

Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb
Klinika za unutarnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku

UPALNE BOLESTI CRIJEVA: od etiologije do terapije

Monografija za liječnike

MARINKO MARUŠIĆ
i suradnici

MARINKO MARUŠIĆ
i suradnici

UPALNE BOLESTI CRIJEVA: od etiologije do terapije

Monografija za liječnike

STRUČNI UREDNIK:
prof. dr.sc. Marinko Marušić

RECENZENTI:
prof. dr.sc. Boris Vucelić
prof. dr.sc. Ante Bilić
prof. dr.sc. Žarko Babić

CIP zapis dostupan u računalnome katalogu Nacionalne i sveučilišne
knjižnice u Zagrebu pod brojem .

ISBN: 978-953-6201-22-8

KRATICE

ANA – antineutrofilna antitijela
 ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela
 APC – antigen prezentirajuće stanice
 CB – Crohnova bolest
 CD4 – pomoćnički T limfociti
 CD8 – citotoksični T limfociti
 COX – ciklooksigenaza
 CT – kompjuterizirana tomografija
 CsA – ciklosporin
 DBE – Double ballon enteroscopy
 DEXA – dual-energija X-ray apsorpcijometrija
 EUZ – endoskopski ultrazvuk
 FODMAP – fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols
 IFx – infliksimab
 LPS – lipopolisaharid
 MCH – molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti
 MK – mikroskopski kolitis
 MR – magnetna rezonanca
 MRCP – magnetska rezonantna kolangiopankreatografija
 MTX – metrotreksat
 NSAR – nesteroidni antireumatici
 TfR – transferinski receptori
 Th – T - helper
 TNF- α – tumor nekrotizirajući čimbenik alfa
 UBC – upalne bolesti crijeva
 UC/UK – ulcerozni kolitis
 WCE – Wireless capsule endoscopy

AUTORI

mr. sc. Vinko Bakula, dr. med., primarijus, specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

Dinko Bekić, dr. med., specijalizant gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

Anto Dominković, dr. med., primarijus, specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

Lucija Dominković, dr. med., specijalizant kliničke radiologije, Klinika za dječje bolesti, Zagreb

Saša Gulić, dr. med., specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

Andrijana Hranj, dipl. ing., nutricionist, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

dr. sc. Dragan Jurčić, dr. med., izvanredni profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

dr. sc. Željka Belošić Halle, dr. med., asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

dr. sc. Krešimir Luetić, dr. med., asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

Filip Ernoić, dr. med., specijalizant gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

Antonio Klemenčić, dr. med., Nastavni zavod za hitnu medicinu Grada Zagreba, Zagreb

Mario Korak, dr. med., specijalizant gastroenterologije, Interni odjel, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Zabok

dr. sc. Marinko Marušić, dr. med., primarijus, naslovni izvanredni profesor Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, naslovni docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

dr. sc. Rosana Troskot Perić, dr. med., naslovni docent Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, viši asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist, subspecijalist gastroenterolog, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

PREDGOVOR

Dugogodišnje bavljenje upalnim bolestima crijeva, susretanje i druženje s osobama i bolesnicama s navedenom bolešću potaknuli su me na dublje poniranje u problematiku kako bih rastumačio i pojednostavio dijagnostiku i liječenje navedenih bolesti.

Upalne bolesti crijeva sagledavao sam s raznih strana te tako pokušavao posložiti problematiku bolesti kako bih se lakše snašao kada se nađem pred nekim „težim“ problemom (slučajem). Riješiš jedan problem, dođe drugi, treći te kompletna problematika postaje sve jasnija. I tako, malo po malo, čovjek počne razmišljati da ta svoja znanja i iskustva stavi na list papira, te se pojavi želja da se objavi na tu temu i neka knjiga - monografija.

Vjerojatno ove knjige - monografije ne bi ni bilo da nisam imao izuzetnog učitelja, profesora Borisa Vucelića. Mnoge nas je učio, upijali smo neiscrpna njegova znanja i iskustvo, a kasnije su to činile i njegove mlade snage iz Zavoda za gastroenterologiju KBC-a Rebro. Kad sam već uvelike završavao knjigu-monografiju, saznam da i prof. Vucelić počinje pisati knjigu o upalnim bolestima crijeva. Neko vrijeme sam stao s pisanjem, slaganjem knjige, ali vidjevši koncept njegove knjige, odahnuo sam. Moj koncept i sadržaj knjige bili su sasvim drugačiji, tako da sam mogao nastaviti raditi na započetoj monografiji. Ona je sada ovdje, pred nama.

Ova knjiga-monografija namijenjena je specijalistima interne medicine, subspecijalistima gastroenterolozima, a nekako mi se čini da će se najviše dopasti i pomoći liječnicima obiteljske medicine.

Na kraju ovog velikog posla ne mogu skriti zadovoljstvo da je ova monografija za sada jedinstvena u Republici Hrvatskoj, što su potvrdili i eminentni recenzenti kojima se i ovim putem zahvaljujem. Naravno, veliko hvala i mojoj obitelji koja mi je prešutno dopustila da vrijeme koje je trebalo biti posvećeno njoj preraspodijelim na pisanje ove monografije.

Hvala svima.

Zagreb, rujan 2017.

Marinko Marušić

RECENZIJE

Recenzent: Prof. dr. sc. Boris Vucelić, FRCP FACG FACP, Specijalist za internu medicinu, gastroenterologiju i hepatologiju, redoviti profesor u trajnom zvanju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

RECENZIJIA:

Grupa autora iz Kliničke bolnice "Sveti Duh" u Zagrebu i suradnih ustanova, pod vodstvom stručnog urednika prof. dr. sc. Marinka Marušića, napisala je monografiju o upalnim bolestima crijeva koja je namijenjena liječnicima specijalistima interne medicine, pedijatrije, kirurgije te liječnicima primarne zdravstvene zaštite.

Tekst je organiziran u jedanaest poglavlja koja pokrivaju etiopatogenetske, dijagnostičke i terapijske aspekte upalnih bolesti crijeva (ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti). U tekstovima se nalaze informativne ilustracije, slike i tablice koje su dobro uklopljene u tekst. Tekstovi su popraćeni obilnom i recentnom literaturom, vezanom za svako poglavlje. Tekstovi su usaglašeni sa smjericama, kako Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis tako i s domaćim smjericama za biološku terapiju ovih bolesti i za prehranu.

Mišljenja sam da je tekst kvalitetno napisan i da će značajno pomoći liječnicima raznih specijalnosti koji dolaze u kontakt te liječe i prate bolesnike s upalnim bolestima crijeva. Ocjenjujem ga kvalitetnim i preporučujem za tisak.

Recenzent: Prof. dr. sc. Ante Bilić, dr. med., Specijalist za internu medicinu, gastroenterologiju i hepatologiju, redoviti profesor u trajnom zvanju Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Medicinskog fakulteta u Osijeku

RECENZIJIA:

Prof. dr. sc. Marinko Marušić i suradnici napisali su monografiju pod nazivom «Upalne bolesti crijeva: od etiologije do terapije». Navedena monografija namijenjena je liječnicima obiteljske medicine, specijalistima internistima, kirurzima, pedijatrima te subspecijalistima gastroenterolozima, kao i ostalim zainteresiranim stručnjacima.

Tekst, popraćen brojnim ilustracijama, slikama i tablicama, daje recentne aspekte etiopatogeneze, dijagnostike i terapije upalnih bolesti crijeva.

Mišljenja sam da je monografija vrlo kvalitetno napisana te je preporučujem za tisak.

Recenzent: Prof. dr. sc. Žarko Babić, dr. med., specijalist internist i gastroenterolog, FEBGH, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Av. G. Šuška 6, Zagreb

RECENZIJAZ:

Knjiga "Upalne bolesti crijeva: od etiologije do terapije" - monografija za liječnike, autora prof. dr. sc. Marinka Marušića, dr. med., specijalista interne medicine i gastroenterologije i suradnika, u izdanju Kliničke bolnice „Sveti Duh“, Zagreb, sastoji se od 137 stranica.

Sadržaj je podijeljen u 11 pogavlja prema temama, kao što su etiologija i patogeneza, klinički tijek ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, endoskopija, ekstraintestinalne manifestacije tih bolesti, terapijski pristup kod te dvije bolesti te postupnik u dijagnostici i terapiji, a na kraju je navedena tablica s primjerima terapije. Svako poglavlje sustavno obrađuje po jednu temu iz problematike upanih bolesti crijeva. Poglavlja su ilustrirana s ukupno 17 slika i 23 tablice. Svako poglavlje potkrepljeno je recentnom literaturom, koja je citirana u tekstu i sasvim je dovoljna kao dokaz izvora podataka i za eventualno daljnje proširivanje znanja. Ukupno je navedeno 534 referenci.

Način na koji je pisana ova monografija pokazuje veliko iskustvo i sustavnost autora u prikazu tog područja upalnih bolesti crijeva. Knjiga također donosi najnovije stavove struke u tom području. Time olakšava rad u dijagnostici i liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva i njihovim komplikacijama, skraćuje put dijagnostike i poboljšava uspjeh liječenja, a time i snizuje troškove zdravstvenom sustavu, koji su kod ovih bolesnika izuzetno visoki.

