

EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S CROHNOVOM BOLESTI MEĐU ODRASLOM POPULACIJOM SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE

Žužul, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:316009>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Žužul

**EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S
CROHNOVOM BOLESTI MEĐU ODRASLOM POPULACIJOM SPLITSKO –
DALMATINSKE ŽUPANIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2014./2015.

MENTOR:

Doc. dr.sc. Andre Bratanić

SPLIT, srpanj 2015.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Žužul

**EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S
CROHNOVOM BOLESTI MEĐU ODRASLOM POPULACIJOM SPLITSKO –
DALMATINSKE ŽUPANIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2014./2015.

MENTOR:

Doc. dr.sc. Andre Bratanić

SPLIT, srpanj 2015

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Definicija	2
1.2.	Povijest	2
1.3.	Epidemiologija	2
1.4.	Etiologija	5
1.4.1.	Okoliš	5
1.4.2.	Genetika	6
1.5.	Imunopatogeneza	7
1.6.	Klinička slika i dijagnoza	7
1.7.	Tijek bolesti	13
1.8.	Maligna bolest	13
1.9.	Smrtnost	13
1.10.	Liječenje	14
1.10.1.	Medikamentozno liječenje	14
1.10.1.1.	Indukcijska terapija	14
1.10.1.2.	Terapija održavanja remisije	15
1.10.2.	Kirurško liječenje	16
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	17
3.	ISPITANICI I POSTUPCI	19
3.1	Ispitanici	20
3.2	Postupci	20
3.3	Statistička raščlamba podataka	21

4.	REZULTATI	22
5.	RASPRAVA	29
6.	ZAKLJUČAK	33
7.	LITERATURA	35
8.	SAŽETAK	40
9.	SUMMARY	42
10.	ŽIVOTOPIS	44

1 UVOD

1.1 Definicija

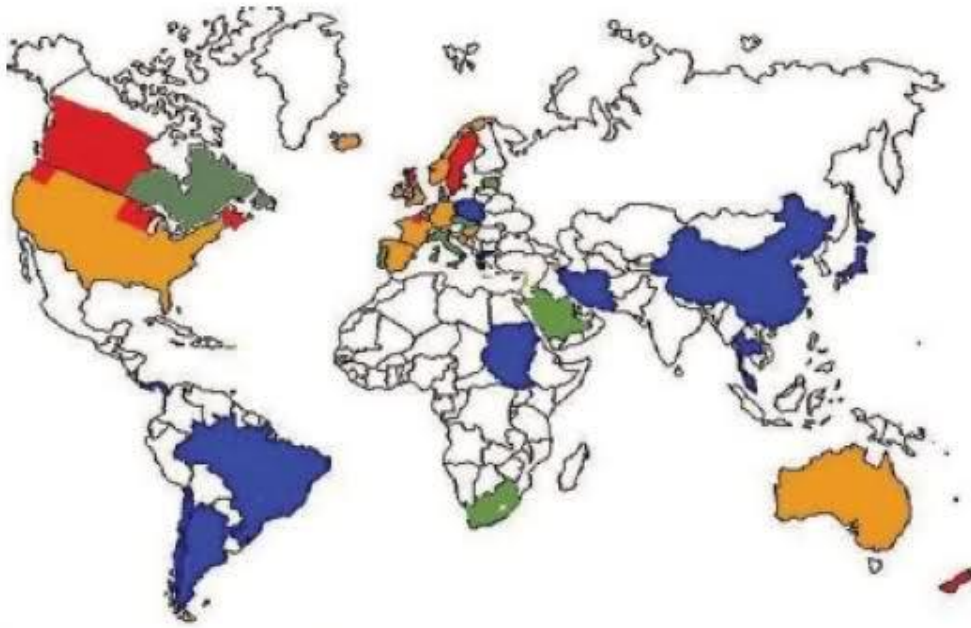
Crohnova bolest je kronična upalna bolest probavnog sustava nepoznate etiologije i nepredvidljiva tijeka. Glavna karakteristika bolesti je transmuralnost upale; upala može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa, uz česte izvancrijevne komplikacije (1). Crohnova bolest se, uz ulcerozni kolitis te indeterminirani kolitis, ubraja u upalne bolesti crijeva, koje najčešće počinju u mlađoj životnoj dobi i traju doživotno (2).

1.2 Povijest

Crohnovu bolest prvi put je opisao 1769.g. talijanski liječnik Giovanni Battista Morgagni kod bolesnika s kroničnim proljevom. Godine 1898. nekoliko slučajeva opisao je John Berg, a 1904.g. Antoni Lesniowski bolest je nazvao „ileitis terminalis“. Godine 1932. dr. Burril B Crohn i njegove kolege Ginzburg i Oppenheimer, opisali su četrnaest slučajeva slične bolesti i objavili članak u časopisu American Medical Association pod imenom, „Regionalni ileitis: patološki i klinički entitet“. Bolest se od tada naziva Crohnova bolest i taj naziv je postao službeni medicinski pojam 1932.g. (3).

1.3 Epidemiologija

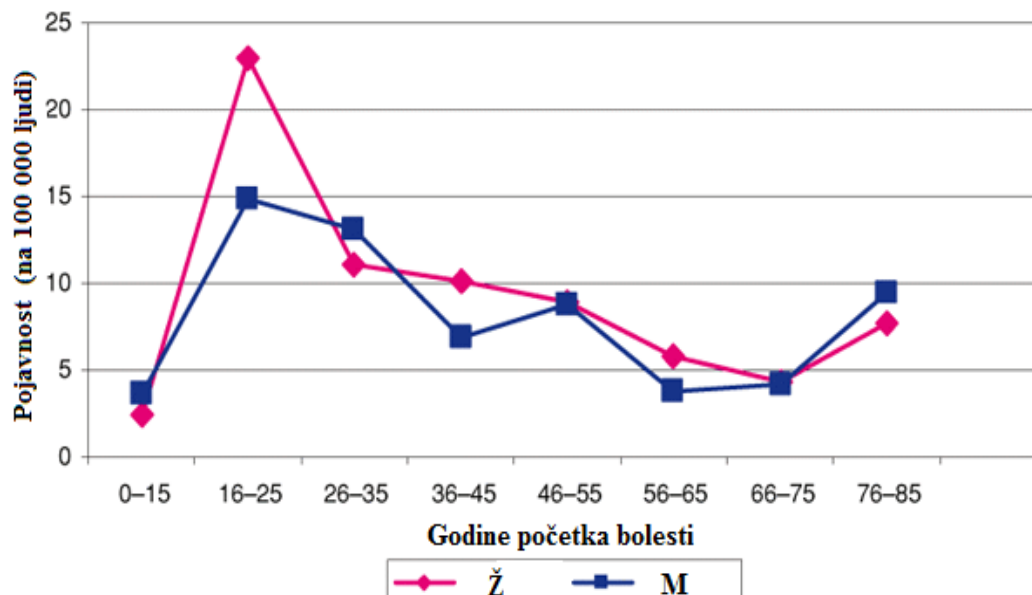
U zadnjih pedeset godina pojavnost i zastupljenost Crohnove bolesti raste širom svijeta. Najviša pojavnost je u području sjeverozapada Europe i u Sjevernoj Americi (Kanada, sjeverni dio SAD-a), a niska pojavnost u zemljama Afrike, Južne Amerike i Azije. Australija i Novi Zeland su također zemlje s visokom pojavnošću (16,5/100 000 ljudi) (2,4). Stupanj razvoja i socioekonomska situacija navedenih zemalja pokazuje da su upalne bolesti crijeva bolesti „razvijenog svijeta“, a urbanizacija se pojavljuje kao potencijalni čimbenik rizika za oboljenje. No, istraživanja pokazuju da se u područjima s dosada niskom pojavnosti javlja izrazit porast, uključujući i zemlje istočne Europe. Za Crohnovu bolest pojavnost općenito iznosi od 0,1 do 16 bolesnika na 100 000 osoba, a zastupljenost od 8 do 214 bolesnika na 100 000 osoba (2,5). Procijenjeno je da u Europi ima otprilike milijun ljudi s Crohnovom bolesti (2).



Slika 1. Globalna mapa Crohnove bolesti: crveno $>7/10^5$, narančasto $4-7/10^5$, zeleno $1-4/10^5$, plavo $<1/10^5$. (Preuzeto iz baze podataka Medscape; dostupno na <http://www.medscape.com>)

Razlike u pojavnosti i zastupljenosti između zemljopisnih sjevernijih i južnih dijelova poznate su kao sjeverno – južni gradijent. Primijećen je i u Sjevernoj Americi i u Europi, ali i unutar pojedinih zemalja također. Tako je primijećeno da je bolest učestalija na sjeveru Norveške, Francuske, Španjolske, Italije, u odnosu na jug tih zemalja (6). Zadnja istraživanja pokazala su da su razlike ipak manje, nego što se ranije mislilo. Smatra se da je razlog tome porast učestalosti u južnim područjima, a stabilizacija učestalosti na sjeveru (7). Postoje istraživanja i o tzv. istočno – zapadnom gradijentu u Europi, koja su također pokazala da razlika među zemljama postoji, ali je manja no što se očekivalo (8). Zemlje Južne Amerike imaju nisku pojavnost i zastupljenost te bolesti. Latinoamerikanci koji žive u SAD-u imaju manju sklonost razvoju upalnih bolesti crijeva nego bijelci (9). Crohnova bolest je rijetka i u Aziji; međutim istraživanja pokazuju da se i u zemljama Azije povećava broj oboljelih zadnjih godina. Ulcerozni kolitis je učestaliji, međutim Crohnova bolest ima veći porast pojavnosti pa se očekuje da bi u budućnosti mogla postati učestalija, pogotovo u razvijenijim zemljama Azije. Među Azijatima bolest počinje u nešto kasnijoj životnoj dobi (prosjek 30 godina, za razliku od 24 u bijelaca), a među oboljelima prevladavaju muškarci. Također se bilježe rjeđe ekstraintestinalne manifestacije te potreba za kirurškim liječenjem (10). Što se

tiče podataka iz Hrvatske, rezultati svježih istraživanja su pokazali izrazit porast pojavnosti i zastupljenosti upalnih bolesti crijeva u zadnjih trideset godina. Navedeni trend se bilježi i u ostalim zemljama jugoistoka Europe (4,11). Podatci migracijskih studija pokazuju da djeca emigranata u moderniziranije zemlje imaju povišen rizik za obolijevanje od upalnih bolesti crijeva, dok njihovi roditelji većinom zadržavaju stari rizik za pojavnost bolesti, što upućuje na to da okolišni čimbenici najveći utjecaj imaju upravo u djetinjstvu (6,10,12). Crohnova bolest većinom se javlja u mlađih odraslih, između 20. – 30. godine života. Među pedijatrijskom populacijom češća je Crohnova bolest, dok je općenito u populaciji nešto učestaliji ulcerozni kolitis (13).



