceroznog kolitisa ima linearni stabilni porast. Razlog tom linearnom porastu zastupljenosti bolesti, usprkos padu pojavnosti, sami je tijek i priroda bolesti. Bolest je do sada neizlječiva uz remisije i relapse, dijagnosticiranje bolesti je brže, suradnja i informiranost bolesnika veća, te je dokumentiranje i vođenje registra bolesti jednostavnije.<sup>109</sup>

Godišnja pojavnost Crohnove bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. – 2012. godine u istraživanju je  $3,7/10^5$  stanovnika, a zastupljenost je  $22,7/10^5$  stanovnika. U usporedbi s drugim studijama u Hrvatskoj postoji šesterostruki porast pojavnosti i zastupljenosti Crohnove bolesti u odnosu na istraživanja rađena 80-tih godina u Zagrebu.<sup>124</sup>

Ranija istraživanja za Splitsko-dalmatinsku županiju nisu provedena pa se ne može uraditi usporedba. Podatak o pojavnosti Crohnove bolesti za Grad Zagreb iz 2011. godine iznosi  $3,1/10^5$  stanovnika i približava se dobivenom podatku iz ovog istraživanja.<sup>125</sup> Vrijedno je napomenuti da je pojavnost Crohnove bolesti dvostruko manja od one objavljene za Primorsko-goransku županiju u periodu od 2000. - 2004. godine.<sup>116</sup> Ovu razliku teško je objasniti s obzirom da postoje sličnosti u geografskim obilježjima i načinu života. Jedini mogući razlog je viši stupanj industrijalizacije u Primorsko-goranskoj županiji što bi moglo uzrokovati veću pojavnost Crohnove bolesti u toj županiji u odnosu na našu. U istočnoj i srednjoj Europi slični podatci o pojavnosti i zastupljenosti Crohnove bolesti kao i u našem istraživanju objavljeni su u Estoniji i Bosni i Hercegovini.<sup>113,126</sup> Kao i kod ulceroznog kolitisa niže stope pojavnosti i zastupljenosti imaju Poljska, Rumunjska i Rusija, dok izrazito visoku stopu pojavnosti ima Mađarska.<sup>113,124</sup> U odnosu na ostatak Europe slične stope pojavnosti i učestalosti imaju regije Španjolske, Grčka, Italija i Portugala.<sup>118,127-129</sup> Tijekom istraživanih godina pojavnost Crohnove bolesti je stabilna bez statistički značajnog porasta ili pada. Unatoč tome zastupljenost Crohnove bolesti među stanovništvom tijekom istraživanih godina značajno linearno raste. Isto kao i kod ulceroznog kolitisa uzrok porasta zastupljenosti bolesti je neizlječivost same bolesti.<sup>110</sup> Tome sigurno doprinosi i duži životni vijek, bolje praćenje bolesnika te vođenje registra bolesti. Pojavnost Crohnove bolesti tijekom godina istraživanja je stabilna kao i u istraživanju iz Primorsko-goranske županije od 2000. - 2004. godine, gdje se broj novooboljelih bolesnika tijekom četverogodišnjeg promatranog vremenskog perioda ne mijenja.<sup>116</sup>

Podatci o pojavnosti i zastupljenosti ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti dobiveni ovim istraživanjem dijelom se razlikuju od drugih hrvatskih županija. Ta razlika unutar jedne zemlje evidentirana je i u drugim studijama kao što su studije u Španjolskoj i Engleskoj.<sup>118,130</sup> U odnosu na Europu naša županija se po dobivenim podacima pojavnosti i zastupljenosti ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti svrstava u istu skupinu s ostalim mediteranskim zemljama, naspram zemalja istočne Europe. S obzirom da se radi o različitim grupama naroda (Slaveni i Romani) može se pretpostaviti da upravo klimatski uvjeti te stil života mediteranskog područja utječu na dinamiku pojavnosti i zastupljenosti ovih bolesti.<sup>118</sup>

Prema rezultatima ovog istraživanja od ulceroznog kolitisa značajno više obolijevaju muškarci nego žene. Omjer novooboljelih muškaraca u odnosu na žene je 1,3:1. Tijekom promatranih godina broj novooboljelih žena s ulceroznim kolitisom je isti, dok broj muškaraca statistički značajno linearno pada. U većini dostupne literature nema podatak o trendu

pojavnosti bolesti među spolovima. Moguće je da ovakav trend pada pojavnosti među muškarcima polako izjednači udio muškaraca u odnosu na žene s ulceroznim kolitisom kao što je i u drugim dijelovima Hrvatske.<sup>114-116</sup> U usporedbi s drugim dosadašnjim studijama nešto veću pojavnost ulceroznog kolitisa u muškoj populaciji prikazuje i niz drugih istraživanja.<sup>118,122,124,129</sup> Za bolesnike s Crohnovom bolešću istraživanje također pokazuje statistički značajnu razliku u pojavnosti po spolu. Omjer novooboljelih muškaraca u odnosu na žene je 1,7:1. Tijekom promatranih godina pojavnost broja novooboljelih žena i muškaraca s Crohnovom bolešću nije se mijenjala. Veću pojavnost Crohnove bolesti među muškarcima u odnosu na žene prikazuje i studija Primorsko-goranske županije.<sup>116</sup> U većini europskih studija veća je pojavnost ulceroznog kolitisa među ženama.<sup>113,131,132</sup> Veći udio muškaraca s Crohnovom bolešću zabilježen je u pedijatrijskoj populaciji Sjeverne Amerike i Kanade,<sup>133,134</sup> te odrasloj populaciji u zemljama Azije.<sup>135</sup>