Navedena monografija bit će korisna literatura za razne profile liječnika koji se u svom svakodnevnom radu susreću s tim bolesnicima. Također ih upućuje na literaturu iz koje mogu dobiti ostale korisne informacije za svoj rad.

Navedenu knjigu Marinka Marušića i suradnika Upalne bolesti crijeva: od etiologije do terapije" - monografija za liječnike svakako preporučujem kao sveučilišnu monografiju.

SADRŽAJ

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	
Krešimir Luetić	8
ULCEROZNI KOLITIS – KLINIČKI TIJEK I KOMPLIKACIJE BOLESTI	
Marinko Marušić, Antonio Klemenčić	20
CROHNOVA BOLEST: KLINIČKI TIJEK I KOMPLIKACIJE	
Anto Dominković, Mario Korak, Lucija Dominković	30
ENDOSKOPIJA KOD DIJAGNOZI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	
Marinko Marušić, Vinko Bakula, Antonio Klemenčić	36
RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	
Marinko Marušić, Mario Korak, Lucija Dominković	50
EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	
Željka Belošić Halle, Dinko Bekić	60
TERAPIJSKI PRISTUP ULCEROZONOM KOLITISU	
Marinko Marušić, Filip Ernoić	72
TERAPIJSKI PRISTUP CROHNOVOJ BOLESTI	
Saša Gulić	86
LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA KOD TRUDNICA I DOJILJA	
Marinko Marušić, Saša Gulić, Filip Ernoić	98
DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI POSTUPNIK KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	
Rosana Troskot Perić, Dragan Jurčić	102
ULOGA PREHRANE KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	
Andrijana Hranj, Anto Dominković, Marinko Marušić	120
PRIMJER JELOVNIKA KOD UPALNE BOLESTI CRIJEVA.....	136

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Krešimir Luetić

Upalna bolest crijeva (UBC, engl. *inflammatory bowel disease*) označava dva glavna poremećaja, odnosno idiopatsku kroničnu upalnu bolest gastrointestinalnog sustava: ulcerozni kolitis (UK) i Crohnovu bolest (CB). Ulcerozni kolitis zahvaća rektum i kolon, a Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio probavnog trakta, od usne šupljine do anusa. Pojavljuju se i brojne ekstraintestinalne manifestacije bolesti. Klinički, te su bolesti karakterizirane rekurentnim upalama segmenata probavnog trakta s vrlo raznolikom kliničkom slikom te, u pravilu, kroničnim nepredvidivim tijekom bolesti.¹

Epidemiologija

Upalne bolesti crijeva u različitim epidemiološkim studijama pokazuju konzistentne nalaze. Incidencija UBC-a u visoko industrijaliziranim zemljama viša je nego ona u manje razvijenim zemljama. Slične se razlike u incidenciji opisuju u sjevernijim zemljama Europe i Amerike nasuprot onima u južnijim dijelovima kontinenta, što se naziva gradijent „sjever-jug“. U Sjevernoj Americi incidencija je za UK u rasponu od 2,2 do 19,2 slučaja na 100.000 stanovnika te 3,1 do 20,2 slučaja na 100.000 za Crohnovu bolest.² Zemlje s niskom incidencijom imaju od 0,9 (Španjolska) do 3,4 (Italija) slučaja na 100 000.^{3,4} Incidencija UBC-a u Hrvatskoj u recentno je vrijeme ispitana za Primorsko-goransku županiju i iznosi 4,3/100 000 za ulcerozni kolitis te 7,0/100 000 za Crohnovu bolest⁵, zatim za Vukovarsko-srijemsku županiju 3,5/100 000 za ulcerozni kolitis te 0,95/100 000 za Crohnovu bolest, kao i za Zadarsku županiju koja ima incidenciju ulceroznog kolitisa 8,2/100 000, a Crohnove bolesti 8,4/100 000.⁶

Čimbenici rizika

Iako je patogeneza upalne bolesti crijeva i dalje nejasna, identificirano je nekoliko čimbenika rizika.

Dob i spol

Ulcerozni kolitis i Crohnova bolest pojavljuju se između 15. i 40. godine života. Neke studije sugeriraju bimodalnu dobnu distribuciju za oba poremećaja (UK i CB) s vjerojatnim drugim vrškom između 50. i 80. godine života.⁷ Doima se da postoji mala razlika u spolnoj incidenciji. Načelno postoji blaga predominacija ženskog spola u Crohnoj bolesti, poglavito kod žena u kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi. Naprotiv, čini se da postoji blaga predominacija muškaraca u ulceroznom kolitisu.^{8,9}

Pušenje

Pušenje ima različit učinak na ulcerozni kolitis, odnosno na Crohnovu bolest. Nikotin i nusprodukti pušenja mogu izravno utjecati na imunski odgovor sluznice, tonus glatkih mišića, permeabilnost crijeva i mikrovaskulaturu. Pušenje je povezano s povišenim rizikom Crohnove bolesti. Sadašnji i bivši pušači imaju veće izgleda za razvoj CB-a u odnosu na one koji nikada nisu pušili.^{10,11} Naprotiv, studije sugeriraju da pušenje nije rizični čimbenik, a čak može biti i protektivno za razvoj ulceroznog kolitisa.¹² Pušenje cigareta može također utjecati na tijek ulceroznog kolitisa.¹³ Prekid pušenja kod bolesnika s UK-om povezan je s povećanjem aktivnosti bolesti i brojem hospitalizacija.

Dijeta

Za antigene iz hrane smatra se da pokreću imunološki odgovor, što rezultira razvojem upalne bolesti crijeva. Međutim, nisu pronađeni specifični patogeni antigeni. Podaci sugeriraju da je „zapadnjački“ stil ishrane (procesirana, pržena, slatka hrana) povezan s povišenim rizikom razvoja CB-a te moguće i UK-a. Hipersenzitivnost na proteine kravljeg mlijeka u djetinjstvu pretpostavljen je uzrok UBC-a, posebice UK-a.¹⁴ Unos rafiniranog šećera povezan je s razvojem UBC-a, posebice CB-a.¹⁵ Dugotrajno uzimanje dijetalnih vlakana, poglavito iz voća, povezano je sa smanjenim rizikom Crohnove bolesti, ali ne i UK-a.¹⁶ Povećan unos totalnih masnoća, životinjskih masnoća, polinezasićenih masnih kiselina i proteina mlijeka povezan je s povećanom incidencijom UK-a i CB-a¹⁵⁻¹⁷ te relapsom kod bolesnika s UK-om.¹⁸ Veći unos omega-3 masnih kiselina i manji unos omega-6 masnih kiselina povezan je sa smanjenjem rizika od razvoja CB-a.¹⁶

Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost povezana je sa smanjenim rizikom nastanka CB-a.¹⁹ Apsolutni rizik CB-a i UK-a među ženama grupiranim u najvišu petinu prema tjelesnoj aktivnosti bio je 6-8 slučajeva na 100.000 osoba/godišnje, u komparaciji s 11-16 slučajeva na 100.000 osoba/godišnje u grupi žena svrstanih u najnižu petinu prema tjelesnoj aktivnosti. Neki podaci govore također da je povećana tjelesna aktivnost povezana s redukcijom aktivnosti bolesti kod bolesnika s egzistirajućim CB-om.²⁰

Debljina

Nejasno je je li debljina povezana s povećanim rizikom razvoja UBC-a.^{21,22} No, akumulacija intraabdominalnih masnoća može doprinijeti upali sluznice te na taj način utjecati na klinički tijek kod bolesnika s ustanovljenim UBC-om.²³ U istraživanju bolesnika s Crohnovom bolesti anoperinealne komplikacije su se pojavile ranije u debelih bolesnika komparirajući s onima koji ne pate od debljine. Debeli bolesnici imaju veću šansu razviti aktivnu bolest te zahtijevati hospitalizaciju.²⁴

Infekcije

Disbioza ili neuravnoteženost u crijevnom mikrobiomu može doprinijeti razvoju UBC-a. Brojne su studije evaluirale moguću ulogu specifičnog infektološkog agensa u patogenezi UBC-a. Istraživala se povezanost između Crohnove bolesti i specifičnog infektološkog agensa, kao npr. virus ospica, *Mycobacterium paratuberculosis*, paramyxovirus, no nije dokazana.²⁵⁻³⁰ Nekoliko opservacijskih studija ukazalo je na povezanost između akutnog gastroenteritisa i razvoja UBC-a.³¹⁻³⁴ Povećan rizik razvoja UBC-a također je nađen u velikoj populacijskoj kohortnoj studiji s dokumentiranim *Salmonella* ili *Campylobacter* gastroenteritisom u komparaciji s kontrolnom grupom.³²

Dojenje i ostali perinatalni događaji

Studija koja je istraživala djecu s Crohnovom bolesti te njihove zdrave braću i sestre pokazala je da su djeca s CB-om bila tri do četiri puta manje dojena.³⁵ Ista studija ukazuje da su bolesna djeca tri puta više imala dijarealnu bolest tijekom ranog djetinjstva. Ostale studije nisu potvrdile povezanost između

dojenja i CB-a ili UK-a, ali su potvrdile povećanu incidenciju dijarealne bolesti tijekom ranog djetinjstva u onih koji su kasnije razvili ulcerozni kolitis.³⁶