Slika 2. Godišnja pojavnost u žena i muškaraca specifična za godine. (Preuzeto iz baze podataka Medscape; dostupno na <http://www.medscape.com>)

U zemljama sa visokom pojavnosti bolesti bolest je nešto češća među ženama, međutim pojavnost među muškarcima je u porastu, tako da bolest postaje jednako učestala, a ponegdje i učestalija u muškaraca nego u žena. Među pedijatrijskom populacijom Crohnova bolest je učestalija kod dječaka (2).

1.4 Etiologija

Točan uzrok bolesti još uvijek je nedovoljno poznat. Postoji više teorija temeljenih na rezultatima istraživanja. Za sada se smatra da je bolest multifaktorijalne etiologije, te nastaje kao kombinacija okolišnih i genetskih čimbenika. Bolest vjerojatno nastane u osoba s genetskom predispozicijom, a nakon određenog poremećaja u imunoregulaciji (14).

1.4.1. Okoliš

Od okolišnih čimbenika pušenje je najbolje istraženo. Nekoliko studija pokazalo je da pušači imaju lošiji klinički ishod nego nepušači. Također, pušenje je povezano s većim rizikom od razvoja postoperativnog relapsa bolesti i povećanom potrebom za imunomodulatorima. Međutim, pušenje nema jednak utjecaj u svih pacijenata. Pretpostavlja se da to ovisi o spolu i lokalizaciji bolesti. Tako je pokazano da pušenje ima veći utjecaj u žena i u osoba koje imaju ilealnu lokalizaciju upale. Može se reći da pušenje ne predstavlja rizik za pojavu bolesti, već pogoršava tijek bolesti u oboljelih (6,15). Neka istraživanja o utjecaju antiinflamatornih lijekova u razvoju upalnih bolesti crijeva pokazala su moguć utjecaj uzimanja tih lijekova na relaps bolesti, pogotovo pri početku terapije. Od ostalih lijekova povezanih sa razvojem bolesti istražuju se oralni kontraceptivi, te antibiotici, posebno tetraciklini i cefalosporini (15).

Osim toga, od ostalih okolišnih čimbenika moguć je utjecaj pretilosti, stresa, cjepiva protiv pertusisa i polio virusa, apendektomije (u prvoj godini nakon operacije) na razvoj Crohnove bolesti. Rezultati istraživanja o utjecaju dojenja su kontroverzna: jedni pokazuju protektivnu ulogu u razvoju Crohnove bolesti tijekom djetinjstva, dok drugi govore o mogućem negativnom utjecaju (15).

Poznato je da s modernizacijom društva dolazi i do promjena prehrambenih navika. Dosta istraživanja je provedeno o utjecaju prehrambenih navika na razvoj Crohnove bolesti. Rezultati su pokazali da su povećana konzumacija životinjskih proteina (crveno meso) i mliječnih masnoća, pogotovo omega - 6 - masnih kiselina (sir) i smanjena konzumacija omega - 3 - masnih kiselina, povezane s razvojem Crohnove bolesti. Dostatan unos povrća i voća smanjuje rizik (6).

Kao mogući okidači bolesti istraživani su i *Mycobacterium avium paratuberculosis* i invazivna *Escherichia coli*, međutim nije jasno dokazan njihov utjecaj (6).

1.4.2. Genetika

Mnoga istraživanja na jednojajčanim i dvojajčanim blizancima pokazala su da genetska predispozicija ima značajniju ulogu u razvoju Crohnove bolesti nego ulceroznog kolitisa. Studije su pokazale da srodnici prvog koljena oboljelih od Crohnove bolesti imaju 12 do 15 puta veći rizik za pojavu bolesti od ljudi jednakih godina u općoj populaciji. Dosad je pronađeno nekoliko gena koji su povezani sa Crohnovom bolešću. Ti geni su povezani s prepoznavanjem receptora, s homeostazom epitelne barijere, te njenim integritetom, autofagijom i diferencijacijom limfocita. Pronalazak specifičnih gena je otežan zbog izostanka mendeljevskog principa nasljeđivanja. Najvjerojatnija je poligenetska narav bolesti, uz okolišne čimbenike i crijevne mikroflore, koji skupa sudjeluju u razvoju bolesti (14). Genome Wide Association studije su istraživale mogućih 99 genetskih varijanti koje su povezane s upalnim bolestima crijeva, od kojih je 28 povezano s obe bolesti, dok je najsnažniji lokus povezan samo s Crohnovom bolesti bio NOD2 (16). Taj lokus je IBD1 lokus na kromosomu 16, poznat još kao CARD15 gen. Osim s nastankom bolesti gen je povezan s ileocekalnom lokalizacijom bolesti, ranim početkom bolesti, strikturirajućim fenotipom i ranim rizikom od operacije (14,17). Produkt NOD2/CARD15 je citosomalni protein koji je intracelularni senzor za bakterije, to jest, za dio bakterijskog peptidoglikana, tzv. MDP. NOD2/CARD15 se prvenstveno nalazi u dendritičnim stanicama, makrofagima i Panetovim stanicama crijeva, pluća i epitelnim stanicama sluznice usta. U europskoj i američkoj populaciji tip mutacije gena utječe na LRR domenu gena gdje takav mutant ne može blokirati TLR2. NOD2 normalno odgovara na MDP te limitira TLR2 signal i preko aktivacije NF κ 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 κ B stvara IL 12 i dovodi do upale. Uz to, ekspresija NOD2/CARD15 gena potiče stvaranje β -defensina u Panetovim stanicama, što je direktni antibakterijski protein, a taj je mehanizam inaktiviran u Crohnovoj bolesti (17). Postoje neka istraživanja koja pokazuju drugi model djelovanja NOD2 mutacije, preko blokiranja transkripcije IL-10, koji je jedan od najvažnijih protuupalnih citokina (18). Tri istraživanja povezuju mutaciju NOD2 s poremećenim mehanizmom autofagije. Autofagija je osnovni odgovor na stres koji koriste stanice kako bi osigurale svoj opstanak u štetnim uvjetima (19). Otkriven je i drugi gen povezan s poremećenom autofagijom – ATG16L1 (20). Postoje i druge mutacije gena povezanih s

razvojem Crohnove bolesti kao što su IL23R, IBD5, TNFSF15, FHIT, no njihova zastupljenost u populaciji, ni točan mehanizam djelovanja još nije dovoljno poznat (14).

1.5. Imunopatogeneza

Okidač patogenetskog niza je antigen, vjerojatno bakterija ili njezin dio u lumenu crijeva. Antigen-prezentirajuće stanice, uključujući makrofage, prerade antigen i prikažu ga pomoćničkom (Th) limfocitu te dovode do njegove aktivacije i diferencijacije. Pomoćnički limfociti dijele se na Th1, Th2, Th3, Th17 i Tr 1 stanice. Limfociti Th1 i Th2 proizvode citokin IL-10. On utječe na TGF β (transforming growth factor) i Th3 te modulira upalu. T-stanica izlučuje IL-4 koji potiče diferencijaciju u Th2. Aktivirani makrofag izlučuje IL-12 i omogućava diferencijaciju T-stanice u Th1 i Th17. Makrofag dodatno stimulira IFN- γ kojeg proizvodi Th1 što zatvara krug daljnjeg lučenja IL12 i TNF- α 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. Ekspresija integrina na leukocitima i adhezijskih molekula na endotelnim stanicama potiče nakupljanje granulocita i makrofaga u lamini proprijii. Jednom prisutne, te stanice otpuštaju proinflamatorne 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, npr. epitelni faktor rasta i keratocitni faktor rasta. Tijekom vremena patoimunološki mehanizam se mijenja što može značajno utjecati na terapijski odgovor i time zahtjeva promjenu strategije liječenja (1,21).

1.6 Klinička slika i dijagnoza

Crohnova bolest može se očitovati raznolikim simptomima (Tablica 1). Najčešći simptomi su: abdominalna bol, proljev, gastrointestinalno krvarenje, umor, vrućica i gubitak težine. Diferencijalno dijagnostički, u anamnezi je potrebno dobiti informacije o mogućem nedavnom putovanju, korištenju antibiotika, intoleranciji na određenu hranu, uzimanju lijekova, pušenju, te postoji li u obitelji netko s anamnezom upalne bolesti crijeva. Ono na što valja obratiti pozornost svakako su ekstraintestinalne manifestacije bolesti, kao što su problemi sa zglobovima, očima, anemijom, gubitkom na težini. Pri pregledu obavezno treba

obratiti pozornost na anogenitalnu regiju, jer jedna trećina oboljelih ima perianalni apsces, fisuru ili fistulu kao početni nalaz bolesti (22).

Tablica 1. Simptomi Crohnove bolesti

Intestinalni simptomi	Ekstraintestinalni simptomi
Bol	Gubitak tjelesne težine
Proljevi	Povišena temperatura
Gastrointestinalno krvarenje	Anemija, stomatitis
Analne fistule	Uveitis/iritis, episkleritis
Perianalni apsces	Artralgijske, artritis
	Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum

Standardom fenotipske klasifikacije Crohnove bolesti danas se smatra Montrealska klasifikacija bolesti, bitna kako za kliničko praćenje bolesnika, tako i za smjer liječenja. Njom su obuhvaćena sva tri kriterija bitna za dijagnozu – dob bolesnika kod postavljanja dijagnoze, lokalizacija bolesti i predominantni fenotip (Tablica 2) (23).