Prema rezultatima istraživanja postoji razlika zastupljenosti ulceroznog kolitisa u gradu, prigradskim naseljima, otocima i zagori. Najviša zastupljenost je u gradu i otocima što je za 2,2-1,8 puta veća u odnosu na prigradska naselja i zagoru. Značajna je i razlika u zastupljenosti bolesti između otoka i zagore i to za 1,5 puta više na otocima. Osim toga grad Split i otoci bilježe značajno veći porast zastupljenosti bolesnika s ulceroznim kolitisom u odnosu na zagoru i prigrad. Gotovo isti podatci su zabilježeni u studiji iz Primorsko-goranske županije od 2000. - 2004. godine.<sup>116</sup> U toj studiji također nema razlike u zastupljenosti bolesti između grada i otoka, što može biti posljedica ubrzanog turističkog razvoja koji donosi promjene u životnom stilu otočana i približava ih urbanom načinu života. Kod bolesnika s Crohnovom bolešću ista je zastupljenost bolesti u gradu Splitu, prigradskim naseljima i otocima. U zagori je najmanja zastupljenost bolesnika s Crohnovom bolešću 1,8:1. Na otocima je 2,3 puta viša nego u zagori. Porast zastupljenosti Crohnove bolesti gotovo je jednak u svim sredinama, nešto malo veći u gradu i otocima. Isti podatci za bolesnike s Crohnovom bolešću kao i kod ulceroznog kolitisa dobiveni su u Primorsko-goranskoj županiji od 2000. - 2004. godine.<sup>116</sup> Važno je istaknuti da postoji dinamika unutar populacije u prigradskim naseljima gdje se, za razliku od ulceroznog kolitisa, zastupljenost bolesnika u prigradskim naseljima s Crohnovom bolešću izjednačila s gradom. Jedan od mogućih razloga takvog događanja je pozitivan prirast stanovnika mlađe životne dobi u prigradskim područjima uz pad istog u gradu Splitu.<sup>112</sup> I u drugim svjetskim studijama prikazano je da se zastupljenost ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti mijenja geografski unutar svake zemlje, ali geografska i demografska specifičnost Hrvatske i priobalnih županija onemogućava

objektivnu usporedbu s drugim zemljama. U Kanadi zadnja istraživanja upućuju na veću zastupljenost ulceroznog kolitisa u gradovima u odnosu na ruralne regije, dok te razlike kod Crohnove bolesti nema.<sup>14</sup>

Do sada ima tek nekoliko istraživanja koja uspoređuju zastupljenost ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti prema stupnju obrazovanja.<sup>14,113,116</sup> U našem istraživanju kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti postoji veća zastupljenost bolesti među stanovništvom drugih stručnih sprema u odnosu na nižu stručnu spremu. Ovim istraživanjem ne samo da je uočena gore navedena razlika nego se jasno vidi porast zastupljenosti bolesti u istraživanom sedmogodišnjem razdoblju. Kod ulceroznog kolitisa taj porast je najveći među stanovništvom više stručne spreme, a kod Crohnove bolesti među stanovništvom visoke stručne spreme. Istraživanje rađeno kod Crohnove bolesti za zapadnu i istočnu Europu objavljuje zadnje podatke kod kojih je najveći broj bolesnika srednje stručne spreme, ali i tamo postoji jasna razlika između niže stručne spreme, gdje je Crohnova bolest značajno manje zastupljena, i ostalih stručnih sprema.<sup>113</sup> Isti rezultati dobiveni su u epidemiološkom istraživanju rađenom u Mađarskoj.<sup>124</sup> U istraživanju rađenom u Kanadi nema značajne razlike u stupnju obrazovanja među bolesnicima različitog stupnja obrazovanja.<sup>14</sup>

Ovim istraživanjem dobiven je medijan godine početka bolest za ulcerozni kolitis koji iznosi 39 godina, a za Crohnovu bolest 29 godina. Sličan dobni medijan dobiven je i u studiji iz Primorsko-goranske županije od 2000. - 2004. godine.<sup>116</sup> U usporedbi s europskim zemljama podatci iz ovog istraživanja ukazuju na nešto nižu prosječnu dob početka ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u odnosu na zemlje zapadne Europe.<sup>113</sup> U usporedbi s zemljama istočne Europe naši podatci imaju istu prosječnu dob bolesnika s Crohnom bolešću i nešto veću kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.<sup>113,136</sup> Identični podatci su dobiveni u studiji upalnih bolesti crijeva iz Kanade i Minesote.<sup>14,122</sup> U našem istraživanju zastupljenost ulceroznog kolitisa najveća je u dobnoj skupini početka bolesti od 18 do 30 godina i 31 do 40 godina i među tim skupinama nije bilo značajne razlike u zastupljenosti, dok je u drugim dobnim skupinama dvostruko niža. Važno je naglasiti da je najveći porast zastupljenosti ulceroznog kolitisa od 2006. do 2012. godine u dobnoj skupini početka bolesti od 18 do 30 godina te u dobnoj skupini od 61 do 70 godina. Dinamika je gotovo identična kao i u studijama rađenim u Zagrebu osamdesetih godina.<sup>114</sup> U Primorsko-goranskoj županiji najveća zastupljenost dobi početka ulceroznog kolitisa je u kasnim tridesetima i ranim četrdesetim godinama bez porasta zastupljenosti u kasnijoj životnoj dobi.<sup>116</sup> Slični podatci za ulcerozni kolitis objavljeni su i u Mađarskoj, dok u studijama iz Bosne i Hercegovine, Rumunjske i

Slovačke postoji dobni plato početka bolesti između 35 i 65 godine života.<sup>124,126,136</sup> U zemljama visoke pojavnosti ulceroznog kolitisa kao što su Kanada, Sjeverna Amerika, Velika Britanija i Danska postoji visoka zastupljenost ulceroznog kolitisa u dobnim skupinama početka bolesti od 20 do 30 godina i ponovnim blagim porastom zastupljenosti u dobnoj skupini od 60 do 70 godina, što je isto kao i u našem istraživanju.<sup>14,132,137,138</sup> Za razliku od ulceroznog kolitisa zastupljenost Crohnove bolesti najveća je u dobnoj skupini od 18 do 30 godina i za 2,6 do 8 puta je veća u odnosu na sve druge dobne skupine početka bolesti. Najveća zastupljenost početka bolesti je u dobnoj skupini od 18 do 30 godina što je za dvostruko do peterostruko veća nego u drugim dobnim skupinama. Rezultati su sukladni drugim studijama u Hrvatskoj kao što je ona rađena u Zagrebu od 1980. - 1986. godine te ona rađena u Primorsko-goranskoj županiji od 1990. - 1995. godine i 2000. - 2004. godine.<sup>125,116,136</sup> Nadalje, ovi rezultati su sukladni rezultatima studija rađenih u zemljama gdje je zastupljenost bolesti velika poput Kanade, Danske, Amerike, Velike Britanije.<sup>14,132,133,137</sup> U Europi, osim Hrvatske, ista dobna raspodjela početka bolesti nađena je u drugim zemljama Mediterana kao što su Italija i Španjolska, u studiji u Mađarskoj te drugim zemljama istočne Europe.<sup>117,118,124,136</sup> Sve ovo ukazuje da tijekom godina, bez obzira na geografsku lokalizaciju i visinu zastupljenosti bolesti, dob početka Crohnove bolesti nije se značajno mijenjala. Raspodjela dobne zastupljenosti u 2012. godini za ulcerozni kolitis je ravnomjerna te je gotovo jednaka u svim dobnim skupinama, dok je raspodjela dobne zastupljenosti Crohnove bolesti u 2012. godini najveća između 18 do 40 te godine života. Takva raspodjela dobne zastupljenosti sukladna je drugim istraživanjima.<sup>124,134,136</sup>