Antibiotici

Postavljena je hipoteza da uporaba antibiotika i posljedična promjena crijevne flore može biti čimbenik rizika za razvoj UBC-a. Iako je uporaba antibiotika povezana s UBC-om, nije jasno postoji li uzročna povezanost.³⁷⁻⁴⁰ Pronađena je povezanost povećanja rizika pojave novonastalog UBC-a i izloženosti različitim klasama antibiotika. Rizik je najznačajniji kod izloženosti metronidazolu ili fluorokinolonima.⁴¹

Ostalo

Postoje određene studije koje pokazuju povezanost NSAR-a i povećanje rizika za razvoj UBC-a s malim apsolutnim rizikom.^{42, 43} Oralni kontraceptivi i hormonska nadomjesna terapija može predisponirati razvoj UBC-a trombotičkim učinkom na mikrovaskulaturu. Međutim, proturječni su podaci glede takve povezanosti te, ako se ona doima vrlo mala, postoji li uopće.⁴⁴⁻⁴⁷ Apendektomija je također proučavana kao čimbenik rizika za razvoj UBC-a, no podaci su nekonzistentni. Studije koje su proučavale povezanost između psiholoških čimbenika i rizika razvoja UBC-a dale su također nekonzistentne rezultate.⁴⁸⁻⁵²

Genetički čimbenici

Brojne su studije animalnih i ljudskih modela ukazale da genetski determinirani čimbenici doprinose sklonosti razvoju UBC-a.⁵³ Animalni su modeli pokazali da je kolitis relativno nespecifičnog fenotipa koji može biti rezultat promjena u različitim genima. Geni koji utječu na adaptivni te na prirodni imunostni sustav, kao i geni koji utječu na funkciju epitela, mogu dovesti od intestinalne inflamacije. Odsutnost kolitisa u genski promijenjenim miševima držanim u okolišu bez mikroorganizama ukazuje da geni donose veću sklonost bolesti, ali se bolest pojavljuje ovisno o prisutnosti mikroorganizama.^{54, 55} Najzanimljiviji klinički dokaz nasljednog rizika UBC-a pokazan je u studiji blizanaca, u kojoj se također pokazalo da genetski čimbenici mogu biti važniji u CB-u nego u UK-u.⁵⁶⁻⁵⁸ Rizik razvoja bolesti je 3-20 puta veći kod srodnika prve linije bolesnika s UBC-om.⁵⁹⁻⁶³ Djeca čija oba roditelja boluju od UBC-a imaju do 33 % šanse razvoja UBC-a do 28. godine života. Imati brata ili sestru koji boluju od CB-a znači povećanje rizika nastanka CB-a 30 puta u odnosu na opću populaciju. Klinički tijek bolesti također ukazuje na nasljedni obrazac. Pronađena je sukladnost u lokaciji (ilealna - kolonička bolest) i tipu (npr. fibrostenotična bolest, fistulirajuća bolest) Crohnove bolesti.⁶⁴⁻⁶⁹

Iako je genetska alteracija bilo kojeg individualnog gena u miševa dovoljna da dovede do sličnog sindroma UBC-u, kod ljudi alteracija u pojedinom od 160 različitih gena daje skroman učinak; vjerojatno je da fenotipu UBC-a doprinosi zajednički učinak više lokusa.^{70, 71} Kod Crohnove bolesti identificiran je gen IBD1 na kromosomu 16 koji kodira protein NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*, CARD15).⁷²⁻⁷⁸ Mutacije na IBD1 doprinose sklonosti ilealnog CB-a.⁷⁴⁻⁷⁶ U prospektivnoj studiji koja je uključivala 186 djece prevalencija NOD2 mutacija bila je 42 %, što govori da rani nastanak CB-a ima jaku genetsku komponentu.⁷⁸ Divlji tip proteina NOD2 inače aktivira stanični faktor kappa B u intracelularnom prirodnom imunološkom odgovoru na mikrobne produkte u citoplazmi, a taj je proces manjkav u mutiranih formi NOD2.⁷³ Nekoliko gena povezanih s CB-om (ATGL16L1, IRGM, LRRK) regulira put autofagije, prirodni homeostatski proces koji omogućava recikliranje intracelularnih organela te sudjeluje u odstranjivanju intracelularnih mikroorganizama.^{79, 80} Geni koji reguliraju adaptivnu imunost, i IL-17 i IL-23 receptorski put, imaju implikacija za rizik razvoja UBC-a.⁸¹ Ovdje uključujemo gene povezane s rizikom za oboje, UK i CB (npr. IL23R, IL12B, STAT3, JAK2 i TYK2), kao i za one implicirane samo

u CB-u (npr. IL27, TNFSF15). Neki od tih gena preklapaju se s IL-10 regulatornim putem koji je također neovisno povezan s UK-om i CB-om. Brojni su geni epitelne barijere specifično povezani s ulceroznim kolitisom, ali ne i Crohnovom bolesti (npr. OCTN2, ECM1, CDH1,...).⁸² Nekoliko je genetskih sindroma povezano s UBC-om, kao primjerice Turnerov sindrom, Hermansky-Pudlakov sindrom ili bolest pohranjivanja glikogena tip 1.⁸³⁻⁸⁵

Imunološki i mikrobiološki mehanizmi u patogenezi UBC-a

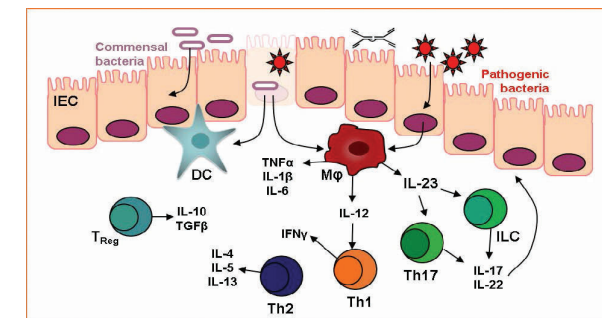
Imunološki odgovor već se dugo analizira u patogenezi upalne bolesti crijeva. U literaturi koja proučava uloge domaćina i čimbenika mikroorganizama naglasak se stavlja na dvije glavne^{86, 87}:

-disregulacija prirodnog i stečenog imunološkog sustava usmjerenog protiv luminalnih bakterija ili njihovih produkata pronađenih u crijevnom lumenu

-neprikladan imunološki odgovor na crijevne mikroorganizme koji inače ne izazivaju odgovor, moguće zbog intrinzičnih alteracija u funkciji mukozne barijere.

Imunološki sustav sluznice

U procesu apsorpcije esencijalnih nutrijenata crijevo čovjeka mora razlikovati neškodljive antigene hrane od infektivnih ili toksičnih agenata. Kako bi zaštitilo domaćina od potonjeg, crijevo koristi učinkovitu barijeru te prirodni i stečeni imunološki sustav (Slika 1).



Slika 1 – Imunološki odgovor u crijevu

Ključne stanične populacije i medijatori u crijevnoj homeostazi te patogenezi upalne bolesti crijeva: DC - dendritičke stanice, IEC - intestinalna epitelne stanice, ILC - urođena limfoidna stanica (*innate lymphoid cell*), Mφ - makrofag, sIgA - sekretorni IgA, Th - pomoćničke T stanice (helper T cells), Treg - regulatorna T stanica (*regulatory T cell*). Izvor: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/immune-dysfunction/inflammatory-bowel-disease> (stranici pristupljeno: 2. travnja 2017.)

Učinkovita barijera sastoji se od intaktnog crijevnog epitela prekrivenog površinskom sluzi, normalne peristaltike i sekrecije brojnih zaštitnih čimbenika. Prirodni imunološki sustav sastavljen je od tzv. receptora za prepoznavanje uzoraka koji vežu stereotipske produkte mikroba na epitelne stanice ili fagocite (neutrofile ili makrofage) te na stanice prirodne ubojice i njihove produkte, a oni osiguravaju početni odgovor na potencijalnu ekspoziciju vanjskom patološkom antigenu. Stečeni imunološki sustav primarno se sastoji od B-limfocita i T-limfocita, kao i dendritičkih stanica koje omogućavaju specifičan imunitet. Stečeni imunološki odgovor dizajniran je da odgovori na strane antigene koje prikazuju antigen prezentirajuće stanice (APC) u suradnji s molekulama glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC). I humoralno i stanično posredovani mehanizmi uključeni su u stečeni imunološki sustav. Humoralni imunitet posredovan je B-stanicama koje izlučuju protutijela u crijevu, uglavnom klase IgA. Protutijela IgA specifično su transportirana kroz intestinalni epitel u crijevni lumen gdje mogu ulaziti u interakciju sa stranim antigenima.