Po lokalizaciji bolest pokazuje diskontinuiranost; može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usta do anusa. Klasificira se kao bolest ileuma, kolona, ileokolona i/ili gornjeg intestinalnog trakta. Najčešća lokalizacija bolesti je u ileokolonu (2,5,10,24).

Prema kliničkom ponašanju bolest dijelimo na inflamatornu (nepenetrirajuću/nestrikturirajuću), penetrirajuću i strikturirajuću. U početku bolesti inflamatorni tip je najčešće prisutan, no s trajanjem bolesti često dolazi do razvoja komplikacija, kao što su strikture ili fistule. Rizik od razvoja komplikacija bolesti je manji ako je pri postavljanju dijagnoze perianalni nalaz uredan. Bolest tankog crijeva je povezana s češćim razvojem komplikacija tijekom prvih godina nakon postavljanja dijagnoze, dok bolest lokalizirana u kolonu ostaje inflamatornog tipa dugi niz godina (2).

Tablica 2. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

Crohnova bolest	
A1	<16 godina kod potvrde dijagnoze
A2	17 do 40 godina kod potvrde dijagnoze
A3	>40 godina 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	parenteralne fistule

Aktivnost bolesti definiramo klinički i endoskopski. Tijekom godina osmišljeni su neki indeksi kojima se može izmjeriti težina bolesti i odrediti terapijski pristup. Jedan od najčešće korištenih je Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI, engl. *Crohn's Disease Activity Index*) (Tablica 4).

Europsko društvo za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO, engl. *European Crohn's and Colitis Organisation*) je 2010.g. donijelo nove smjernice za aktivnost bolesti. CDAI > 150 znači aktivnu bolest, a dijeli se na blagu, umjerenu i tešku. CDAI < 150 se smatra remisijom (Tablica 3) (25).

Tablica 3. Klasifikacija aktivnosti Crohnove bolesti ECCO 2010

Blagi	Umjereni	Teški
CDAI 150-220	CDAI 220-450	CDAI >450
<10% gubitak težine	th blagog oblika neučinkovita	kaheksija BMI<18
bez znakova opstrukcije	bez opstrukcije	opstrukcija, apsces
bez povišene temperature	povremeno povraćanje ili	intenzivni terapijski pristup bez
	>10% gubitak težine	učinka
bez dehidracije	palpabilna abdominalna masa	povišen CRP
bez abdominalnih masa	CRP iznad normale	
CRP malo iznad normale		

Ipak, većina se kliničara u rutinskom radu služi uvidom u anamnestičke podatke i fizikalni status bolesnika, te jednostavnim laboratorijskim parametrima, kao što su sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, broj trombocita, fibrinogen, te neki markeri iz stolice, poput laktoferina, kalprotektina i leukocitne esteraze (26). Od dodatnih laboratorijskih testova koji nam mogu biti smjernice u dijagnosticiranju Crohnove bolesti spomenut ćemo antitijela protiv *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), antitijela protiv vanjskog membranskog porina C *Escherichiae coli* (OmpC), anti-I2 i CBir1. Prisutnost navedenih antitijela povezana je s ranijim početkom bolesti, kompliciranom bolesti (B2, B3) i ranijom potrebom za kirurškim liječenjem (27). Osim navedenih laboratorijskih pretraga, u dijagnosticiranju Crohnove bolesti važno je analizom stolice isključiti infekcije s npr. *C. difficile*, *Yersiniae*, *Campylobacter*, koje mogu dati sličnu kliničku sliku.

Nakon smirivanja akutne faze, potrebno je učiniti endoskopski pregled, koji uključuje kolonoskopiju s ileoskopijom, uz biopsiju i patohistološku analizu sluznice, što predstavlja zlatni standard u dijagnozi Crohnove bolesti (1).

Tablica 4. Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CAI)

Parametar	Koeficijent
1. Broj tekućih/mekanih stolica tijekom sedam dana	x2
2. Bol u trbuhu tijekom sedam dana	x5
0 = odsutna	
1 = blaga	
2 = umjerena	
3 = teška	
3. Opće stanje tijekom sedam dana	x7
0 = dobro	
1 = umjereno	
2 = loše	
3 = vrlo loše	
4 = izrazito loše	
4. Izvancrijevni simptomi	x20
artritis/artralgije	
iritis/uveitis	
eritema nodosum, stomatitis	
pioderma gangrenosum	
analne fisure, fistule i apscesi	
ostale fistule	
febrilnost tijekom prethodnog tjedna veća od 37.2 °C	
5. Opijati kao terapija proljeva	x30
0 = ne	
1 = da	
6. Palpabilne abdominalne mase	x10
0 = ne	
2 = vjerojatno	
5 = sigurno	
7. Hematokrit	x6
muškarci 47 %, žene 42 %	
8. Tjelesna težina	x1
$(1 - \text{tj.težina}) / \text{standardna težina} \times 100$	

ZBROJ

remisija < 150

umjerena aktivnost 150-450

teška bolest > 450

Karakterističan endoskopski nalaz pokazuje segmentalno zahvaćenu sluznicu crijeva s većim ili manjim ulceracijama, a zahvaćeni segmenti su međusobno razdvojeni područjima nepromijenjene sluznice. Najranija makroskopska manifestacija jesu mali aftozni ulkusi koji s vremenom konfluiraju u linearne ulkuse, koji u kombinaciji s transverzalnim ulceracijama daju sluznici izgled raspucane zemlje. Seroza je upaljena, zamućena, crvenkasta i zrnata. Kao rezultat edema, upale, fibroze i hipertrofije mišićne stijenke dolazi do zadebljanja crijevne stijenke i mezenterija, što može dovesti do suženja lumena. Širenjem upale sa zahvaćenog dijela crijeva na susjedne organe mogu nastati fistule. Patohistološki se vidi da upalni infiltrat zahvaća sve slojeve crijevne stijenke. Najranija mikroskopska značajka jest nakupljanje granulocita u sluznici. Dolazi do nakupljanja neutrofila u epitelu kripti, prilikom čega ga razaraju i nastaju kriptalni apscesi. Kao posljedica dugotrajne upale kripte postaju nepravilne i razgranane, a resice u tankom crijevu zaravnjene ili skraćene i proširene, te dolazi do atrofije sluznice crijeva. Cijelom debljinom stijenke mogu se pronaći limfoidni agregati, te nekazeozni granulomi. Granulomi mogu nastati u limfnim čvorovima, peritoneumu, jetri, kao i svim slojevima crijevne stijenke, a i u dijelovima probavnog sustava koji nisu zahvaćeni upalom. Iako su patognomonični kad se pronađu, granulomi se ne nalaze u gotovo 50% oboljelih od Crohnove bolesti. Izgleda da njihovo prisustvo nije u korelaciji s kliničkim tijekom (28).

Kolonoskopija je kontraindicirana u akutnoj fazi bolesti, toksičnom megakolonu i u bolesnika s radiološki dokazanim fistulama (1). Ezofagogastroduodenoskopija je preporučena pacijentima sa simptomima gornjeg probavnog trakta, asimptomatskim pacijentima s anemijom zbog manjka željeza i pacijentima s aktivnom Crohnovom bolesti koji imaju normalnu kolonoskopiju. Radi otkrivanja mogućih komplikacija bolesti može se koristiti UZV, CT, MR (osobito MR enterografija) i scintigrafija (22).

1.7 Tijek bolesti

Tijek bolesti je nepredvidljiv. Dob mlađa od 40 pri postavljanju dijagnoze, prisustvo perianalne bolesti, potreba za steroidima pri prvoj epizodi bolesti i lezije gornjeg gastrointestinalnog trakta pokazali su se samostalnim čimbenicima nepovoljnijeg ishoda. S druge strane, pozitivna obiteljska anamneza i ekstraintestinalne manifestacije nisu pokazatelji lošijeg ishoda bolesti. Potreba za kirurškim liječenjem, kao i nastavak pušenja i nakon operacije u većini istraživanja su se pokazali čimbenicima visokog rizika od postoperativnog relapsa (27).

1.8 Maligna bolest

Jedna od najopasnijih komplikacija upalnih bolesti crijeva svakako je razvoj karcinoma. Povezanost Crohnove bolesti i kolorektalnog karcinoma nije nedvojbeno dokazana. Neka istraživanja pokazuju da oboljeli imaju povećan rizik od karcinoma kolona, ali ne i rektuma. Druga istraživanja iz istočne i sjeverne Europe su pokazala da se rizik za razvoj karcinoma u oboljelih ne razlikuje od opće populacije, dok su studije iz Kanade pokazale povećan rizik (4). Rizik od pojave NHL i Hodgkin limfoma također nije nedvosmisleno dokazan. Nedavna istraživanja pokazala su da je rizik ipak povećan u muškaraca oboljelih od Crohnove bolesti, liječenih imunomodulatorima, tiopurinima (29). U nekim istraživanjima također je dokazano da kombinirana terapija imunomodulatorima i biološkim lijekovima povećava rizik i od kožnih tumora i od limfoma (30).

1.9 Smrtnost

Smrtnost, opća i specifična za bolest, u oboljelih od Crohnove bolesti se uvođenjem novih lijekova smanjila, no i dalje je ostala 50 % veća u odnosu na opću populaciju (2,9). Najviša smrtnost je u prvoj godini od dijagnoze, a s godinama trajanja bolesti opada. Pacijenti većinom umiru zbog infekcija, karcinoma, kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, te gastrointestinalnih bolesti, povezanih ili nepovezanih s Crohnovom bolešću. Primijećeno je da je smrtnost veća u žena, nego u muškaraca i u onih oboljelih prije dvadesete godine života (2,31).