Pušenje je jedan od jasno definiranih čimbenika rizika nastanka Crohnove bolesti.<sup>67-69</sup> Za razliku od Crohnove bolesti izgleda da pušenje smanjuje rizik nastanka ulceroznog kolitisa.<sup>16</sup> U našem istraživanju među bolesnicima s ulceroznim kolitisom udio pušača je 14,3%, a među bolesnicima s Crohnovom bolešću 25,7%. Sveukupno ti udjeli su manji u odnosu na ukupni udio pušača u stanovništvu Hrvatske.<sup>112</sup> Među bolesnicima s Crohnovom bolešću udio pušača je za 1,8 veći u odnosu na bolesnike s ulceroznim kolitisom. Prethodno rađena studija u Hrvatskoj u periodu od 1980. - 1986. godine, te studija rađena u od 1995. - 1999. godine imaju iste rezultate kao i naša studija.<sup>114,115</sup> Podatci pojedinih europskih studija ukazuju na visoki postotak pušača među bolesnicima s Crohnovom bolešću npr. u Danskoj 46%, dok je taj postotak među bolesnicima s ulceroznim kolitisom dvostruko manji 19%.<sup>132</sup> Do sada sve studije ukazuju na razliku udjela pušača među bolesnicima s Crohnovom bolešću i onih s ulceroznim kolitisom, ali i dalje ostaju otvorena pitanja pravog učinka pušenja kod

obiju bolesti s obzirom da se porast ili pad pojavnosti i zastupljenosti bolesti ne može objasniti ovim čimbenikom rizika.

Obiteljsko naslijeđe je drugi čimbenik rizika potvrđen kroz mnoge dosadašnje studije.<sup>19</sup> Prema rezultatima našeg istraživanja jednaki je udio bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu upalnih bolesti crijeva. U Crohnovoj bolesti kao i kod ulceroznog kolitisa taj udio iznosi 14,8%. U svim dosadašnjim studijama u Hrvatskoj udio pozitivne obiteljske anamneze značajno je manji nego u našem istraživanju.<sup>114,116</sup> Razlog ovakvim rezultatima našeg istraživanja možda bi trebalo tražiti u većoj zastupljenosti bolesti u zatvorenim geografskim sredinama kao što su otoci, ali mali broj bolesnika onemogućava pravu statističku analizu ovih podataka. Mađarska studija utvrdila je veliki udio onih koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu (oko 11%) i nema razlike između ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti kao i u našem istraživanju.<sup>124</sup>

Najčešća početna lokalizacija ulceroznog kolitisa u našem istraživanju je lijevi kolon, nešto je manji udio bolesnika s proktitisom te onih s pankolitisom. Statistički nije bilo značajne razlike između ove tri lokalizacije, što je sukladno drugim studijama provedenim u Hrvatskoj.<sup>114,116</sup> Slični su i rezultati većine europskih, američkih i azijskih izvješća neovisno o zastupljenosti bolesti.<sup>113,124,128,131,135,137,139</sup> U rezultatima našeg istraživanja najveći broj novooboljelih bolesnika s ulceroznim kolitisom imalo je na početku teški oblik bolesti. Tijekom promatranog sedmogodišnjeg razdoblja taj omjer aktivnosti bolesti u našem istraživanju se značajno mijenjao. Opadao je broj novootkrivenih bolesnika s teškim oblikom bolesti, a povećavao se udio bolesnika s blagim oblikom bolesti. Ovakav rezultat mogao bi upućivati na bolju i bržu dijagnostiku bolesti, češće i dostupnije dijagnostičke metode kao što je primjerice kolonoskopija. Postoji mogućnost da uz pad pojavnosti bolesti, koji je dokazan ovim istraživanjem, postoji sveukupni trend blažeg tijeka bolesti među stanovništvom. U skladu s našim podacima su i rezultati drugih europskih istraživanja gdje je u zemljama zapadne Europe u početku aktivnost bolesti u novootkrivenih bolesnika i dalje većinom visoka. Nasuprot ovome, studije rađene u Aziji ukazuju na blaži početni tijek bolesti u tim zemljama u odnosu na zemlje zapada.<sup>135,140,141</sup>

Najčešća početna lokalizacija bolesti u bolesnika s Crohnovom bolešću u našem istraživanju je debelo crijevo L2, potom ileokolon L3, a najmanje bolesnika ima izoliranu lokalizaciju bolesti u tankom crijevu L1. Tek jedna pacijentica ima bolest lokaliziranu u duodenumu L4. U istraživanju u Primorsko-goranskoj županiji od 2000. - 2004. godine