Stanični imunitet posredovan je T-limfocitima koji se funkcionalno dijele na CD4+ (pomoćničke) i CD8+ (citotoksične) stanice. CD4+ T-stanice reagiraju na antigen obrađen na APC-ima povezanim s molekulama

ma MHC klase II, dok DC8+ T-stanice reagiraju na antigen obrađen na svim tipovima stanica povezanim s molekulama MHC klase I. CD4+ pomoćničke stanice mogu biti dalje podijeljene funkcionalno na stanice Th1, stanice Th17 i stanice Th2. Stanice Th1 izlučuju predominantno interferon gama (IFN-gama), tumor nekrotizirajući faktor (TNF-alfa), interleukin (IL)-2 te IL-12 koji induciraju stanični imunitet. IL-12 izlučuju APC i ključan je za stvaranje stanica Th1. Stanice Th17 su soj pomoćničkih stanica koje imaju ključnu ulogu u regulaciji upalnog procesa te mogu imati središnju ulogu u autoimunosti. Stanice Th17 izlučuju predominantno IL-17, IL-6 i G-CSF.⁸⁸ Molekula IL-23, povezana s IL-12, važna je za stvaranje stanica Th17.⁸⁹ Mutacije receptora na receptorima IL-23 povezuju se s osjetljivošću za UBC.⁹⁰⁻⁹³ Stanice Th2 reguliraju diferencijaciju B-stanica izlučujući uglavnom IL-4, IL-5 te IL-13. Regulatorne T-stanice uključuju tri populacije, označene Th3, Tr1 te CD4+ CD25+. One blokiraju ili potiskuju stanice Th1, Th17 i Th2 stvaranjem specifičnih citokina (IL-10 i TGF-beta) ili putem kontakta stanica-stanica.⁹⁴

Kada se ove stanice nalaze u crijevu, zajednički ih nazivamo *gut-associated lymphoid tissue* (GALT), a distribuirane su kroz laminu proprij, između epitelnih stanica te u izoliranim limfoidnim folikulima. Epitelne stanice, APC i ostali leukociti unutar GALT-a također izlučuju različite topljive medijatore (citokine) koji služe za regulaciju odgovora na strane antigene. Nadalje, promjene u crijevnoj mikrocirkulaciji i aferentnim žvcima mogu modificirati sastav te funkciju kako imunoloških tako i neimunoloških stanica unutar GALT-a (Slika 1).

Imunološka disregulacija i UBC

Brojne studije sugeriraju da UBC nastaje kao rezultat abnormalnog imunskog sustava sluznice. Posebno se fokus stavlja na proučavanje poremećenog prirodnog imunskog sustava, no sve je to još uvijek predmet istraživanja.

Pokušava se odrediti je li UBC rezultat promijenjenog odgovora na jedan ili više antigena, a neka su istraživanja pokazala da postoji limitiran broj receptora na T-stanicama u crijevu ili krvi bolesnika s upalnim bolestima crijeva.⁹⁵

Nalaz povišene razine cirkulirajućih B-stanica i autoantitijela kod bolesnika s UBC-om sugeriraju da abnormalna B-stanična regulacija može biti involvirana u patogenezi bolesti.⁹⁶ Pretpostavljeni kolonični autoantigeni i atipični p-ANCA te ostala autoantitijela identificirana su kod bolesnika s UBC-om i njihovih rođaka.⁹⁷ Međutim, nije dokazano da je produkcija antitijela izravno uključena u patogenezu UBC-a, a titar ANCA čini se ne korelira s aktivnošću bolesti.⁹⁸

Neke imunostane stanice, kao primjerice neutrofil, koje nalazimo u oboljeloj sluznici kod UBC-a, nisu inače prisutne u lamini proprij, stoga moraju biti regrutirane iz vaskularnog prostora. Taj proces nazivamo „*homing*“, a sastoji se od nekoliko koordiniranih koraka. Puno je pozornosti dano dvama terapijskim modelima baziranim na antitijelima koje ciljaju alfa4 beta7 integrin, koji je važan u posredovanju limfocitnog prometa prema lamini proprij. To su natalizumab i vezolizumab.⁹⁹⁻¹⁰²

Epitelne stanice i priležea sluz prva su barijera duž probavnog sustava koji preveniraju ulazak infektivnih agenasa u tijelo. Promjene u crijevnoj sluzi, veliki broj bakterija u sluzi te povećana intestinalna permeabilnost povezuju se s UBC-om.^{103, 104}

Prvi potvrđeni gen IBD (IBD1, također nazivan i NOD2 ili CARD15) nosi povećani rizik Crohnove bolesti.^{105, 106} IBD kodira protein za koji se smatra da regulira najmanje jedan aspekt prirodnog imuniteta: aktivaciju makrofaga kao odgovor na unutarstanični LPS (citoplazmatski lipopolisaharid). NOD2/CARD15

izražen je na intestinalnim epitelnim stanicama (uključujući Panethove stanice) i mononuklearima te vjerojatno služe kao ključna komponenta prirodnog sluzničkog odgovora na luminalne bakterije.^{107, 108} Mutacije na IBD1 vjerojatno nose sumnju na ilealnu i fibrostenotičnu Crohnovu bolest u zapadnoj populaciji.¹⁰⁹⁻¹¹⁴ Mutacije na NOD2/CARD15 također su povezane sa strikturirajućom i fistulizirajućom bolešću te potrebom za kirurškim liječenjem.¹¹⁵

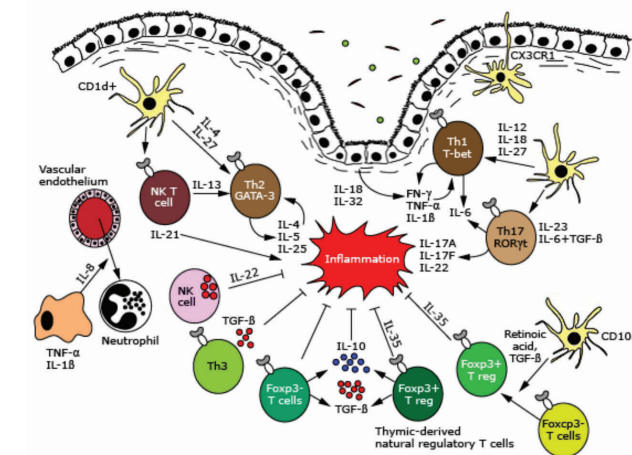
Disregulacija izlučenih produkata

Leukocitni i epitelijalni odgovor u crijevu pažljivo je reguliran putem proteinskih medijatora koje izlučuju sve stanice u lamini proprij. Abnormalna razina nekoliko takvih imunoregulatornih i upalnih citokina korelira s aktivitetom UBC-a, navodi se u nekim studijama.^{116, 117} Potencijalna klinička relevantnost ovog tipa regulacije moguće je rezultat kontrole diferencijacije T-pomoćničkih stanica.

Generacije upalnih limfocita Th1 inducirane su od IL-12/IL-18, a inhibirane od IL-4. Obrnuto, generacije pomoćničkih limfocita Th2 inducirane su od IL-4, a inhibirane od IL-12.^{118, 119} Izlučivanje IFN-gama i TNF-alfa od stanica Th1 ima naznačeni proupalni učinak, dok izlučivanje IL-10 od Th2 stanica suprimira Th1-posredovane odgovore. CD8+ stanice također izlučuju IL-10 i transformiraju faktor rasta (TGF) beta-1 koji suprimira Th1 odgovore. Dok su neke regulatorne stanice generirane u timusu, ostale „inducirane“ ili „adaptivne“ regulatorne stanice mogu biti generirane *in situ* unutar GALT-a (Slika 2).

U Crohnovu bolest uključena je i os TL1A (TNFSF15)/DR3. TL1A je TNF-sličan citokin koji je povišen u Crohnovoj bolesti i u interakciji s DR3 te pojačava stvaranje IFN-gama od strane stanica T i NK.^{120, 121} Neki intestinalni faktori rasta, koji nemaju nužno izravnu ulogu u imunskom sustavu, mogu biti uključeni u patogenezu UBC-a. Takvi faktori reguliraju rast i diferencijaciju intestinalnih epitelnih stanica te stoga utječu na funkciju barijere.

Slika 2 - Utjecaj citokina u imunološkoj homeostazi crijeva



Reproduced with permission from: Maillard MH, Snapper SB. Cytokines and chemokines in mucosal homeostasis. In: *Inflammatory Bowel Diseases: Translating Basic Science into Clinical Practice*, Targan, S.R., Shanahan, F., Karp, L.C. (Eds), Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2010. Copyright © 2010 Wiley-Blackwell.

Učinak stresa

Limitirani epidemiološki dokazi kod ljudi te kliničko iskustvo sugeriraju da stres može pogoršati simptome UBC-a. Međutim, imunološka osnova za ovu opservaciju ostaje nejasna, iako je predstavljena uloga osjetljivih stanica CD4.¹²²

Uloga mikroba

Distalni ileum i kolon sadrže visoku koncentraciju bakterija. To može uključivati patogene koji bi mogli biti izravno odgovorni za inicijaciju UBC-a te čimbenike koji bi mogli potaknuti UBC u kontekstu predležćih genetskih sluzničnih ili imunskih defekata.¹²³

Zbog enormnog broja anaerobnih bakterija u intestinalnoj flori, bilo kakav poremećaj crijevnog epitela može voditi prema upalnom odgovoru. To može rezultirati od mikrobnih produkata koji mijenjaju prilježći epitel ili od inherentnih defekata epitela koji omogućavaju antigenima iz bakterija i hrane da stimuliraju sluznični imunski odgovor.

Važnost mikrobne mikroflore u indukciji i/ili održavanju bolesti bila je uvelike demonstrirana u mišjim modelima upalne bolesti crijeva. Genetske studije identificirale su suspektna mjesta koja reguliraju prirodene odgovore na mikrobiološku floru.