1.10 Liječenje

Ispravan pristup liječenju ovisi o lokaciji bolesti, aktivnosti, fenotipu, prisutnosti ekstraintestinalnih manifestacija i komplikacija. Cilj terapije je kontrola simptoma, postizanje i održavanje kliničke remisije uz što manje nuspojave liječenja. Nedavna istraživanja su ukazala na izrazitu važnost postizanja potpunog mukoznog cijeljenja. Postizanje i održavanje potpunog cijeljenja sluznice može promijeniti tijek bolesti, a povezano je i s dužom kliničkom remisijom i smanjenjem broja hospitalizacija i kirurških zahvata, te je, stoga, današnji terapijski pristup usmjeren upravo tome (32). Također, svi pacijenti trebaju prestati pušiti, izbjegavati upotrebu protuupalnih lijekova i oralnih kontraceptiva, paziti na prehranu (22).

1.10.1 Medikamentozno liječenje

1.10.1.1 Indukcijska terapija

Tradicionalni medikamentozni „step-up“ pristup liječenju blage bolesti počinje kortikosteroidima ili mesalazinom, a po potrebi se dodaju imunomodulatori i biološki lijekovi. U novije vrijeme neki stručnjaci zagovaraju u inicijalnom liječenju uključivanje biološke terapije („top down strategija“), i postupno smanjivanje doze, kako se bolest mijenja (22).

Kao indukcijska terapija izbora iliocekalno lokalizirane blage bolesti koriste se topički steroidi – budesonid, 9 mg/dan. Budesonid ima prednost pred prednizolonom zbog manje nuspojava. Također, u usporedbi s mesalazinom, budesonid je učinkovitiji. Srednje teška bolest ileocekalne lokalizacije liječi se također budesonidom, a kao dodatna terapija može se koristiti i azatioprin. U slučaju nuspojava azatioprina, koristi se metotreksat. U slučaju da remisiju nije moguće uspostaviti, u liječenje se uključuju biološki, anti-TNF lijekovi, infliximab ili adalimumab. Ako je dijagnosticirana teška bolest, kao indukcijska terapija uključuju se sistemski kortikosteroidi. Ako remisija nije postignuta, dodaju se imunomodulatori (azatioprin), ili anti-TNF lijekovi. Ako je bolest lokalizirana, može se razmisliti i o kirurškom zahvatu. Antibiotici nisu preporučeni za indukciju remisije, daju se jedino kada sumnjamo na mogući razvoj septičkih komplikacija (33).

Bolest koja je lokalizirana u kolonu najčešće je teškog oblika i agresivnija je (često ide uz perianalne komplikacije). Kao indukcijsku terapiju koristimo sulfasalazin za blagi oblik bolesti. Za liječenje teškog oblika koriste se sistemski kortikosteroidi. Ako remisiju nije

moгуće uspostaviti uključuju se biološki, anti-TNF lijekovi. Ako ni oni nisu učinkoviti, treba razmisliti o kirurškom liječenju (33).

Ekstenzivna bolest ileuma počinje se liječiti sistemskim kortikosteroidima i azatioprinom ili metotreksatom. Ovisno o tijeku bolesti treba razmisliti o uključivanju anti-TNF lijekova. Ako je bolest aktivna i u gornjem gastrointestinalnom traktu, liječenje počinjemo kombinacijom inhibitora protonske pumpe i sistemskih kortikosteroida (33).

Generalno govoreći, u osoba koje pri dijagnozi imaju određene čimbenike za lošiju prognozu (dob<40 pri dijagnozi, potreba za steroidima u prvoj epizodi, perianalna bolest), treba ranije razmisliti o uvođenju biološke terapije (anti-TNF lijekova) u liječenje (33).

1.10.1.2 Terapija održavanja remisije

Kortikosteroidi su i dalje vrlo učinkovita terapija za aktivnu bolest, no nema im mjesta u terapiji održavanja remisije. Istraživanja su pokazala da će samo jedan od četiri pacijenta liječenih kortikosteroidima biti u remisiji nakon godinu dana, unatoč tome što su u liječenje uključeni i imunomodulatori. Lijekovi izbora za održavanje remisije jesu azatioprin/metotreksat, te anti-TNF lijekovi (infliksimab, adalimumab), kao monoterapija ili u kombinaciji. Dosta je nepoznanica vezano za pitanje kada treba prestati s terapijom održavanja. Smatra se da se u pacijenata uspješno liječenih tiopurinima (azatioprinom) može prestati nakon četiri godine. Nema dovoljno podataka koji govore kada treba prestati s terapijom održavanja u pacijenata koji su liječeni metotreksatom ili biološkim lijekovima. Svakom pacijentu treba pristupiti individualno i odvagati mogući rizik i posljedice nuspojava tih lijekova (33).

U liječenju perianalnih fisura i kroničnih fistula primjenjuju se antibiotici, imunosupresivi, te anti-TNF lijekovi. Istraživanja su pokazala da je infliksimab odlična terapija za kronične kožne bolesti koje ne odgovaraju na terapiju antibioticima ili tiopurinima. U liječenju unutarnjih fistula, kirurgija je često najbolja terapijska opcija (9,22).

1.10.2 Kirurško liječenje

Crohnova bolest, za razliku od ulceroznog kolitisa, ne može biti izliječena kirurški. S druge strane, u bolesnika s Crohnovom bolesti veća je učestalost hospitalizacija i kirurških zahvata nego u onih s ulceroznim kolitisom (24,34). Nekoliko studija iz Europe je pokazalo da unutar 20 godina od početka bolesti otprilike 70 - 80 % bolesnika treba kirurško liječenje. (2,35,36,37). Prema velikoj studiji iz SAD-a 64% bolesnika treba operaciju unutar 30 godina od početka bolesti (2). Najčešće indikacije za kirurško liječenje uključuju: refraktrnu bolest, nezaustavljivo krvarenje, perforaciju, opstrukciju, apsces, displaziju, karcinom i fulminantni oblik bolesti koji ne odgovara na konzervativnu terapiju. U bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti koja se ne smiruje za sedam do deset dana od početka intenzivnog medikamentoznog liječenja mora se razmotriti kirurško liječenje. Najčešće operacije jesu resekcije, strikturoplastika i drenaža apscesa. Preporučene su ograničene resekcije i strikturoplastike, jer se smatra da su recidivi na mjestu anastomoze pravilo, a također i kako bi se spriječio i/ili odgodio razvoj sindroma malapsorpcije (1,22,38). Zadnjih godina potreba za kirurškim liječenjem je smanjena zahvaljujući razvoju bioloških lijekova i imunomodulatora, no oni trebaju biti uključeni ranije u terapiju, prije razvoja ireverzibilnih anatomskih lezija (2,8). Veliki problem kod liječenja Crohnove bolesti su česti relapsi. Brojna istraživanja pokazala su da je rizik od postoperativnog relapsa bolesti kroz 10 godina oko 50 %, a samo oko 10% bolesnika otprilike ima dugotrajnu kliničku remisiju. Aktivni pušači koji nastave pušiti i nakon prve operacije imaju dvostruko veći rizik od postoperativnog relapsa (27). Osim toga, povijest prijašnjih operacija, penetrirajući fenotip bolesti, perianalna bolest, te upala ileuma, također su čimbenici višeg rizika relapsa (27,38). Tiopurini su lijekovi izbora za prevenciju relapsa u pacijenata koji imaju barem jedan od navedenih rizika. Preporučuje se učiniti ileokolonoskopiju tijekom prve postoperativne godine, kako bi se utvrdila eventualno postojanje i ozbiljnost perianastomotskih lezija. Taj endoskopski nalaz smatra se najboljim pokazateljem kliničkog razvoja bolesti, tako da se postoperativno profilaktično liječenje treba temeljiti na ozbiljnosti endoskopskih lezija (27).

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

- 1) Utvrditi pojavnost Crohnove bolesti tijekom devetogodišnjeg razdoblja u Splitsko-dalmatinskoj županiji.
- 2) Analizirati zastupljenost spolova među bolesnicima.
- 3) Utvrditi prosječnu dob početka bolesti te najzahvaćeniju dobnu skupinu.
- 4) Analizirati razlike u pojavnosti bolesti među različitim geografskim područjima Splitsko-dalmatinske županije.
- 5) Analizirati povezanost stupnja obrazovanja i pojave Crohnove bolesti.
- 6) Analizirati učestalost pojedinih lokalizacija bolesti.
- 7) Analizirati aktivnost bolesti kod novootkrivenih bolesnika.
- 8) Analizirati povezanost različitih čimbenika (obiteljska anamneza, pušenje, fenotip bolesti, ekstraintestinalne manifestacije) s težinom bolesti.

3 ISPITANICI I POSTUPCI

3.8 Ispitanici

U istraživanje su uključena 204 bolesnika s dijagnozom Crohnove bolesti iz Registra za upalne bolesti crijeva Kliničkog odjela za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Split, kojem gravitira oko 460 000 stanovnika Splitsko – dalmatinske županije. 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 Crohnove bolesti po jasno navedenim kriterijima ECCO-a (25). Istraživanje je presječno retrospektivno epidemiološko istraživanje, stoga Etičko povjerenstvo nije zahtijevalo informirani pristanak bolesnika.

3.9 Postupci

Dijagnoza Crohnove bolesti postavlja se na temelju kriterija Europske Crohn i kolitis organizacije (ECCO) iz 2010.g. (25). Za dijagnozu je potrebno imati dva od četiri dijagnostička kriterija. Za klasifikaciju lokalizacije bolesti koristi se Montrealska klasifikacija za Crohnovu bolest iz 2006.g (23). Za aktivnost bolesti koriste se ECCO preporuke iz 2010.g. (25).