najčešća lokalizacija je bila ileokolon, dok su debelo i tanko crijevo bili podjednako zahvaćeni.<sup>116</sup> Podatci usporednih istraživanja u zapadnoj i istočnoj Europi ukazuju na razliku u početnoj lokalizaciji bolesti.<sup>113</sup> Najčešća lokalizacija početka bolesti u zemljama zapadne Europe uključuje podjednako tanko crijevo i debelo crijevo, dok je nešto manje zastupljen ileokolon.<sup>113</sup> U zemljama istočne Europe najčešća lokalizacija je tanko crijevo, dok je najmanji udio bolesnika s početnom lokalizacijom bolesti u debelom crijevu.<sup>113</sup> Pojedinačno rađene studije u zemljama zapadne Europe kao što je Danska i Velika Britanija, ipak ukazuju da je najčešća početna lokalizacija bolesti debelo crijevo ili je udio pojedine početne lokalizacije podjednak.<sup>129,132,137</sup> Evidentno je da u zemljama zapadne Europe zastupljenost debelog crijeva kao početne lokalizacije Crohnove bolesti veća nego u zemljama istočne Europe.<sup>113</sup> Naši rezultati istraživanja ukazuju na prirodni tijek Crohnove bolesti sličan onom u zemljama zapadne Europe.<sup>113</sup> Po fenotipu bolesti u našem istraživanju najviše je bolesnika s strikturirajućim B2 oblikom Crohnove bolesti i to u više od polovice bolesnika. Gotovo trećina bolesnika ima penetrirajući oblik bolesti B3. Naravno, dio bolesnika može imati istovremeno više fenotipova bolesti istovremeno i to na istom segmentu. Recentne studije ukazuju da što je duži vremenski period promatranja bolesnika sve je veći broj bolesnika sa strikturirajućim i penetrirajućim oblikom bolesti.<sup>123</sup> U studiji rađenoj u Primorsko-goranskoj županiji isti je udio bolesnika s penetrirajućim i inflamirajućim oblikom Crohnove bolesti, dok je najmanji udio onih sa strikturirajućim oblikom bolesti.<sup>116</sup> U odnosu na naše istraživanje većina zemalja zapadne i istočne Europe imaju B1 inflamirajući tip bolesti dok se strikturirajući oblik bolest javlja tek u oko 20% bolesnika, a penetrirajući u manje od 10%.<sup>113</sup> U Kanadskoj i Američkoj studiji i kao i u našem istraživanju oko 20% bolesnika ima penetrirajući oblik bolesti, dok se strikturirajući povećava tijekom godina promatranja.<sup>14,133</sup> Ovakvi podatci među stanovništvom naše županije mogli bi upućivati da se u našoj županiji bolest dijagnosticira u kasnoj fazi. Više od 50% bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti ima teški oblik bolesti i nema statistički značajne promjene u početnoj aktivnosti bolesti tijekom promatranog sedmogodišnjeg vremenskog razdoblja u našoj županiji. Sukladno našim podacima su i podatci iz zemljama istočne Europe.<sup>113</sup>

Ovim istraživanjem promatrani su i dijagnostički postupci primijenjeni kod bolesnika u svrhu potvrde dijagnoze po navedenim kriterijima za postavljanje dijagnoze ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.<sup>109,110</sup> Većina bolesnika u obe skupine bolesti imala je patohistološku potvrdu bolesti, te je više od dvije trećine bolesnika imalo urađenu totalnu kolonoskopiju. Ileoskopiju je imalo urađeno tek 10% bolesnika s ulceroznim kolitisom i



dvostruko više bolesnika s Crohnovom bolešću. U studiji kod bolesnika s ulceroznim kolitisom u zemljama zapadne Europe 76% bolesnika ima urađenu totalnu kolonoskopiju, dok u zemljama istočnoj Europi taj postotak doseže i 90%. U studijama za Crohnovu bolest u zemljama zapadne Europe postotak urađenih totalnih kolonoskopija iznosi 93%, a u zemljama istočne Europe 96%.<sup>113</sup> Sličnih podataka u studijama rađenim u Kanadi, Americi ili Aziji nema.<sup>14,133,135,140</sup>

Terapijski postupci primijenjeni kod bolesnika s ulceroznim kolitisom u odnosu na bolesnike s Crohnovom bolešću u našem istraživanju ukazuju na značajno veću upotrebu kortikosteroida kod bolesnika s Crohnovom bolešću. Primjena imunosupresiva i anti-TNF-a i do pet puta je češća kod bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na bolesnike s ulceroznim kolitisom. U usporedbi s drugim istraživanjima uočava se različitost pristupa u liječenju obiju bolesti bez obzira na preporučene europske smjernice liječenja. Kod bolesnika s Crohnovom bolešću brže se i odlučnije uvode imunosupresivi i anti-TNF pojedinačno i u kombinaciji kao osnovni lijekovi u terapiji bolesti.<sup>134</sup> Studije rađene u Velikoj Britaniji upozoravaju na različite pristupe liječenja bez obzira na poznate smjernice liječenja, te se i podatci unutar studije razlikuju.<sup>137</sup> Sukladno tome su i rezultati studija rađenih u Aziji, gdje je organizirano multicentrično ispitivanje terapijskog pristupa u odnosu na preporučene smjernice liječenja, te se uočila različitost u terapijskom pristupu bez obzira na preporuke.<sup>135</sup> Kada uspoređujemo naše podatke s ukupnim europskim podacima, udio primjene kortikosteroida u terapiji Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa veći je nego u zemljama zapadne Europe, ali manji u odnosu na zemlje istočne Europe.<sup>113</sup> Zanimljivo je da je u istraživanju rađenom u Mađarskoj, kao i u našem istraživanju, vidljiva razlika u pristupu terapiji Crohnove bolesti gdje je primjena kortikosteroida i imunosupresiva veća, ali je zato sveukupna primjena kortikosteroida dvostruko manja kod obiju bolesti.<sup>124</sup> Rezultati Danske studije također su sukladni našim rezultatima.<sup>132</sup> Od anti-TNF lijekova u liječenju Crohnove bolesti u županiji korišteni su infliksimab i adalimumab, a za ulcerozni kolitis samo infliksimab. Anti-TNF terapija je uvedena u liječenje bolesnika kod kojih imunomodulacijska terapija nije bila učinkovita. U Splitsko-dalmatinskoj županiji anti-TNF lijekovi 5 puta više se koriste u liječenju bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na bolesnike s ulceroznim kolitisom. Uspoređujući podatke s podacima iz zemalja zapadne i istočne Europe, udio bolesnika s anti-TNF terapijom u našoj studiji veći je nego u drugim zemljama Europe.<sup>113</sup> Trenutno ne postoje izvješća drugih centara u Hrvatskoj o terapijskim postupcima kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.