Genetska osjetljivost

Vezane studije članova višestruko oboljele rodbine uočile su velik broj genomskih područja u vezi s UBC-om, sugerirajući da više gena može doprinosti osjetljivosti na bolesti. Takvih je lokusa preko 160, a imaju jedinstven ili kombinirani rizik za Crohnovu bolest i/ili ulcerozni kolitis.¹²⁴⁻¹²⁶

Kao što je rečeno, IBD1 kodira protein NOD2. Divlji tip NOD2 proteina aktivira nuklearni faktor kapa B u makrofazima kod odgovora na bakterijske lipopolisaharide. Taj je proces manjkav u makrofazima s mutiranom formom NOD2.

Defekt kod ATG16L1 te proteina IRGM povezuje se s Crohnovom bolešću.¹²⁷ Ti su proteini uključeni u autofagiju.

Nekoliko nekodirajućih varijanti receptora IL-23 povezuje se s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom.¹²⁸

Brojni su i drugi različiti osjetljivi lokusi povezani s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom ili obojma, pronađeni u brojnim studijama

LITERATURA

- Vucelić, B. i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2002, str. 723.
- Molodecky, N.A., Soon, I.S., Rabi, D.M., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on systemic review. *Gastroenterology*, 2012;142:46.
- Martínez-Salmeron, J.F., Rodrigo, M., de Teresa, J., Noguera, F., García-Montero, M., de Sola, C., Salmeron, J., Caballero, M. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Province of Granada, Spain: a retrospective study from 1979 to 1988. *Gut*, 1993;34:1207-1209.
- Ranzi, T., Bodini, P., Zambelli, A., Politi, P., Lupinacci, G., Campanini, M.C., Dal Lago, A.L., Lisciandrano, D., Bianchi, P.A. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996;8:657-661.
- Sinčić, B.M., Vucelić, B., Persić, M., Brncić, N., Erzen, D.J., Radaković, B., Mićović, V., Stimac, D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:437-444.
- Marušić, M., i sur. Sindrom iritabilnog crijeva: od proljeva do opstipacije. Zagreb: KB Sveti Duh, 2015, str. 68.
- Ekbom, A., Helmick, C., Zack, M., Adami, H.O. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*, 1991; 100:350.
- Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O.H., et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol*, 1992; 27:609.
- Loftus, E.V., Jr., Silverstein, M.D., Sandborn, W.J., et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*, 2000; 46:336.
- Higuchi, L.M., Khalili, H., Chan, A.T., et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*, 2012; 107:1399.
- Silverstein, M.D., Lashner, B.A., Hanauer, S.B., et al. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1989; 84:31.
- Boyko, E.J., Koepsell, T.D., Perera, D.R., Inui, T.S. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med*, 1987; 316:707.
- Beaugerie, L., Massot, N., Carbonnel, F., et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96:2113.
- Glassman, M.S., Newman, L.J., Berezin, S., Gryboski J.D. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85:838.
- Sakamoto, N., Kono, S., Wakai, K., et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*, 2005; 11:154.
- Amre, D.K., D'Souza, S., Morgan, K., et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*, 2007; 102:2016.
- Geerling, B.J., Dagnelie, P.C., Badart-Smook, A., et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95:1008.
- Jowett, S.L., Seal, C.J., Pearce, M.S., et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*, 2004; 53:1479.
- Khalili, H., Ananthakrishnan, A.N., Konijeti, G.G., et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*, 2013; 347:f6633.
- Jones, P.D., Kappelman, M.D., Martin, C.F., et al. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*, 2015; 21:1063.
- Chan, S.S., Luben, R., Olsen, A., et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol*, 2013; 108:575.
- Mendall, M.A., Gunasekera, A.V., John, B.J., Kumar, D. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Dig Dis Sci*, 2011; 56:837.
- Desreumaux, P., Ernst, O., Geboes, K., et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999; 117:73.
- Blain, A., Cattan, S., Beaugerie, L., et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr*, 2002; 21:51.
- Thompson, N.P., Montgomery, S.M., Pounder, R.E., Wakefield, A.J. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel

disease? *Lancet*, 1995; 345:1071.

26. Jones, P., Fine, P., Piracha, S. Crohn's disease and measles. *Lancet*, 1997; 349:473.

27. Wakefield, A.J., Ekbom, A., Dhillon, A.P., et al. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology*, 1995; 108:911.

28. Lisby, G., Andersen, J., Engbaek, K., Binder, V. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29:923.

29. Feller, M., Huwiler, K., Stephan, R., et al. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007; 7:607.

30. Montgomery, S.M., Morris, D.L., Pounder, R.E., Wakefield, A.J. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1999; 116:796.

31. Porter, C.K., Tribble, D.R., Aliaga, P.A., et al. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2008; 135:781.

32. Gradel, K.O., Nielsen, H.L., Schønheyder, H.C., et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*, 2009; 137:495.

33. García Rodríguez, L.A., Ruigómez, A., Panés, J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2006; 130:1588.

34. López-Serrano, P., Pérez-Calle, J.L., Pérez-Fernández, M.T., et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol*, 2010; 45:1464.

35. Koletzko, S., Sherman, P., Corey, M., et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ*, 1989; 298:1617.

36. Koletzko, S., Griffiths, A., Corey, M., et al. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ*, 1991; 302:1580.

37. Card, T., Logan, R.F., Rodrigues, L.C., Wheeler, J.G. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut*, 2004; 53:246.

38. Wurzelmann, J.I., Lyles, C.M., Sandler, R.S. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 1994; 39:555.

39. Shaw, S.Y., Blanchard, J.F., Bernstein, C.N. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106:2133.

40. Virta, L., Auvinen, A., Helenius, H., et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol*, 2012; 175:775.

41. Ungaro, R., Bernstein, C.N., Geary, R., et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2014; 109:1728.

42. Tanner, A.R., Raghunath, A.S. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. *Digestion*, 1988; 41:116.

43. Ananthakrishnan, A.N., Higuchi, L.M., Huang, E.S., et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2012; 156:350.

44. Godet, P.G., May, G.R., Sutherland, L.R. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1995; 37:668.

45. Cornish, J.A., Tan, E., Simillis, C., et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103:2394.

46. Khalili, H., Higuchi, L.M., Ananthakrishnan, A.N., et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2012; 143:1199.

47. García Rodríguez, L.A., González-Pérez, A., Johansson, S., Wallander, M.A. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 22:309.

48. Helzer, J.E., Chammass, S., Norland, C.C., et al. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology*, 1984; 86:324.

49. Lerebours, E., Gower-Rousseau, C., Merle, V., et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2007; 102:122.

50. Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Pan, A., et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11:57.

51. Li, J., Nørgård, B., Precht, D.H., Olsen, J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99:1129.

52. Tocchi, A., Lepre, L., Liotta, G., et al. Familial and psychological risk factors of ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997; 29:395.

53. Satsangi, J., Jewell, D.P., Bell, J.I. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut*, 1997; 40:572.

54. Mizoguchi, A., Mizoguchi, E. Animal models of IBD: linkage to human disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2010; 10:578.

55. Saleh, M., Elson, C.O. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. *Immunity*, 2011; 34:293.

56. 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.

57. Thompson, N.P., Driscoll, R., Pounder, R.E., Wakefield, A.J. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*, 1996; 312:95.

58. Orholm, M., Binder, V., Sørensen, T.I., et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*, 2000; 35:1075.

59. Roth, M.P., Petersen, G.M., McElree, C., et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology*, 1989; 96:1016.

60. Monsén, U., Broström, O., Nordenvall, B., et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*, 1987; 22:214.

61. Fielding, J.F. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol*, 1986; 8:655.

62. Yang, H., McElree, C., Roth, M.P., et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*, 1993; 34:517.

63. Satsangi, J., Grootsholten, C., Holt, H., Jewell, D.P. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*, 1996; 38:738.

64. Bayless, T.M., Tokayer, A.Z., Polito, J.M. 2nd, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterology*, 1996; 111:573.

65. Colombel, J.F., Grandbastien, B., Gower-Rousseau, C., et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology*, 1996; 111:604.

66. Polito, J.M., Childs, B., Mellits, E.D., et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*, 1996; 111:580.

67. Peeters, M., Nevens, H., Baert, F., et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*, 1996; 111:597.

68. Henckaerts, L., van Steen, K., Verstreken, I., et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7:972.

69. Annese, V., Andreoli, A., Astegiano, M., et al. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: a GISC study. Italian Study Group for the Disease of Colon and Rectum. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96:2939.

70. Abraham, C., Cho, J.H. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 2009; 361:2066.

71. Kaser, A., Zeissig, S., Blumberg, R.S. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*, 2010; 28:573.

72. Hugot, J.P., Chamaillard, M., Zouali, H., et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411:599.

73. Ogura, Y., Bonen, D.K., Inohara, N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411:603.

74. Cuthbert, A.P., Fisher, S.A., Mirza, M.M., et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002; 122:867.

75. Vermeire, S., Wild, G., Kocher, K., et al. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *Am J Hum Genet*, 2002; 71:74.

76. Hampe, J., Grebe, J., Nikolaus, S., et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet*, 2002; 359:1661.

77. Abreu, M.T., Taylor, K.D., Lin, Y.C., et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002; 123:679.

78. Kugathasan, S., Collins, N., Maresco, K., et al. CARD15 gene mutations and risk for early surgery in pediatric-onset Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2:1003.

79. Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P., et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*, 2007; 39:207.