Kod svih bolesnika određeni su sljedeći anamnestički parametri:

- dob (godine)
- spol (muško/žensko)
- mjesto boravka (grad/prigradska naselja/otoci/zagora)
- stručna sprema (niža/srednja/viša/visoka)
- obiteljska anamneza, uža i šira (ulcerozni kolitis/Crohnova bolest/karcinom kolona)
- pušenje (da/ne)
- dob početka bolesti (godine)
- lokalizacija bolesti u novootkrivenih bolesnika (tanko crijevo/ileokolon/debelo crijevo)
- aktivnost bolesti u novootkrivenih bolesnika (blagi/umjereni/teški oblik)
- prirodni tijek bolesti (upalni/strikurirajući/fistule/perianalna bolest)
- dijagnostički postupci (totalna kolonoskopija, ileoskopija, patohistološka potvrda bolesti)
- medikamentozno liječenje (kortikosteroidi/imunosupresivi/anti-TNF)
- operativno liječenje (da/ne).

3.10 Statistička raščlamba podataka

Prikupljeni podatci o ispitanicima uneseni su u Microsoft Excel za Windows. Obrada podataka napravljena je u statističkom paketu SPSS. U obradi podataka koristili smo χ^2 test, Spearman koeficijent korelacije ρ . Rezultate smo prikazivali tablično i grafički te ih interpretirali na razini značajnosti $P < 0,05$.

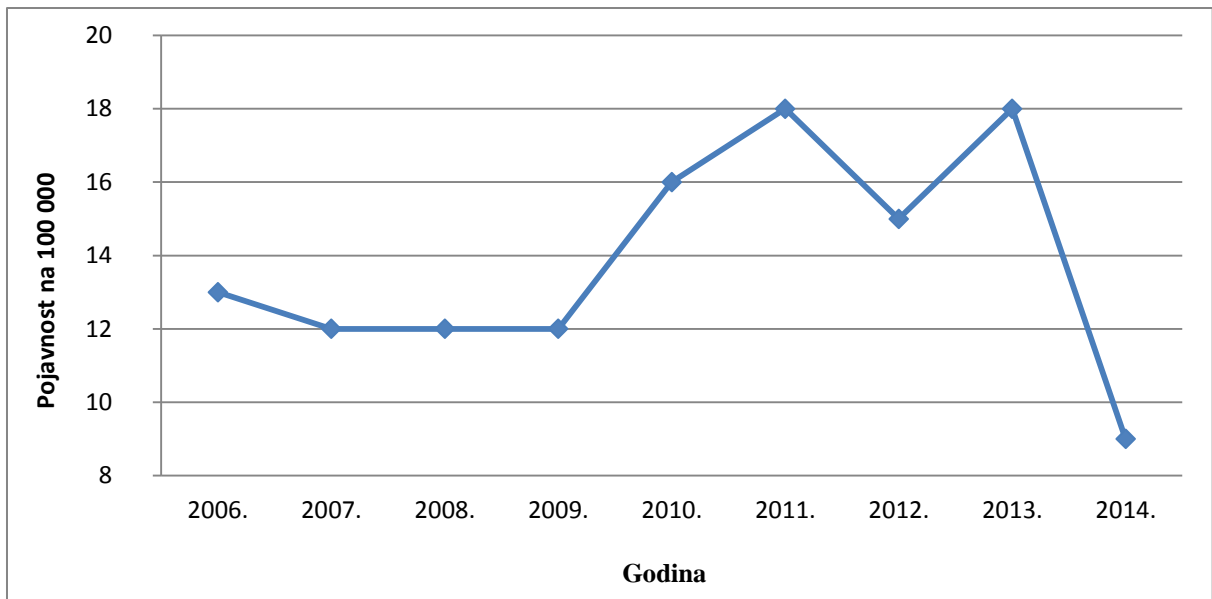
U razdoblju od 2006. do 2014. godine na Kliničkom odjelu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Split registrirana su ukupno 204 pacijenta s Crohnovom bolesti. Od njih 204, 83 pacijenta su imali dijagnozu prije 2006.g., dok je kod 121 pacijenta bolest dijagnosticirana u periodu od 2006. do 2014. godine. Godišnja pojavnost bolesnika s Crohnovom bolesti je 3,8 na 100 000 stanovnika (Tablica 1).

Tablica 1. Incidencija Crohnove bolesti u KBC-u Split (referentan broj stanovnika >18 godina koji gravitira bolnici je 352 351 ljudi).

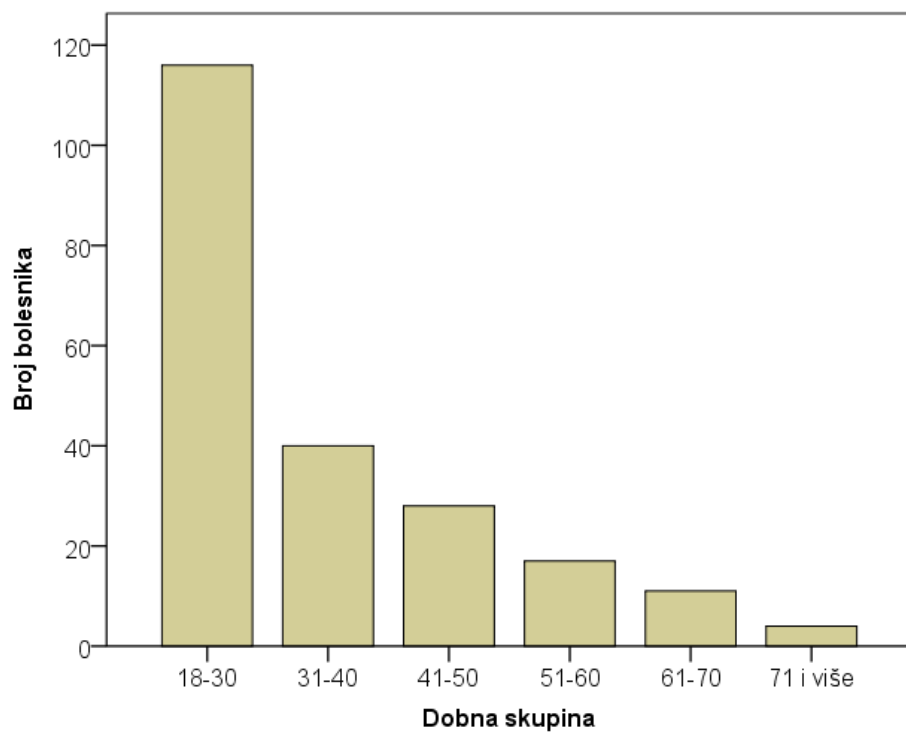
Godina	KBC Split	
	broj bolesnika	na 100 000
2006.	14	4,0
2007.	11	3,1
2008.	11	3,1
2009.	11	3,1
2010.	15	4,3
2011.	16	4,5
2012.	18	5,1
2013.	16	4,5
2014.	9	2,6
2006. – 2014.	121	3,8

Broj novodijagnosticiranih slučajeva nije pokazivao statistički značajan trend ($P=0,959$, $\beta=0,02$) (Slika 1).

Od ukupno 204 bolesnika s Crohnovom bolesti, muškaraca je bilo 116 (56,9%), a žena 88 (43,1%). Prosječna dob svih bolesnika iznosila je $42,4 \pm 15,6$ godina; za žene $40,2 \pm 13,8$ godina, a za muškarce $45,3 \pm 17,4$ godina, što je bila statistički značajna razlika ($P=0,024$). Medijan početka bolesti je 29 godina. Dobna razdioba ukazala je na najveći broj ispitanika u mladim dobnim skupinama (Slika 2).



Slika 1. Kretanje pojavnosti Crohnove bolesti tijekom devetogodišnjeg razdoblja



Slika 2. Prikaz broja bolesnika prema dobnim skupinama

Analiza obrazovne strukture ukazala je na najveći broj ispitanika sa srednjom razinom obrazovanja 137 (67,2%), dok je u ostalim skupinama bilo puno manje bolesnika: 25 (12,3%) s osnovnim obrazovanjem, 11 (5,4%) s višim obrazovanjem te 31 (15,2%) s visokim stupnjem obrazovanja (Tablica 2).

Tablica 2. Analiza strukture prema obrazovanju

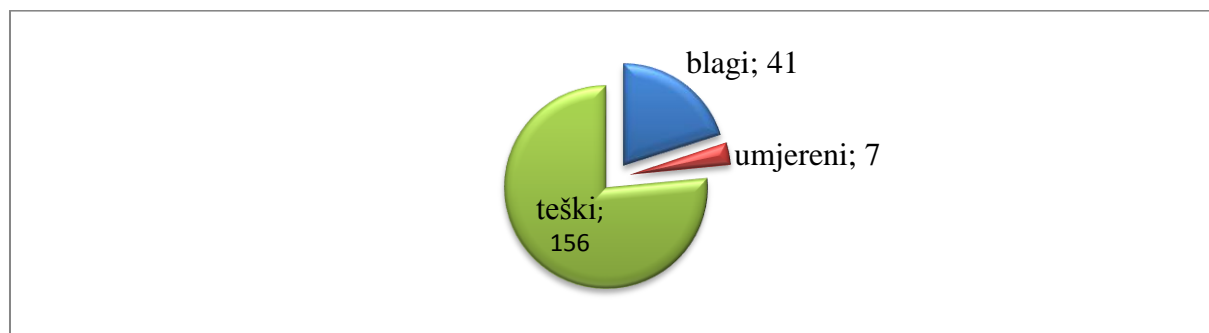
Razina obrazovanja	Blagi oblik (n=41)	Umjereni oblik (n=7)	Teški oblik (n=156)	Ukupno (n=204)
NSS	8 (32)	2 (8)	15 (60)	25 (12)
SSS	24 (17,5)	4 (2,9)	109 (79,6)	137 (67)
VŠS	3 (27,3)	1 (9,1)	7 (63,6)	11 (6)
VSS	6 (19,4)	0	25 (80,6)	31 (15)

Prema mjestu stanovanja bilo je 33 (16,2%) bolesnika s područja Zagore, 62 (30,4%) bolesnika iz prigradskih naselja, 92 (45,1%) bolesnika iz gradskih područja i 17 (8,3%) bolesnika s otoka (Tablica 3).