Kirurško liječenje je sastavni dio smjernica liječenja i ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. U našem istraživanju 4% bolesnika s ulceroznim kolitisom kirurški je liječeno u odnosu na 37% bolesnika s Crohnovom bolešću. Gotovo isti podatci objavljeni su u Primorsko-goranskoj županiji od 2000. - 2004. godine.<sup>116</sup> U usporedbi rezultata našeg istraživanja sa zemljama zapadne i istočne Europe udio kirurškog liječenja kod ulceroznog kolitisa je kod nas veći.<sup>113</sup> Kod Crohnove bolesti taj udio je isti kao u zemljama zapadne Europe,<sup>113</sup> a manji u odnosu na zemlje Istočne Europe. U Kanadi i Americi gdje je visoka zastupljenost bolesti udio kirurškog liječenja kod ulceroznog kolitisa iznosi i do 25% bolesnika, a za Crohnovu bolest i 75%.<sup>14,133</sup> Neosporno je da je uvođenje novih mogućnosti medikamentoznog liječenja upalnih bolesti crijeva smanjuje udio kirurškog liječenja, ali kirurgija i dalje ostaje jednako važna u liječenju Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa prvenstveno u održavanju dugotrajnije remisije bolesti.<sup>134</sup>

Većina bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću tijekom bolesti zahtjeva višekratno bolničko liječenje.<sup>134</sup> Dobra terapijska kontrola bolesti i održanje remisije u mnogome smanjuje broj boravaka u bolnici, a s tim i ukupne troškove liječenja.<sup>134</sup> U našem istraživanju od ukupnog broja bolesnika s ulceroznim kolitisom 41% nikada nije hospitalizirano što je za 4,5 puta više u odnosu na bolesnike s Crohnovom bolešću. Manje od 5 hospitalizacija imalo je 58% bolesnika s ulceroznim kolitisom i 80% bolesnika s Crohnovom bolešću. Samo 1% bolesnika s ulceroznim kolitisom hospitalizirano je više od 5 puta što je za 11 puta manje u odnosu na bolesnike s Crohnovom bolešću. Podatci iz našeg istraživanja slični su pojedinačnim podacima dobivenim u zemljama istočne Europe kao što je Bosna i Hercegovina, Rumunjska.<sup>126,136</sup> U zemljama zapadne Europe značajno je manji broj hospitalizacija bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom u odnosu na zemlje istočne Europe i na podatke dobivene u našem istraživanju.<sup>113</sup> Naspram tome u studijama iz Kanade i Amerike broj hospitalizacija kod bolesnika s Crohnovom bolešću je veći nego kod bolesnika s ulceroznim kolitisom, ali taj ukupni broj je osmerostruko manji u odnosu na broj hospitalizacija u našoj županiji.<sup>14,133</sup> Ovi podatci o broju hospitalizacija u našem istraživanju više govore o sveukupnoj zdravstvenoj strategiji liječenja bolesti u našoj županiji nego o samoj težini bolesti, iako mogu upućivati na veći broj komplikacija posebice kod Crohnove bolesti.

## **6 ZAKLJUČCI**

- 1) Godišnja pojavnost bolesnika s ulceroznim kolitisom je 8,8 (95%CI: 6-12)/10<sup>5</sup> stanovnika životne dobi ≥18 godina, a zastupljenost 51 (95%CI: 42-60)/10<sup>5</sup> stanovnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine. Godišnja pojavnost bolesnika s Crohnovom bolešću je 3,7 (95%CI: 2-6,3)/10<sup>5</sup> stanovnika, a zastupljenost je 22,7 (95%CI: 16,8-28,6)/10<sup>5</sup> stanovnika.
- 2) Godišnja pojavnost bolesnika s ulceroznim kolitisom negativno korelira s godinama istraživanja od 2006. - 2012. godine na području Splitsko-dalmatinske županije. Ukupni pad pojavnosti od 2006. - 2012. godine iznosi 1,7 bolesnika na 10<sup>5</sup> stanovnika ( $r=-0,827$ ;  $P=0,022$ ). Godišnja pojavnost bolesnika s Crohnovom bolešću ne korelira s godinama istraživanja od 2006. - 2012. godine na području Splitsko-dalmatinske županije ( $r=0,598$ ;  $P=0,156$ ).
- 3) U Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine pojavnost ulceroznog kolitisa u muškaraca za 1,3 puta veća nego u žena ( $\chi^2=7,3$ ;  $P=0,007$ ). Pojavnost muškaraca s Crohnovom bolešću za 1,75 puta je veća nego u žena ( $\chi^2=7,08$ ;  $P=0,008$ ).
- 4) Porast zastupljenosti ulceroznog kolitisa od 2006. - 2012. godine kod muškaraca iznosi 61 (95%CI: 47-75)/10<sup>5</sup> muškaraca, a kod žena iznosi 42 (95%CI: 31-53)/10<sup>5</sup> žena. Porast zastupljenosti Crohnove bolesti kod muškaraca je iznosila 29 (95%CI: 19-38)/10<sup>5</sup> muškaraca, a kod žena 16 (95%CI: 9-23)/10<sup>5</sup> stanovnika.
- 5) Porast zastupljenosti ulceroznog kolitisa u Gradu Splitu od 2006. - 2012. godine iznosi 69 (95%CI: 53-85)/10<sup>5</sup> stanovnika Splita, u prigradu 28 (95%CI: 16-60)/10<sup>5</sup> stanovnika prigrada, na otocima 71 (95%CI: 28,5-114)/10<sup>5</sup> stanovnika otoka i u zagori 45 (95%CI: 28-63)/10<sup>5</sup> stanovnika zagore. Porast zastupljenost Crohnove bolesti u Gradu Splitu iznosi 20 (95%CI: 11-28)/10<sup>5</sup> stanovnika grada Splita, u prigradu iznosi 14 (95%CI: 6-23)/10<sup>5</sup> stanovnika prigrada i u zagori 15 (95%CI: 4,9-25)/10<sup>5</sup> stanovnika zagore. Na otocima porast zastupljenosti iznosi 17 (95%CI: -0,7 do 34)/10<sup>5</sup> stanovnika otoka