80. Parkes, M., Barrett, J.C., Prescott, N.J., et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*, 2007; 39:830.

81. Franke, A., Balschun, T., Sina, C., et al. Genome-wide association study for ulcerative colitis identifies risk loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL). *Nat Genet*, 2010; 42:292.

82. Anderson, C.A., Boucher, G., Lees, C.W., et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the

number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*, 2011; 43:246.

83. Price, W.H. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet*, 1979; 16:263.

84. Gahl, W.A., Brantly, M., Kaiser-Kupfer, M.I., et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med*, 1998; 338:1258.

85. Visser, G., Rake, J.P., Fernandes, J., et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr*, 2000; 137:187.

86. Xavier, R.J., Podolsky, D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007; 448:427.

87. Cho, J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*, 2008; 8:458.

88. Weaver, C.T., Hatton, R.D., Mangan, P.R., Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol*, 2007; 25:821.

89. Diveu, C., McGeachy, M.J., Cua, D.J. Cytokines that regulate autoimmunity. *Curr Opin Immunol*, 2008; 20:663.

90. Duerr, R.H., Taylor, K.D., Brant, S.R., et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006; 314:1461.

91. Tremelling, M., Cummings, F., Fisher, S.A., et al. IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2007; 132:1657.

92. Baldassano, R.N., Bradfield, J.P., Monos, D.S., et al. Association of variants of the interleukin-23 receptor gene with susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5:972.

93. Sandborn, W.J., Gasink, C., Gao, L.L., et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2012; 367:1519.

94. Boden, E.K., Snapper, S.B. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008; 24:733.

95. Chott, A., Probert, C.S., Gross, G.G., et al. A common TCR beta-chain expressed by CD8+ intestinal mucosa T cells in ulcerative colitis. *J Immunol*, 1996; 156:3024.

96. Greenwald, B.D., James, S.P. Immunology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 1997; 13:293.

97. Saxon, A., Shanahan, F., Landers, C., et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 86:202.

98. Roozendaal, C., Pogany, K., Hummel, E.J., et al. Titres of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity. *QJM*, 1999, 651-658

99. Targan, S.R., Feagan, B.G., Fedorak, R.N., et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*, 2007; 132:1672.

100. Honey, K. The comeback kid: TYSABRI now FDA approved for Crohn disease. *J Clin Invest*, 2008; 118:825.

101. Feagan, B.G., Greenberg, G.R., Wild, G., et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*, 2005; 352:2499.

102. Feagan, B.G., Greenberg, G.R., Wild, G., et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008; 6:1370.

103. Schultz, C., van den Berg, F.M., Ten Kate, F.W., et al. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology*, 1999; 117:1089.

104. Wyatt, J., Vogelsang, H., Hübl, W., et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet*, 1993; 341:1437.

105. Ogura, Y., Bonen, D.K., Inohara, N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411:603.

106. Hugot, J.P., Chamaillard, M., Zouali, H., et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411:599.

107. Hisamatsu, T., Suzuki, M., Reinecker, H.C., et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 2003 Apr; 124(4):993-1000.

108. Lala, S., Ogura, Y., Osborne, C., et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology*, 2003 Jul; 125(1):47-57.

109. Ahmad, T., Armuzzi, A., Bunce, M., et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002; 122:854.

110. Cuthbert, A.P., Fisher, S.A., Mirza, M.M., et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002; 122:867.

111. Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P.J., et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*, 2001; 357:1925.

112. Hampe, J., Grebe, J., Nikolaus, S., et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet*, 2002; 359:1661.

113. Abreu, M.T., Taylor, K.D., Lin, Y.C., et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002; 123:679.

114. Economou, M., Trikalinos, T.A., Loizou, K.T., et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99:2393.

115. Adler, J., Rangwalla, S.C., Dwamena, B.A., Higgins, P.D. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106:699.

116. Stadnyk, A.W., Waterhouse, C.C. Epithelial cytokines in intestinal inflammation and mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol*, 1997; 13:510.

117. Wallace, J.L., Beck, P.L. Inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 1996; 12:334.

118. Monteleone, G., MacDonald, T.T., Wathen, N.C., et al. Enhancing Lamina propria Th1 cell responses with interleukin 12 produces severe tissue injury. *Gastroenterology*, 1999; 117:1069.

119. Fuss, I.L., Marth, T., Neurath, M.F., et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N ENGL J Med*, 2004; 351:2069.

120. Papadakis, K.A., Prehn, J.L., Landers, C., et al. TL1A synergizes with IL-12 and IL-18 to enhance IFN-gamma production in human T cells and NK cells. *J Immunol*, 2004; 172:7002.

121. Papadakis, K.A., Zhu, D., Prehn, J.L., et al. Dominant role for TL1A/DR3 pathway in IL-12 plus IL-18-induced IFN-gamma production by peripheral blood and mucosal CCR9+ T lymphocytes. *J Immunol*, 2005; 174:4985.

122. Qiu, B.S., Vallance, B.A., Blennerhassett, P.A., Collins, S.M. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med*, 1999; 5:1178.

123. Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R.K., et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012; 491:119.

124. Kaser, A., Lee, A.H., Franke, A., et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*, 2008; 134:743.

125. Fisher, S.A., Tremelling, M., Anderson, C.A., et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet*, 2008; 40:710.

126. Franke, A., Balschun, T., Karlsen, T.H., et al. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet*, 2008; 20:713.

127. Prescott, N.J., Fisher, S.A., Franke, A., et al. A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology*, 2007; 132:1665.

128. Rioux, J.D., Daly, M.J., Silverberg, M.S., et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn's disease. *Nat genet*, 2001; 29:223.

ULCEROZNI KOLITIS – KLINIČKI TIJEK I KOMPLIKACIJE BOLESTI

Marinko Marušić, Antonio Klemenčić

Uvod

Ulcerozni kolitis, zajedno s Crohnovom bolesti, spada u skupinu idiopatskih upalnih bolesti crijeva. To je skupina bolesti nepotpuno razjašnjene etiologije, kroničnog tijeka te vrlo nepredvidivog kliničkog karaktera, obilježena epizodama remisije i egzacerbacije.¹⁻³ Ulcerozni kolitis⁴, opisan prvi put još sredinom 19. stoljeća⁵, predstavlja najčešći oblik upalne bolesti crijeva. Međutim, iako je ulcerozni kolitis poznat čitav niz godina i unatoč tome što je postignut značajan napredak u razumijevanju ove bolesti, mnogo aspekata i dalje nam ostaje nerazjašnjeno te ova bolest i dalje zaokuplja pažnju stručne i znanstvene zajednice.

Patološke promjene u ulceroznom kolitisu

Kod ulceroznog kolitisa upala je ograničena na područje sluznice i manjoj mjeri podsluznice debelog crijeva, dok ostali slojevi probavne cijevi u pravilu nisu zahvaćeni.¹⁻⁴

Izgled sluznice varira ovisno o intenzitetu bolesti. Kod blagog stupnja upale sluznica je eritematozna, granulirana, manje izraženog vaskularnog crteža, vulnerabilna te sklona spontanom ili kontaktnom krvarenju. U težim oblicima bolesti sluznica je hemoragična, edematozna te prožeta različito izraženim ulceracijama. Između ulkusa uvijek se nalazi upalno promijenjena sluznica. Granica između upalno promijenjene i normalne sluznice obično je oštro izražena. Kod aktivnog oblika bolesti česta je pojava upalnih polipa, odnosno pseudopolipa. Oni su odraz cijeljenja upalnih promjena i predstavljaju hipertrofiju normalne sluznice. U fazama remisije sluznica može izgledati normalno, ali kod dugotrajnije bolesti obično je blijeda i atrofična. Budući da upalne promjene ne zahvaćaju čitavu debljinu stijenke već su koncentrirane na sluznici, fibrozne strukture crijeva nisu klasična manifestacija ulceroznog kolitisa. One se mogu pojaviti kao posljedica uznapredovale bolesti, ali uvijek trebaju pobuditi sumnju na malignitet sve dok se histološkom analizom uzorka ne dokaže suprotno. Uslijed izmjenjivanja remisija i egzacerbacija bolesti može doći do skraćivanja crijeva, prvenstveno zbog retrakcije longitudinalnog sloja mišićnih vlakana.^{1,2}

Upalne promjene u ulceroznom kolitisu obično se pružaju u kontinuitetu od rektuma prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva.¹ S obzirom na proširenost upalnih promjena, upala može biti ograničena na sluznicu rektuma (proktitis), može se pružati od rektuma do lijenalne fleksure (lijevostrani kolitis ili proktosigmoiditis), proksimalno od lijenalne fleksure (prošireni kolitis) ili može zahvaćati sluznicu čitavog debelog crijeva (pankolitis).⁴

Kod nekih bolesnika, obično uz sliku pankolitisa, mogu se javiti diskontinuirane upalne promjene sluznice u području cekuma ili distalnog dijela ileuma. Ako se te promjene šire u distalni dio ileuma, tada govorimo o stanju koje se zove tzv. „backwash ileitis“.⁵

Kliničke manifestacije ulceroznog kolitisa

Postoje velike razlike u kliničkoj slici između različitih bolesnika, kao i kod istog bolesnika u stadijima različite aktivnosti bolesti. Kod većine bolesnika simptomi ulceroznog kolitisa obično se javljaju postupno, tijekom više tjedana ili mjeseci, iako se u manjeg broja bolesnika simptomi mogu javiti relativno naglo.