Tablica 3. Analiza strukture prema mjestu stanovanja

Mjesto stanovanja	Blagi oblik n=41	Umjereni oblik n=7	Teški oblik n=156	P vrijednost
Zagora	4 (12,1)	2 (6,1)	27 (81,8)	0,335
Prigradska	14 (22,6)	1 (1,6)	47 (75,8)	0,566
Grad	21 (22,8)	4 (4,3)	67 (72,8)	0,516
Otok	2 (11,8)	0 (0)	15 (88,2)	0,446

U uzorku je zabilježeno ukupno 41 slučaj blagog oblika bolesti (20,1%), 7 slučajeva (3,4%) umjerenih te 156 slučajeva (76,5%) teške kliničke slike (Slika 3).



Slika 3. Broj bolesnika s Crohnovom bolesti prema težini kliničke slike

Korištenje obiteljske anamneze kao prediktor težine kliničke slike nije bilo niti u jednom slučaju značajno (pojava ulceroznog kolitisa u užoj obitelji $P=0,867$ te u široj obitelji $P=0,626$; Crohnove bolesti u užoj obitelji $P=0,628$ te široj $P=0,767$; karcinoma kolona u užoj obitelji $P=0,315$ te široj $P=0,089$).

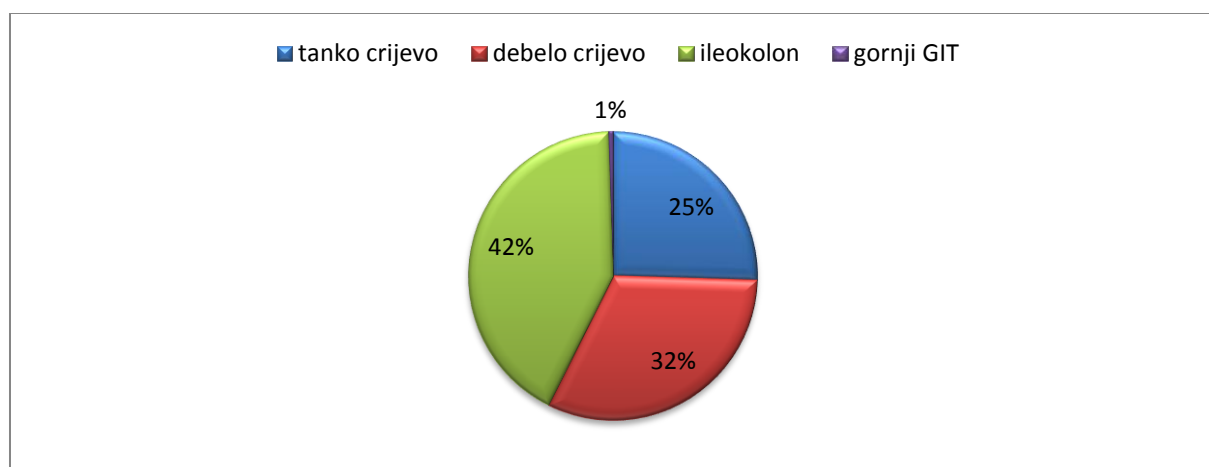
Dob je bila statistički značajno povezana s težinom kliničke slike ($P=0,038$); prosječna dob prilikom dijagnoze blagog oblika bolesti bila je $47,9 \pm 16,8$ godina, umjerenog oblika $44,0 \pm 15,0$ godina, a teškog oblika $40,9 \pm 15,1$ godine.

U uzorku je zabilježeno 48 pušača (23,5%), što se nije pokazalo statistički značajnim čimbenikom za težinu bolesti ($P=0,375$) (Tablica 4).

Tablica 4. Broj pušača i nepušača u odnosu na težinu kliničke slike

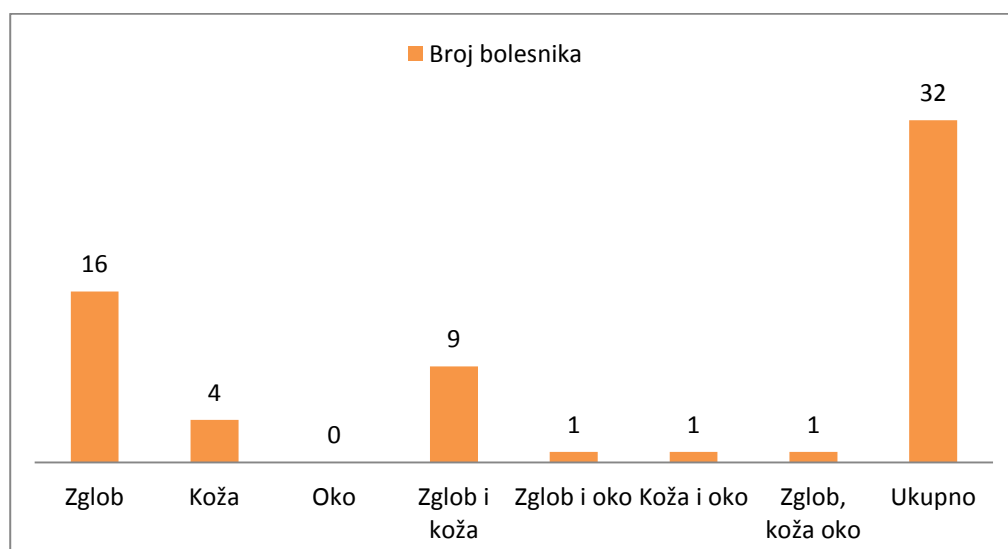
Pušenje	Blagi oblik n=41	Umjereni oblik n=7	Teški oblik n=156	P
Da	11 (26,8)	3 (42,9)	34 (21,8)	0,375
Ne	30 (73,2)	4 (57,1)	122 (78,2)	

Analizirajući početnu lokalizaciju bolesti zabilježeno je ukupno 52 bolesnika (25,5%) s početnom lokalizacijom bolesti u tankom crijevu, 65 bolesnika (31,9 %) s početnom lokalizacijom u kolonu, 86 bolesnika s početnom bolesti u ileokolonu (42,1 %) i samo 1 (0,5%) bolesnik s početnom lokalizacijom bolesti u gornjem gastrointestinalnom traktu (Slika 3). Ovisnost početne lokalizacije bolesti s težinom kliničke slike niti u jednom slučaju nije statistički značajna ($P=0,932$).



Slika 4. Udio bolesnika prema lokalizaciji početne bolesti

Analizirali smo prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija u oboljelih. Ukupno njih 32 (15,6%) imalo je prisutnost barem jedne od ekstraintestinalnih manifestacija. Najviše ih je imalo zglobne komplikacije, ukupno 16 pacijenata (7,8%), kožne promjene imala su 4 bolesnika (1,9%), zglobove i kožu je imalo zahvaćeno njih ukupno 9 (4,4%), do je po 1 pacijent (0,4%) imao zahvaćene zglobove i oko, kožu i oko, ili i kožu i zglobove i oko (Slika 5). U odnosu na stupanj težine bolesti, prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija je pokazala statistički graničan značaj ($P=0,08$).



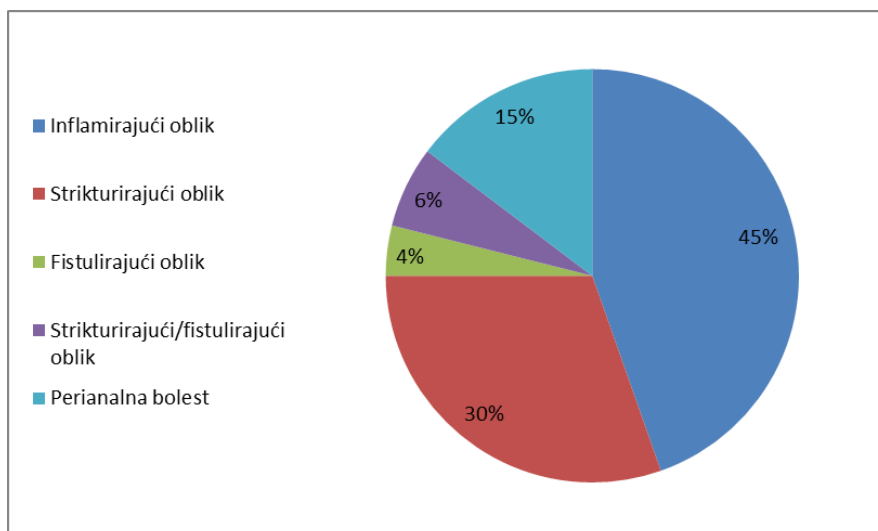
Slika 5. Prikaz bolesnika s ekstraintestinalnim manifestacijama

Od dijagnostičkih postupaka totalnu kolonoskopiju je imalo urađenu 144 (70,6%) slučaja, a terminalnu ileoskopiju još njih 58 (28,4%). Patohistološka potvrda bolesti je dobivena u 171 (83,8%) slučaju (Tablica 5).

Tablica 5. Analiza bolesnika prema dijagnostičkim postupcima

	Blagi oblik n=41	Umjereni oblik n=7	Teški oblik n=156	p
Totalna kolonoskopija				
Da	30 (73,2)	6 (85,7)	108 (69,2)	0,594
Ne	11 (26,8)	1 (14,3)	48 (30,8)	
Ileoskopija				
Da	15 (36,6)	4 (57,1)	39 (25)	0,079
Ne	26 (63,4)	3 (42,9)	117 (75)	
PHD				
Da	33 (80,5)	6 (85,7)	132 (77,2)	0,808
Ne	8 (19,5)	1 (14,3)	24 (15,4)	

Od ukupno 204 bolesnika, njih ukupno 91 (44,6%) je imalo inflamirajući oblik bolesti, 62 bolesnika (30,9%) je imalo strikturirajući oblik, 8 (3,9%) je imalo fistulirajući oblik, a njih ukupno 13 (6,4%) je imalo i strikture i fistule. Ukupno 30 bolesnika je imalo perianalne komplikacije bolesti (14,7%) (Slika6).