- 6) Porast zastupljenost ulceroznog kolitisa od 2006. - 2012. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji kod niže stručne spreme iznosi 25 (95%CI: 13-36)/10<sup>5</sup> stanovnika, srednje stručne spreme 69 (95%CI: 54-83)/10<sup>5</sup> stanovnika, više stručne spreme iznosi 79 (95%CI:30-129)/10<sup>5</sup> stanovnika i visoke stručne spreme 57 (95%CI:24-89)/10<sup>5</sup> stanovnika. Porast zastupljenost Crohnove bolesti u bolesnika niže stručne spreme iznosi 11 (95%CI: 4-18)/10<sup>5</sup> stanovnika, srednje stručne spreme iznosi 36 (95%CI: 26-46)/10<sup>5</sup> stanovnika, više stručne spreme 34 (95%CI: 2-66)/10<sup>5</sup> stanovnika i visoke stručne spreme 43 (95%CI: 14-71)/10<sup>5</sup> stanovnika.
- 7) Između bolesnika s ulceroznim kolitisom nema statistički značajne razlike zastupljenosti godina početka bolesti između dobnih skupina 18 do 30 godina i 31 do 40 godina ( $\chi^2=0,873$ ;  $P<0,350$ ). Zastupljenost ulceroznog kolitisa u bolesnika dobne skupine početka bolesti od 18 do 40 je za 14,6 puta veća nego zastupljenost u bolesnika dobne skupine početka bolesti do 17 godina, te za oko 2 puta veća nego u bolesnika ostalih dobnih skupina. Zastupljenost Crohnove bolesti u bolesnika dobne skupine početka bolesti od 18 do 30 godina za 8 puta je veća nego u bolesnika dobne skupine do 17 godina, za 2,4 puta veća nego u bolesnika dobne skupine od 31 do 40 godina, za 3,6 puta veća nego u bolesnika dobne skupine od 41 do 49 i za 5,4 puta veća nego u bolesnika dobne skupine od 51 do 60 godina i za 8,8 puta veća nego u bolesnika dobne skupine iznad 61 godina ( $\chi^2=123$ ;  $P<0,001$ ).
- 8) Porast zastupljenost ulceroznog kolitisa u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine u dobnoj skupini početka bolesti do 17 godina iznosi 3 (95%CI: -1 do 7)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 18 do 30 godina 74 (95%CI: 48-100) /10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 31 do 40 godina 62 (95%CI: 39-86)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 41 do 50 godina 26 (95%CI: 11-41)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 51 do 60 godina 24,5 (95%CI: 10-39) /10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 61 do 70 godina 69 (95%CI: 41-97)/10<sup>5</sup> stanovnika i u dobnoj skupini od 71 godinu 26 (95%CI: 10-42)/10<sup>5</sup> stanovnika. Porast zastupljenosti bolesnika s Crohnovom bolešću dobnoj skupini do 17 godina iznosi 3 (95%CI: -1 do 7)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 18 do 30 godina iznosi 54 (95%CI: 32-76)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 31 do 40 godina iznosi 23 (95%CI: 9-37)/10<sup>5</sup> stanovnika, u dobnoj skupini 41 do 50 godina iznosi 11 (95%CI: 1,4-21)/10<sup>5</sup> stanovnika. U dobnoj skupini 51 do 60 godina porast zastupljenosti iznosi 8 (95%CI: -3 do 16)/10<sup>5</sup> stanovnika, a u dobnoj skupini 61 do 70 godina iznosi 10 (95%CI: -4,4 do 2,3)/10<sup>5</sup> stanovnika.

- 9) Od ukupnog broj novooboljelih bolesnika s ulceroznim kolitisom u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine njih 71 (33%) blagog je oblika bolesti, 41 (19%) umjereno teškog oblika bolesti i 103 (48%) bolesnika s teškim oblikom bolesti. Od ukupnog broja novooboljelih bolesnika s Crohnovom bolešću njih 9 (10%) blagog je oblika bolesti, 35 (37%) umjereno teškog oblika bolesti i 50 (53%) bolesnika s teškim oblikom bolesti.
- 10) Udio blago aktivne bolesti kod novootkrivenih bolesnika s ulceroznim kolitisom u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine raste s godinama istraživanja ( $r=0,856$ ;  $P=0,014$ ), a udio teško aktivne bolesti opada s godinama istraživanja ( $r=-0,722$ ;  $P=0,067$ ) na nivou značajnosti od 93%. Nismo utvrdili statistički značajnu povezanost umjereno aktivne bolesti s godinama istraživanja ( $r=-0,398$ ,  $P=0,377$ ). Zbog malog broja novootkrivenih bolesnika s Crohnovom bolesti po godinama ne možemo statistički obraditi dinamiku pojavnosti blagog, umjerenog i teškog oblika bolesti s godinama istraživanja.

## **7 LITERATURA**

1. Wilks S. Lectures on Pathological Anatomy. London: Ongman, Brown, Green, Longman;1859.
2. Hawkins HP. An address on the natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. *Br Med J* 1909;1(2517):765-70.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
4. Nguyen GC, Tuskey A, Dassopoulos T, Harris ML, Brant SR. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States between 1998 and 2004. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1529-35.
5. Ehlin AG, Montgomery SM, Ekbom A, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts. *Gut* 2003;52:1117-21.
6. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:9-20.
7. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M 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. Sandler RS, Loftus EV. Epidemyology of inflammatory bowel disease. In: Sartor RB, Sanborn WJ, editors. *Kirsner`s Inflammatory Bowel Disease*. Phyladelphia: WB Saunders;2004:str. 245.
9. Probert CS, Jayanthi V, Rampton DS, Mayberry JF. Epidemiology of inflammatory bowel disease in different ethnic and religious groups: limitations and aetiological clues. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:25-8.
10. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:913-20.
11. Hiatt RA, Kaufman L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population. *West J Med* 1988;149:541-6.



12. Wright JP, Froggatt J, O'Keefe EA, Ackerman S, Watermeyer S, Louw J i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J* 1986;70:10-5.
13. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1559-68. Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2006;101:1945.
14. Crohn`s and colitis foundation of Canada. The burden of inflammatory bowel disease in Canada: Final report and recommendations. Toronto: Crohn`s and colitis foundation of Canada; 2008, str. 28.
15. 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;29:990-6.
16. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *J Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-6.
17. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171-6.
18. Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G i sur. IBD in EPIC Study Investigators. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009;58:1606-11.
19. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:696-700.
20. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:738-41.

21. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
22. Ho GT, Lees C, Satsangi J. Ulcerative Colitis In Inflammatory bowel disease. *Medicine* 2011;39:224-226.
23. Wang K. Comparative genetic analysis of inflammatory bowel disease and type 1 diabetes implicates multiple loci with opposite effects. *Hum Mol Genet* 2010;19:2059-67.
24. Franke A. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:1118-25.
25. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19.
26. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1275-9.
27. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5-36.
28. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ i sur. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
29. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
30. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol* 2010;30:17-20.

31. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T i sur. International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease (IPNIC) group. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* 2012;61:241-7.
32. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 1990;31:329-33.
33. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF i sur. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62. Erratum in: *J Crohn's Colitis* 2010;4:353.
34. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R i sur. IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
35. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
36. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J i sur. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-71.
37. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A i sur. Combined oral and enema treatment with mesalazine is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-5.
38. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:1908-15.
39. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.

40. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S. Infliximab, azathioprine, or infliximab+azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis : The UC success trial. *J Crohn`s Colitis* 2011;5:S3-12.
41. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ, Harrington JR, Harmsen WS i sur. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204:956-62.
42. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C i sur. Scottish Society of Gastroenterology Infliximab Group. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:411-9.
43. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
44. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB i sur. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201-11.
45. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
46. Subramanian V, Mannath J, Rangunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:304-12.
47. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:286-97.
48. Dalziel TK. Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Chronic interstitial enteritis. *Dis Colon Rectum* 1989;32:1076-8.
49. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity 1932. *Mt Sinai J Med* 2000;67:263-8.
50. Brooke BN. Granulomatous diseases of the intestine. *Lancet* 1959;2:745-9.

51. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, et al. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:630-49.
52. Wilson J, Hair C, Knight R. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1550–6.
53. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690–7.
54. Vind I, Riis L, Jess T. 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.
55. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008;57:1185–91.
56. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167–82.
57. Yang SK, Yun S, Kim JH,. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542–9.
58. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996–2009): the SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(1):73-80.
59. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10 to 19-year-old age bracket (1988–2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1133–42.
60. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 1992;33:687–93.

61. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3.
62. Moum B, Vatn MH, Ekbom A. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990–93. A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:362–6.
63. Nerich V, Monnet E, Etienne A. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:218–26.
64. Rogler G. Interaction between susceptibility and environment: examples from the digestive tract. *Dig Dis* 2011;29:136-43.
65. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462–71.
66. Nos P, Domènech E. Management of Crohn's disease in smokers: Is an alternative approach necessary? *World J Gastroenterol* 2011;17:3567–74.
67. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424–31.
68. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093–9.
69. Holdstock G, Savage D, Harman M, Wright R. Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *Br Med J* 1984;288:362.
70. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563–73.
71. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B i sur. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical

- relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:196–202.
72. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443–50.
  73. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1342–52.
  74. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005;54:357–63.
  75. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002;21:51–7.
  76. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:482–8.
  77. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011;5:577–84.
  78. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394–2400.
  79. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925–31.
  80. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1481–91.

81. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R i sur. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:122–31.
82. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R i sur. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603
83. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996 ;38:738-41.
84. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected. *Gastroenterology* 1996 ;111:573-9.
85. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R i sur. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
86. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J i sur. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
87. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S i sur. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1661-5.
88. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003;278:8869-72.
89. Biswas A, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *J Mol Med* 2012;90:15-24.
90. O'Neill LA. How NOD-ing off leads to Crohn disease. *Nat Immunol* 2004;5:776-8.
91. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S i sur. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18:412-24.



92. Sands BE. Novel therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:323-51.
93. Baumgart DC. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:123–33.
94. Vucelić B. Crohnova Bolest. U: Vucelić B, i urednici. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 750-60.
95. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162–9.
96. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1017–20.
97. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzone C i sur. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:547–53.
98. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M i sur. European Crohn's and Colitis Organisation. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
99. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590-605. Eratum in: *Lancet* 2013;381:204.
100. Gionchetti P, Calabrese C, Tambasco R, Brugnera R, Straforini G, Liguori G i sur. Role of conventional therapies in the era of biological treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011;17:1797-806.
101. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635–43.

102. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern F Jr i sur. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847–69.
103. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD000067.
104. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000067.
105. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF i sur. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62. Eratum in: *J Crohns Colitis* 2010;4:353.
106. Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:459-77.
107. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121–5.
108. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'Briain DS, Kelleher D, Keeling PW i sur. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut* 2000;47:514–9.
109. Sange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch E, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1–23.
110. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M i sur. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns and Colitis* 2010;4:7–27.

111. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
112. Vucelić B, Korać B, Sentić M, Milicić D, Hadzić N, Juresa V i sur. Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989. *Int J Epidemiol*. 1991;20:1043-7.
113. Mijandrušić Sinčić B, Vucelić B, Peršić M, Štimac D. The incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia. *Gut* 2003;51(Suppl 3):A128.
114. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:437-44.
115. Tragnone A, Corrao G, Miglio F, Caprilli R, Lanfranchi GA. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Int J Epidemiol* 1996;25:1044-52.
116. Maté-Jimenez J, Muñoz S, Vicent D, Pajares JM. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:27-31.
117. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L i sur. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
118. Wright JP, Froggatt J, O'Keefe EA, Ackerman S, Watermeyer S, Louw J i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J* 1986;70:10-5.
119. Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA i sur. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936-43.

120. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336-43.
121. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M i sur. IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40.
122. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova i sur. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2013;2:1-10.
123. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G i sur. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2558-65.
124. Vucelić B, Korać B, Sentić M, Milicić D, Hadzić N, Juresa V i sur. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: a ten-year prospective study. *Int J Epidemiol* 1991;20:216-20.
125. Pavlovic-Calic N, Salkic NN, Gegic A, Smajic M, Alibegovic E. Crohn's disease in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina: a 12-year study (1995-2006). *Int J Colorectal Dis* 2008;23:957-64.
126. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P i sur. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:893-8.
127. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G i sur. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996;31:892-9.
128. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.

129. Bardhan KD, Simmonds N, Royston C, Dhar A, Edwards CM; Rotherham IBD Database Users Group. A United Kingdom inflammatory bowel disease database: making the effort worthwhile. *J Crohns Colitis* 2010;4:405-12.
130. Latella G, Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:3790-9.
131. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V i sur. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9.
132. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci* 2013;58:519-25.
133. Bernstein CN, Blanchard JF. The epidemiology of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;116:1503-4.
134. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1266-80.
135. Smoljanović A, Bočina I. Nastavni zavod za javno zdravstvo splitsko-dalmatinske županije služba za javno zdravstvo zdravstvena djelatnost, 2007. godine: zdravstvena zaštita i zdravstveno stanje stanovništva splitko-dalmatinske županije. 1st ed. Split: Tisak; 2009, str. 15-45.
136. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis* 2013;45:269-76.
137. Bardhan KD, Simmonds N, Royston C, Dhar A, Edwards CM; Rotherham IBD Database Users Group. A United Kingdom inflammatory bowel disease database: making the effort worthwhile. *J Crohns Colitis* 2010;4:405-12.
138. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.

139. Lok KH, Hung HG, Ng CH, Kwong KC, Yip WM, Lau SF i sur. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: experience from a single center in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:406-10.
140. Ng SC, Tang W, Ching J, Wong M, Chow CM, Hui AJ i sur. Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) study group. Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease, Based on Results from the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. *Gastroenterology* 2013;20: 134-50.
141. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.