U početku se oni mogu javljati intermitentno, zbog čega bolesnik niti ne traži pomoć liječnika.²

Simptomi upalne bolesti crijeva

Glavni simptomi ulceroznog kolitisa su proljev, rektalno krvarenje, tenezmi ili urgencije te bol u trbuhu.²

Rektalno krvarenje jedno je od najtipičnijih simptoma bolesti, a rezultira krvavim stolicama. U uskoj je svezi s upalnim promjenama u području rektalne sluznice. Uz rektalno krvarenje često se javljaju primjese sluzi i gnoja koje mogu biti pomiješane sa stolicom ili biti prisutne po površini stolice.⁴

Uz rektalno krvarenje, jedan od konstantnih simptoma bolesti je i proljev. Proljevaste stolice će biti tim izraženije što je veći dio debelog crijeva zahvaćen upalom. Naime, upalom promijenjena sluznica crijeva nema adekvatan apsorpcijski kapacitet. Osim toga, upalno promijenjena sluznica uzrokuje poremećaj normalnog motiliteta kolona, što rezultira ubrzanim prolaskom crijevnog sadržaja kroz upalno promijenjeni dio crijeva. Povećana frekvencija stolica posljedica je poremećene funkcije rektuma te proksimalne fekalne staze koja se često javlja kod bolesnika s distalnim kolitisom.^{2,4}

Tenezmi ili urgencije predstavljaju grčevite, bolne nagone na defekaciju ili osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva koji se javljaju i kada je prazan distalni dio debelog crijeva. Ovaj simptom javlja se također zbog poremećene funkcije rektuma.^{1,4}

Bol u trbuhu po tipu kolika ili grčeva još je jedan simptom koji se relativno česta javlja, posebice ako se radi o ekstenzivnijem obliku bolesti koji zahvaća proksimalnije dijelove debelog crijeva. Intenzivniji bolovi grčevitog karaktera upućuju na teži oblik bolesti, koji je često praćen mučninom, povraćanjem, vrućicom, noćnim preznjavanjem te gubitkom tjelesne mase.^{1,4}

Proširenost upalne bolesti crijeva

Kako bi se odredila sama aktivnost bolesti, mora se prethodno odrediti njena proširenost. Prema Montrealskoj klasifikaciji ulcerozni kolitis može se, na temelju makroskopskog izgleda upalno promijenjene sluznice za vrijeme kolonoskopije, podijeliti na proktitis, proktosigmoiditis ili lijevostrani kolitis te na prošireni (ekstenzivni) kolitis.⁸

Ulcerozni kolitis		
Klasifikacija	Definicija	Endoskopska proširenost
E1	Proktitis	Ograničen na rektum
E2	Lijevo-strani kolitis	Distalno od lijenalne fleksure
E3	Prošireni oblik bolesti	Proksimalno od lijenalne fleksure

Tablica 1 - Montrealska klasifikacija UC-a^{8,10}

U otprilike 40-50 % bolesnika bolest je ograničena na područje rektuma ili rektosigmoida, u 30-40 % bolesnika bolest zahvaća dijelove crijeva proksimalno od sigmoida, ali ne zahvaća čitav kolon, dok u otprilike 10-20 % slučajeva upala zahvaća čitavo debelo crijevo.²

Ulcerozni proktitis definira se kao zahvaćanje sluznice distalnog dijela rektuma u duljini od 15 do 20 centimetara. To je najčešći, a ujedno i najblaži oblik ulceroznog kolitisa. Bolesnici s ovim oblikom bolesti imaju simptome u obliku svježe krvi u stolici, tragove krvi po stolici, tenezma te povremeno opstipacije zbog usporenog prolaska crijevnog sadržaja kroz proksimalnije dijelove crijeva. Ovaj oblik bolesti ostaje uglavnom lokaliziran na područje rektuma. Međutim, tijekom vremena može napredovati prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva.^{2,4}

Lijevostrani kolitis ili proktosigmoiditis oblik je ulceroznog kolitisa kod kojeg se upalne promjene sluznice nalaze distalno od lijenalne fleksure. Bolesnici s ovim oblikom bolesti imaju simptome u obliku tenezma, proljevastih stolica s primjesama ili bez primjesa krvi, sluzi i gnoja. Kod ovog oblika bolesti češći su i bolovi u abdomenu te ekstraintestinalne manifestacije same bolesti.⁴

Prošireni kolitis i pankolitis označavaju oblik bolesti kod kojeg su upalne promjene izražene proksimalno od lijenalne fleksure te mogu zahvaćati čitav kolon (pankolitis). Ovi oblici bolesti obično su praćeni težom kliničkom slikom, karakteriziranom proljevima zbog smanjenja apsorpcijske površine crijeva, tenezmima, rektalnim krvarenjem, bolovima u trbuhu te gubitkom na tjelesnoj težini.^{2,4}

Procjena aktivnosti bolesti i klinički indeksi aktivnosti

Aktivnost, odnosno težina same bolesti, određena je jačinom same upale, kao i veličinom zahvaćenog dijela crijeva.⁴ S obzirom da je ulcerozni kolitis dinamična bolest koju karakteriziraju epizode remisije i egzacerbacije, osmišljeni su različiti klinički indeksi čiji je cilj odrediti aktivnost same bolesti. Primjeri takvih indeksa su Trueloveov i Wittsov indeks aktivnosti⁹, Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti¹⁰, Powell-Tuckov indeks aktivnosti¹¹, Mayo indeks¹² i drugi.^{6,13}

Trueloveov i Wittsov indeks aktivnosti

Među navedenima, najčešće se koristimo indeksom aktivnosti prema Trueloveu i Wittsu u kombinaciji s kolonoskopijom kako bi se potvrdilo stanje aktivnog kolitisa.⁸ Taj indeks uzima u obzir nekoliko parametara i s obzirom na njih klasificira bolest kao blagu, umjerenu ili tešku. Parametri koje koristi ovaj indeks broj su krvavih stolica dnevno, vrijednost pulsa, temperatura, hemoglobin te sedimentacija eritrocita.

Tablica 2 - Trueloveov i Wittsov indeks aktivnosti bolesti^{9,14}

Parametar	Blagi oblik bolesti	Umjeren oblik bolesti	Težak oblik bolesti
Broj krvavih stolica	< 4	4 – 5	≥ 6
Temperatura	< 37,5 °C	37,5 °C do 37,8 °C	> 37,8 °C
Hemoglobin	> 115 g/L	105 g/L do 115 g/L	< 105 g/L
Puls	< 90/min	≥ 90/min do 100/min	≥ 100/min
Sedimentacija eritrocita	≤ 20 mm/h	20 mm/h do 30 mm/h	> 30 mm/h

Prema ovom kliničkom indeksu remisija bolesti definira se kao 1 ili 2 stolice dnevno bez primjesa krvi, uz odsutnost vrućice te uz normalne vrijednosti pulsa, hemoglobina i sedimentacije.^{9,14}

Blagi oblik bolesti podrazumijeva manje od 4 proljevaste stolice dnevno s povremeno prisutnom krvi u stolici, uredne vrijednosti pulsa, temperature, hemoglobina i sedimentacije. Kod blagog oblika bolesti tipičan je izostanak sustavnih znakova te ekstraintestinalnih manifestacija ulceroznog kolitisa.^{1,4}

Umjereno težak oblik bolesti karakteriziraju četiri do šest proljevastih stolica dnevno, pri čemu se u većini stolica mogu naći tragovi krvi ili sluzi. Osim toga, nalazi se blaže povišena temperatura, puls i sedimentacija te blaže snižene vrijednosti hemoglobina. Moguće su i ekstraintestinalne manifestacije, prije svega artritis.^{1,4}

Težak oblik bolesti karakterizira više od 6 proljevastih stolica dnevno, sa značajnim primjesama krvi u stolici; zatim su prisutni drugi znakovi i simptomi bolesti, kao što su tahikardija, hipotenzija, anemija, hipoalbuminemija, vrućica, noćno preznojavanje, mučnina, gubitak na težini...¹ Značajan je i rizik od toksičnog megakolona koji predstavlja životno ugrožavajuću komplikaciju.^{1,4,11} Termin težak oblik bolesti, odnosno težak napad ulceroznog kolitisa, ponekad se poistovjećuje s terminom fulminantni kolitis. Prema važećim smjernicama, termin fulminantni kolitis nedovoljno je definiran pojam i trebalo bi ga izbjevati.⁸

Blagi napadaji bolesti pojavljuju se kod oko 60 % bolesnika, srednje teški kod 25 % bolesnika, a težak oblik bolesti kod otprilike 15 % bolesnika.¹

Iako je ovaj klinički indeks relativno jednostavan za svakodnevnu kliničku uporabu, njegov nedostatak je u tome što ne kvantificira vrijednost aktivnosti bolesti, odnosno ne daje brojčanu vrijednost težine bolesnikova stanja na temelju koje bi se mogao pratiti uspjeh terapije.⁶