Slika 6. Prikaz pojedinog fenotipa u bolesnika s Crohnovom bolesti

Iz uzorka je dobiveno da je 70 bolesnika (34,3%) liječeno kirurški. Kortikosteroidima su liječena 163 bolesnika (79,9%), što pokazuje graničan statistički značaj ($P=0,008$) u odnosu na težinu bolesti. Imunosupresivima su liječena ukupno 84 bolesnika (41,2%), a biološkom terapijom 29 bolesnika (14,2%) (Tablica 6).

Tablica 6. Analiza strukture prema liječenju

	Blagi oblik n=41	Umjereni oblik n=7	Teški oblik n=156	p
Kortikosteroidi				
Da	29 (70,7)	3 (42,9)	131 (80,4)	0,008
Ne	12 (29,3)	4 (57,1)	25 (19,6)	
Imunosupresivi				
Da	13 (31,7)	2 (28,6)	69 (44,2)	0,276
Ne	28 (68,3)	5 (71,4)	87 (55,8)	
Biološka				
Da	5 (12,2)	1 (14,3)	23 (14,7)	0,917
Ne	36 (87,8)	6 (85,7)	133 (85,3)	
Operacija				
Da	17 (41,5)	1 (14,3)	52 (33,3)	0,326
Ne	24 (58,5)	6 (85,7)	104 (66,7)	

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati epidemiološke karakteristike, zemljopisnu rasprostranjenost i kliničke karakteristike Chronove bolesti u Splitsko – dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2006. do 2014. godine. Splitsko – dalmatinska županija broji otprilike 460 000 stanovnika i druga je po redu županija u Hrvatskoj, a stanovnika starijih od 18 godina živi ukupno 352 351.

Godišnja pojavnost Crohnove bolesti tijekom devetogodišnjeg perioda je 3,8 na 100 000 stanovnika. Ovo je prvo istraživanje vezano za Crohnovu bolest za Splitsko – dalmatinsku županiju, pa usporedbe s ranijim podacima nisu moguće. U odnosu na prva istraživanja o epidemiologiji Crohnove bolesti u Hrvatskoj, koja su provedena u Zagrebu tijekom 80-ih godina prošlog stoljeća, postoji šesterostruki porast pojavnosti (11). U usporedbi sa sličnim istraživanjima u Primorsko – goranskoj županiji u periodu od 2000. do 2004. g., pojavnost je dvostruko manja (39). Nedavni podatci o pojavnosti za Grad Zagreb, objavljeni 2010.godine, iznose 3,1 na 100 000 stanovnika, što je slično kao i u ovom istraživanju (8). Pojavnost Crohnove bolesti tijekom devetogodišnjeg razdoblja nije pokazala trend promjene, što je slično istraživanju iz Primorsko – goranske županije od 2000. do 2004.g.

Istraživanja iz istočne i srednje Europe pokazuju da sličnu pojavnost kao u ovom istraživanju nalazimo u Estoniji, Češkoj, Bosni i Hercegovini (8). U Mađarskoj je zabilježen izrazit porast pojavnosti u odnosu na prijašnja istraživanja (5,8). Niže stope pojavnosti imaju Poljska i Rumunjska (8).

Muškaraca je bilo 116, a žena 88 i oboljele žene su prosječno mlađe dobi u odnosu na oboljele muškarce. Omjer novooboljelih muškaraca u odnosu na žene je 1,3:1. U većini europskih studija veća je pojavnost Crohnove bolesti među ženama (9,39,40,41). Veći udio muškaraca zabilježen je u pedijatrijskoj populaciji Sjeverne Amerike (13), te u odrasloj populaciji Azije (10).

Ovim istraživanjem dobiven je medijan početka bolesti, koji iznosi 29 godina. Slični podatci dobiveni su u nekim studijama iz zapadne Europe (34,40), ali i u velikoj studiji iz SAD-a (42). Istraživanja iz Azije prikazuju kasniji početak Crohnove bolesti u Azijata (10). Najveći broj bolesnika je u mlađim dobnim skupinama, pogotovo u dobnoj skupini od 18 do 30 godina. Ovi podatci su sukladni podacima dobivenim u drugim studijama iz istočne Europe, ali i SAD-a i Velike Britanije (4,13,34). Ranija dob kod dijagnoze se pokazala značajnom za težu kliničku prezentaciju pri početku bolesti, što se slaže s ranijim istraživanjima (2,27).

Što se tiče stupnja obrazovanja, naše istraživanje je pokazalo da većina bolesnika koja boluje od Crohnove bolesti ima srednju stručnu spremu. Rezultati istraživanja iz istočne i zapadne Europe pokazuju slične podatke (8), kao i rezultati istraživanja iz Kanade (43).

Prema rezultatima ovog istraživanja, najviše pacijenata živi u gradovima i u prigradskim naseljima, dok najmanje na otocima. Podatci su slični istraživanju vođenom u Primorsko – goranskoj županiji od 2000. do 2004. g. (39). Ti rezultati potvrđuju činjenicu da je Crohnova bolest češća u urbaniziranim područjima (2).

Analizirajući aktivnost bolesti, dobili smo podatak da je značajno najveći broj oboljelih od teškog oblika bolesti (76,5 %). U istraživanjima iz ostalih područja nema sličnih podataka (10,13,43).

Od svih čimbenika rizika, pušenje pokazuje najjasniji utjecaj na razvoj i tijek bolesti (6). Udio pušača u ovom istraživanju je 23,5%. Ostala istraživanja iz Hrvatske pokazuju slične podatke (11, 39). Slične rezultate pokazuje i studija iz Velike Britanije (34), dok je udio pušača u istraživanju provedenom u Danskoj viši nego u ovoj studiji i iznosi 46% (44).

Pozitivna obiteljska anamneza, kao prediktor težeg stupnja bolesti u našem istraživanju nije pokazala statistički značaj. Ti podatci su slični podacima dobivenima iz drugih studija (2,27).

Najčešća početna lokalizacija bolesti u bolesnika s Chronovom bolešću u našem istraživanju je ileokolon L3, potom slijedi debelo crijevo L2, te nešto manje tanko crijevo L1. Samo jedna osoba ima bolest lokaliziranu u gornjem gastrointestinalnom traktu L4. Rezultati pokazuju sličnost s rezultatima dobivenima u istraživanju u Primorsko – goranskoj županiji od 2000. do 2004.g. (34). U zemljama istočne Europe najčešća lokalizacija bolesti je tanko crijevo (8). Neka istraživanja iz država zapadne Europe pokazuju veći udio debelog crijeva kao početne lokalizacije (4), a neka istraživanja pokazuju da je udio pojedine početne lokalizacije jednak na tankom i debelom crijevu (8). Istraživanje iz Mađarske pokazuje jednaku lokalizaciju kao i u našem istraživanju (5). Veliko istraživanje među državama Azije pokazuje da je u Azijata najčešća početna lokalizacija bolesti također ileokolon (10).

Prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija u bolesnika u našem istraživanju je 15%. U usporedbi s podacima dobivenim u istraživanjima iz istočne Europe, rezultati su slični, dok je nešto manji udio ekstraintestinalnih manifestacija u istraživanjima iz zapadne Europe (8). Istraživanja iz Azije pokazuju također slične rezultate udjela ekstraintestinalnih manifestacija (10).

Tijekom istraživanja promatrani su dijagnostički postupci primijenjeni kod bolesnika u svrhu potvrde dijagnoze po kriterijima ECCO-a (25). Totalnu kolonoskopiju je imalo urađeno

više od dvije trećine bolesnika, dok je terminalna ileoskopija urađena u otprilike jedne trećine. Većina bolesnika je imala patohistološku potvrdu bolesti. U istraživanjima iz zemalja istočne Europe postotak urađenih totalnih kolonoskopija iznosi 96%, a u zemljama zapadne Europe 93% (8). U istraživanjima iz ostalih područja nema sličnih podataka (10,13,43).

Promatrajući fenotipski oblik bolesti, dobili smo rezultat da 45% pacijenata ima inflamirajući oblik bolesti, što je u skladu s rezultatima dobivenima iz ostalih istraživanja (8,10,13). Perianalne komplikacije ima otprilike 15% bolesnika, što je blago više nego u studijama iz istočne i zapadne Europe, te Mađarske (5,8).

Analizom terapijskih postupaka u ovom istraživanju dobili smo da je većina bolesnika liječena kortikosteroidima (više od 80%). Uspoređujući naše podatke s podacima iz ostalih europskih istraživanja, dobili smo rezultat da je udio primjene kortikosteroida u našoj studiji veći nego u zemljama zapadne Europe, ali manji u odnosu na zemlje istočne Europe (8). U usporedbi s istraživanjima iz Saudijske Arabije i Azije, naši rezultati pokazuju veću upotrebu kortikosteroida u terapiji (10,24). Anti-TNF se uključuju u terapiju ako je terapija kortikosteroidima i imunomodulatorima neuspješna. Od anti-TNF lijekova u KBC Split koriste se infliksimab i adalimumab. 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.

Kirurškim liječenjem, prema našoj studiji, liječena je otprilike trećina bolesnika. Slični podatci objavljeni su u Primorsko – goranskoj županiji od 2000. do 2004. godine (39). U usporedbi sa zemljama zapadne Europe, udio kirurškog liječenja je isti kao i kod nas, dok je u zemljama istočne Europe udio kirurškog liječenja veći nego u našem istraživanju (8). Neka istraživanja iz Kanade i SAD-a pokazuju da udio kirurškog liječenja u Crohnovoj bolesti doseže i 75% (2,43). Uvođenje novih mogućnosti medikamentoznog liječenja Crohnove bolesti smanjuje udio kirurškog liječenja, ali kirurgija i dalje ostaje nezamjenjiv pristup liječenju, prvenstveno u održavanju dugotrajnije remisije bolesti.