## **8 SAŽETAK**

**Cilj istraživanja.** Zadnja izvješća europskih studija ukazuju na promjene u pojavnosti i zastupljenosti upalnih bolesti crijeva na području jugoistočne Europe. Dosadašnja istraživanja pojedinih regija u Hrvatskoj ukazuju na višestruki porast pojavnosti i zastupljenosti upalnih bolesti crijeva. Cilj ovog istraživanja je utvrditi pojavnost i zastupljenost ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine.

**Metode.** U istraživanje su uključeni bolesnici iz Registra za upalne bolesti crijeva Kliničkog odjela za gastroenterologiju i hepatologiju. Podatke u Registar upisivali su i pratili svi licencirani gastroenterolozi na području Splitsko-dalmatinske županije. Svi bolesnici su stariji od 18 godina s potvrđenom dijagnozom ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti po jasno navedenim kriterijima ECCO-a. Istraživanje je presječno, retrospektivno epidemiološko istraživanje.

**Rezultati.** Tijekom sedmogodišnjeg vremenskog razdoblja od 2006. - 2012. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji registrirano je 553 bolesnika s upalnom bolesti crijeva. Od toga 378 (68,4%) bolesnika s ulceroznim kolitisom i 175 (31,6%) bolesnika s Crohnovom bolešću. Godišnja pojavnost bolesnika s ulceroznim kolitisom u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2006. - 2012. godine je  $9/10^5$  (95%CI: 8,2-9,9) i tijekom promatranih godina istraživanja opada. Godišnja pojavnost bolesnika s Crohnovom bolešću je  $4/10^5$  (95%CI: 3,4-4,2) i nije se mijenjala tijekom promatranih godina istraživanja. Pojavnost ulceroznog kolitisa u muškaraca za 1,3 puta je veća nego u žena ( $\chi^2=7,3$ ;  $P=0,007$ ), a kod Crohnove bolesti za 1,75 puta ( $\chi^2=7,08$ ;  $P=0,008$ ). Postoji veći porast zastupljenosti obje bolesti u gradu i na otocima, te među stanovništvom višeg stupnja obrazovanja. Najveći porast zastupljenosti ulceroznog kolitisa nađen u dobnoj skupini početka bolesti od 18-30 godina te 61-70 godina. Za Crohnovu bolest najveći porast zastupljenosti je u dobnoj skupini početka bolesti od 18-30 godina. Među bolesnicima s ulceroznim kolitisom udio pušača je 14%, a među bolesnicima s Crohnovom bolešću 26%. Pozitivnu obiteljsku anamnezu imalo je 14,8 % bolesnika u obje skupine.

**Zaključak.** Pojavnost i zastupljenost ulceroznog kolitisa u našem istraživanju veća je nego u prethodno objavljenim studijama u Hrvatskoj. Tijekom sedmogodišnjeg perioda istraživanja pojavnost ulceroznog kolitisa opada naspram pojavnosti Crohnove bolesti koja se tijekom godina istraživanja ne mijenja. Zastupljenost ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti linearno raste.



## **9 SUMMARY**

## **Demographic characteristics of adult patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in Split-Dalmatia County, Croatia.**

**Aim.** Recent reports of European studies have shown some changes in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in south-eastern Europe. Last studies made in some regions in Croatia have shown multiple increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. The aim of this study is to determine the incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Split-Dalmatian county in period from 2006-2012

**Methods.** The research included patients from the Register of inflammatory bowel diseases of the Clinical department for gastroenterology and hepatology. The data were registered and followed up in the Register by all licensed gastroenterologists in the area of Split-Dalmatian county. All the patients were more than 18 years old with confirmed diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease according to clearly specified criteria of ECCO. The research is an average retrospective epidemiological study.

**Results.** During the seven-year long period from 2006-2012 there were 553 patients registered with an inflammatory bowel disease in Split-Dalmatian county. 378 (68,4%) of them with ulcerative colitis, and 175 (31,6%) patients with Crohn's disease. Annual incidence of patients with ulcerative colitis in Split-Dalmatian county from 2006-2012 was  $9/10^5$  (95% CI: 8,2-9,9) and it decreased in the period of followed up years. Annual incidence of patients with Crohn's disease was  $4/10^5$  (95% CI: 3,4-4,2) and didn't change through the followed up years. Incidence of ulcerative colitis with men was 1,3 times higher than with women ( $\chi^2=7,03$ ;  $P=0,007$ ), and considering Crohn's disease it was 1,75 times higher ( $\chi^2=7,08$ ;  $P=0,008$ ). There was a major increase in representation of both diseases in towns and on islands, and among population of higher education. The highest increase of representation of ulcerative colitis was found among population with onset of disease 18-30 years old and those who were 61-70 years old. The highest increase of Crohn's disease was among the age group with onset of disease 18-30. The part of those who smoke was 14% among the patients with ulcerative colitis, and 26% among those with Crohn's disease. Positive family history was present among both groups of patients equally.

**Conclusion.** Incidence and prevalence of ulcerative colitis has been higher than in previously published studies in Croatia and they have decreased through years of research. Incidence of Crohn's disease hasn't changed through years of research, while prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease has increased linearly.

## **10 ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

**Ime i prezime:** Bruna Rošić Despalatović  
**Adresa:** Nazorov prilaz 2a, 21 000 Split  
**Telefon:** +385 21 394124, +385 91 5795288  
**Elektronička pošta:** bruna.rosic@st.t-com.hr  
**Državljanstvo:** Republike Hrvatske  
**Datum rođenja:** 2.svibnja 1971.god

## **RADNO ISKUSTVO**

- 1996-1998 KB SPLIT (doktor medicine – pripravnik)
- 1999-2003 Poliklinika za internu medicinu, ginekologiju i psihijatriju J&J Medici
- 2003- KBC Split Klinika za unutarnje bolesti

## **ŠKOLOVANJE**

- 1990-1996 Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; Studij u Splitu
- 1999-2003 specijalizacija iz interne medicine; KB Split, KBC Dubrava
- 2006-2008 uža specijalizacija iz gastroenterologije; KBC Split, KBC Dubrava

## **USAVRŠAVANJE**

- 1999-2001 poslijediplomski stručni studij „Ultrazvuk u kliničkoj medicini – gastroenterologija i hepatologija“; MF Zagreb
- 2002-2004 poslijediplomski znanstveni studij „Klinička medicina“; MF Split

## **MATERINJI JEZIK**

- hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- engleski jezik
- talijanski jezik