- 1) Pojavnost bolesnika s Crohnovom bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji se nije statistički značajno mijenjala tijekom devetogodišnjeg razdoblja (2006.g.- 2014.g.) i prosječno je iznosila 3,8 na 100 000 stanovnika.
- 2) Bolest je češća u muškaraca nego žena, a oboljele žene su prosječno mlađe od oboljelih muškaraca.
- 3) Najveći broj oboljelih živi u gradskim područjima, te ima srednje stupanj obrazovanja.
- 4) U početku bolest je najčešće teškog oblika, te je lokalizirana ileokolično.
- 5) Obiteljska anamneza, pušenje, ekstraintestinalne manifestacije i fenotip nisu se pokazali prediktivnim čimbenicima teže kliničke slike.
- 6) Mlađa životna dob pri dijagnosticiranju pokazala se prediktorom teže kliničke slike.
- 7) Trajna analiza epidemioloških i kliničkih osobina bolesnika s Crohnovom bolesti važna je za razumijevanje čimbenika razvoja bolesti, te time i za adekvatan terapijski pristup bolesnicima.

1. Vucelić B, Čuković – Čavka S. Upalne bolesti crijeva. U: Vrhovac B. i suradnici. Interna medicina. Zagreb: Naklada LJEVAK, d.o.o.; 2008. str. 794–804.
2. Cosnes J, Gower – Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1785–94.
3. Naser AS, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, i sur. Role of ATG16L, NOD2 and IL23 in Crohn's Disease pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(5):412–24.
4. 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(4):269-76.
5. 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;12:2558–65.
6. Siew C NG, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus Jr EV, Tysk C, i sur. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 0:1–17.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. 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(5):690-7.
8. Burisch J, Pedersen N, Čuković – Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, i sur. East – West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO – EpiCom inception cohort. *Gut* 2013; 0:1–10.
9. Hovde Q, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol.* 2012;18(15):1723–31.
10. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27:1266–80.
11. Vucelić B, Korać B, Sentić M, Miličić D, Hadžić N, Jureša V, i sur. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: A ten – year prospective study. *International Journal of Epidemiology* 1991;20:216–20.
12. Barreiro – de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Dominguez – Muñoz JE. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011; 5:566–9.

13. 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. *DigDisSci*. 2013;58(2):519-25.
14. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 14;18(2):105-18.
15. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(29):3814–22.
16. Doecke JD, Simms LA, Zhao ZZ, Huang N, Hanigan K, Krishnaprasad K, i sur. Genetic susceptibility in IBD: Overlap between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:240–5.
17. Biswas A, Petnicki – Ocwieja T, Kobayashi KS. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90(1):15–24.
18. Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease – associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonuclearprotein hnRNP – A1. *Nat Immunol*. 2009;10:471–9.
19. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, i sur. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nature medicine* 2010;16:90–7.
20. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474(7351):307–17.
21. Sands BE. Novel therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:323–51.
22. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011;84(12):1365–75.
23. Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica* 2013;67:93–110.
24. Al Fadda M, Peedikayu MC, Kagevi I, Al Kahtani K, Al Ben Mousa A, Al Asbgar HI, i sur. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a hospital – based clinical study of 312 patients. *Ann Saudi Med* 2012;32(3):276–82.
25. Van Aasche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis G, Allez M, i sur., for The European Crohn's and Colitis organization (ECCO). The second European evidence - based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:2–27.
26. Langhosrt 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(1):162–9.
27. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(29):3806–13.
 28. Tomić S, Jakić Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina-Durdov M, Forempoher G. Upalna bolest crijeva. U: Damjanov I, Seiverth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 419-465.
 29. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, i sur. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-58.
 30. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, Pollack PF, i sur. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(4):941-9.
 31. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause – specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):43-8.
 32. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):429-44.
 33. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, i sur., for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28–62.
 34. Bardhan KD, Simmonds N, Royston C, Dhar A, Edwards CM, i sur. A United Kingdom inflammatory bowel disease database: Making the effort worthwhile. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:405–12.
 35. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699- 706.
 36. Soldberg IC, Vatn MH, Hoie O, i sur. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population – based ten – year follow – up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430–8.
 37. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712–8.
 38. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590–1605.

39. 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(4):437-44.
40. Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, Hauer AC, i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population based study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;7:58-69.
41. 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(4):481-9.
42. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940 – 1993: incidence, prevalence and survival. *Gastroenterology.*1998;114:1161-8.
43. 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.

Cilj istraživanja: Analizirati pojavnost Crohnove bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom devetogodišnjeg razdoblja, te analizirati kliničke i epidemiološke čimbenike i njihove promjene tijekom spomenutog razdoblja.

Materijali i metode: Uzorak pacijenata obuhvaća sve pacijente s dijagnozom Crohnove bolesti starije od 18 godina, upisane u Registar za upalne bolesti crijeva Kliničkog odjela za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Split od 2006. do 2014. godine. Provedeno istraživanje je bilo presječno retrospektivno. Za obradu podataka korišten je SPSS program.

Rezultati: Analizirano je ukupno 204 pacijenata, od kojih je bilo 116 muškaraca (56,9%) i 86 žena (43,1%). Prosječna dob svih bolesnika iznosila je $42,4 \pm 15,6$ godina; za muškarce $40,2 \pm 13,8$ godina, a za žene $45,3 \pm 17,4$ godina, što je bila statistički značajna razlika ($P=0,024$). Dobna razdioba ukazala je na najveći broj ispitanika u mladim dobnim skupinama. Analiza obrazovne strukture ukazala je na najveći broj ispitanika sa srednjom razinom obrazovanja 137 (67,2%), a prema mjestu stanovanja najviše bolesnika, 92 (45,1%), bilo je iz gradskih područja. Najviše pacijenata, ukupno 156 slučajeva (76,5%), imalo je tešku kliničku sliku bolesti. Dob je bila statistički značajno povezana s težinom kliničke slike ($P=0,038$); U trenutku dijagnoze najviše pacijenata, njih ukupno 86 (42,1 %), je imalo bolest leokolona. Prilikom dijagnosticiranja bolesti većini pacijenata je napravljena patohistološka analiza (83,8%) i totalna kolonoskopija (70,6%), a terminalna ileoskopija je urađena u 28,4%. Pacijenti su najčešće liječeni kortikosteroidima (79,9%). Kirurški je liječena otprilike trećina bolesnika (34,4%).

Zaključak: Brojna istraživanja ukazuju na porast pojavnosti Crohnove bolesti. Ovo je prvo takvo istraživanje napravljeno za Splitsko-dalmatinsku županiju i razlika u učestalosti pojave bolesti kroz praćeni period nije pokazala statistički značajan trend. Analiza epidemioloških i kliničkih karakteristika pacijenata s Crohnovom bolesti je bitna i trebalo bi je nastaviti kako bismo dobili što bolji uvid u čimbenike razvoja bolesti i ovisnosti tih čimbenika o težini kliničke slike. Na taj način bismo mogli omogućiti bolji terapijski pristup u liječenju ove, za sada, neizlječive bolesti.

9 SUMMARY

Diploma thesis: Epidemiological and clinical characteristics of patients with Crohn's disease in adult population of Split-Dalmatia County.

Aims: To analyze the incidence of Crohn's disease in Split-Dalmatia County during the nine year period, and to analyze clinical and epidemiological factors and their changes in the mentioned period.

Materials and methods: The sample of patients includes all patients with Crohn's disease diagnosis, that are older than 18 and registered in the inflammatory bowel disease register of Department of Gastroenterology and Hepatology of University Hospital Split from 2006 till 2014. Conducted research was retrospective. SPSS software was used for data analysis.

Results: 204 patients were analyzed, from which there were 116 men (56,9%) and 86 women (43,1%). The average age of all patients was $42,4 \pm 15,6$ years; the average age for men $40,2 \pm 13,8$ was and for women $45,3 \pm 17,4$, which was a statistically significant difference ($P=0,024$). Age distribution showed that most of the patients were in younger age groups. Education analysis showed most of the patients had a secondary level of education and place of residence analysis showed that most of the patients, 92 of them (45,1%), lived in urban areas. The most of the patients, a total of 156 cases (76,5%), had severe stage of the disease. Age was statistically correlated with the severity of the disease ($P=0,038$); At the moment of diagnosis most of the patients, 86 of them (42,1%), had ileocolonic disease. During disease diagnostics most of the patients have had pathohistological analysis (83,8%) and total colonoscopy (70,6%). Patients were mostly treated with corticosteroids (79,9%). Around one third of the patients was surgically treated.

Conclusion: Many studies have shown increasment of the incidence of Crohn's disease. This is the first study of that kind made for Split-Dalmatia County and there was no statistically significant incidence of trend in observed period. Analysis of epidemiological and clinical characteristics of patients with Crohn's disease is important and should be continued in order to get a better insight into the factors of disease development and their dependence on severity of disease. That way, it would be possible to ensure better therapy approach in treatment of this, at the moment, incurable disease.

OSOBNI PODATCI:

- Ime i prezime: Matea Žužul
- Datum i mjesto rođenja: 27. prosinca 1990, Imotski, Hrvatska
- Adresa: Biokovska 2, Imotski, Hrvatska
- E-adresa: matea90zuzul@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska
- 2005. – 2009. Gimnazija dr. Mate Ujevića, Imotski, Hrvatska
- 1997. – 2005. Osnovna škola Stjepana Radića, Imotski, Hrvatska
- 1999. – 2005. Osnovna glazbena škola fra. Ivana Glibotića, Imotski, Hrvatska

STRANI JEZICI:

- aktivno govorenje engleskog jezika
- osnovno poznavanje njemačkog i slovenskog jezika

FAKULTETSKE AKTIVNOSTI:

- demonstrator na katedri za Anatomiju 2013. – 2014.

OSTALE AKTIVNOSTI:

- u sklopu ERASMUS + razmjene studenata 5 mjeseci studirala na Medicinskom fakultetu u Mariboru, Slovenija (odslušala i položila kolegije: Pedijatrija, Obiteljska medicina i Laboratorijska dijagnostika)