Mayo indeks aktivnosti

Mayo indeks aktivnosti uključuje četiri parametra: broj stolica, krv u stolici, stanje sluznice crijeva te opće stanje pacijenta. Svakom parametru pridružuje se vrijednost od nula do tri te zbroj vrijednosti svih parametara predstavlja aktivnost same bolesti. Prema ovom indeksu remisija označava stanje u kojem je broj dnevnih stolica normalan, nije prisutno rektalno krvarenje, opće stanje pacijenta zadovoljavajuće je te je endoskopski nalaz normalan.^{12,13}

Tablica 3 - Mayo indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa^{8,13}

Mayo indeks	0	1	2	3
Broj stolica	Normalan	1 do 2 dnevno više od normale	3 do 4 dnevno više od normale	5 stolica dnevno više od normale
Rektalno krvarenje / Krv u stolici	Nema	U tragovima	Jasno vidljiva krv u stolici	Uglavnom krv u stolici
Izgled sluznice crijeva	Normalan	Blaga vulnerabilnost	Umjereno izražena vulnerabilnost	Spontano krvarenje
Procjena općeg stanja bolesnika	Normalan	Blaže poremećeno	Umjereno poremećeno	Teže poremećeno

Powell-Tuckov indeks aktivnosti

Ovaj indeks aktivnosti, originalno nastao 1978. godine, uključuje deset varijabli, koje se mogu vidjeti u tablici ⁴. Svaka od tih varijabli dobiva vrijednost od nula do dva ili tri, tako da je ukupni bodovni raspon od nula do dvadeset. Modificirani oblik ovog Powell-Tuckovog indeksa aktivnosti uključuje i nalaz sigmoidoskopije, čime se ukupan broj bodova povećava na dvadeset i dva. Remisija se definira kao zbroj bodova jednak nuli, a poboljšanje stanja kao smanjenje zbroja bodova za dva ili više.^{12, 14}

Tablica 4 - Powell-Tuckov indeks aktivnosti^{12, 14}

Simptomi i nalazi	Broj bodova		
Broj stolica		Ekstrakoloničke manifestacije	
3 - 6	1	Jedna / blago izražena	1
> 6	2	Više od jedne / jače izražene	2
Konzistencija stolice		Palpatorna osjetljivost abdomena	
Formirana	0	Blaga	1
Poluformirana	1	Značajna	2
Tekuća	2	Brani stijenku	3
Bol u trbuhu		Tjelesna temperatura	
Prije / poslije pražnjenja crijeva	1	< 37,1	0
Prolongirana	2	37,1 do 38,0	1
Anoreksija	1	> 38,0	2
Mučnina / Povraćanje	1	Krv u stolici	
Opće stanje		U tragovima	1
Normalno	0	Više od tragova	2
Blaže poremećeno	1	Sigmoidoskopija	
Ograničene aktivnosti	2	Bez znakova krvarenja	0
Nemogućnost rada	3	Vulnerabilna / erozije	1
		Spontana krvarenja / ulceracije	2

Fizikalni pregled bolesnika

Nalaz fizikalnog pregleda abdomena bolesnika ovisi o težini bolesti. U većini slučajeva nalaz je bez značajnijih osobitosti. Kod bolesnika koji imaju umjeren oblik bolesti može postojati palpatorna osjetljivost abdomena, posebice u njegovom lijevom dijelu. Ako se fizikalnim pregledom abdomena utvrdi jače izražena palpatorna bolnost, distenzija, timpanizam ili tiša peristaltika, treba posumnjati na težak oblik kolitisa ili na toksični megakolon.^{2, 3, 4}

Digitorektalnim pregledom može se naći pojačana palpatorna osjetljivost analnog kanala te više ili manje izraženi tragovi krvi. Perianalne promjene u smislu fisura, fistula ili apscesa nisu tipične za ulcerozni

kolitis i diferencijalno dijagnostički sugeriraju da se radi o Crohnovoj bolesti.^{2, 3, 4}

Od ekstraintestinalnih manifestacija bolesti fizikalnim pregledom mogu se utvrditi upalne promjene struktura oka, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum ili artritis velikih zglobova.^{2, 3, 4}

Komplikacije bolesti

Masivno krvarenje

Jedan je od vodećih simptoma ulceroznog kolitisa krv u stolici. Kod teških oblika bolesti, koji se javljaju u otprilike 15 % slučajeva, kao komplikacija bolesti može se javiti masivno, intraktabilno krvarenje. Ono se javlja u otprilike 1 % bolesnika s teškim oblikom bolesti. U većini slučajeva sam tretman, odnosno terapijski protokol, rezultira smanjenjem krvarenja. Međutim, ako bolesnik u vremenskom periodu od 24 do 48 sati primi 6 do 8 jedinica krvi, indicirana je hitna kolektomija.²

Toksični megakolon

Toksični megakolon je teška, po život opasna komplikacija ulceroznog kolitisa. Definira se kao promjer kolona transversuma veći od 5,5 centimetara ili promjer cekuma veći od 9 centimetara¹, pri čemu dolazi do gubitka haustru kolona.² Uz to, prisutni su sistemski znakovi i simptomi kao što su vrućica, tahikardija, anemija, leukocitoza, mučnina i drugi. Ova komplikacija javlja se u otprilike 5 % teških napada ulceroznog kolitisa.² Razvoj toksičnog kolitisa može biti potaknut elektrolitskim disbalansom, naglim prekidom terapije kortikosteroidima, kolonoskopijom ili lijekovima kao što su antikolinergici.⁴ Kod bolesnika s toksičnim megakolonom provodi se hitna proktokolektomija ili intenzivno liječenje koje uključuje parenteralnu primjenu lijekova, nadoknadu tekućine i krvnih derivata, ispravljanje elektrolitskog disbalansa te dekompresiju probavne cijevi. Kod bolesnika kod kojih nema znakova poboljšanja nakon dva do tri dana intenzivnog liječenja potrebno je pristupiti hitnoj proktokolektomiji, koja je potrebna u 30 do 50 % slučajeva.^{1, 2}

Perforacija

Perforacija debelog crijeva još je jedna teška komplikacija ulceroznog kolitisa. Ona se najčešće događa u sklopu toksičnog megakolona, iako su zabilježeni slučajevi perforacije koji su se dogodili i bez toksičnog megakolona.¹⁷ Perforacija debelog crijeva u sklopu toksičnog megakolona ima stopu smrtnosti od 15 %, a praćena je bolovima u trbuhu, razvojem vrućice, peritonealnim nadražajem i drugim znakovima kliničkog pogoršanja stanja bolesnika.² Kad se potvrdi dijagnoza perforacije, nužno je hitno operirati bolesnika.⁴

Striktura debelog crijeva

Otprilike 5 do 10 % bolesnika s ulceroznim kolitisom tijekom bolesti razvije strikturu debelog crijeva.² Kao što je ranije rečeno, upala kod ulceroznog kolitisa ne zahvaća dublje slojeve stijenke crijeva te one nisu očekivana komplikacija ove bolesti. Iz tog razloga one trebaju uvijek pobuditi sumnju na malignitet dok se ne dokaže suprotno. Striktura koja onemogućava prolaz kolonoskopom predstavlja indicaciju za kirurški zahvat.²

Upala zdjeličnog rezervoara (pouchitis)

Ova komplikacija javlja se kod bolesnika koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu proktokolektomije s ileo-

analnom anastomozom i formiranjem zdjeličnog rezervoara (poucha). Pouchitis se javlja u 30 do 50 % posto bolesnika koji su prošli kirurški zahvat s formiranjem zdjeličnog rezervoara.² Etiologija je nepoznata, ali vjerojatnu ulogu u razvoju ovog stanja ima bakterijska flora jer ovo stanje dobro reagira na antibiotsku terapiju. Simptomi pouchitisa uključuju povećan broj stolica, krv u stolici, vodenaste stolice, grčeve, inkontinenciju, slabost te vrućicu.³ Ova komplikacija liječi se antibioticima. U tri posto slučajeva antibiotska terapija neučinkovita je te se tada pristupa primjeni drugih lijekova koji se koriste za liječenje ulceroznog kolitisa.²

Kolorektalni karcinom

Bolesnici koji boluju od ulceroznog kolitisa niz godina imaju povećan rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. Rizik od razvoja maligne bolesti raste s trajanjem i većom proširenošću bolesti. Za razliku od sporadičnog oblika, kolorektalni karcinom uzrokovan ulceroznim kolitisom ne razvija se iz adenomatoznih polipa, već je premligni displastični epitel ravan i time teže prepoznatljiv.³ Rizik od razvoja karcinoma iznosi 2 % nakon 10 godina, 8 % nakon 20 godina te 18 % nakon 30 godina.² Vjerojatnost razvoja malignih promjena manja je nego što se u prošlosti pretpostavljalo, ali i dalje predstavlja značajan čimbenik rizika kod bolesnika koji boluju od upalnih bolesti crijeva.

Dodatni čimbenici rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva proširena je ili jače izražena upala, primarni sklerozirajući kolangitis i pozitivna obiteljska anamneza.¹⁸ Preporuka je da se kontrolna kolonoskopija napravi otprilike 8 godina nakon nastupa simptoma kako bi se procijenila aktivnost bolesti, jer je to jedan od parametara koji utječu na rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. Međutim, postoje određene populacije bolesnika koje trebaju češće kontrolne kolonoskopije. Kada se potvrdi dijagnoza displazije visokog stupnja, metoda izbora za liječenje je kirurški zahvat, odnosno kolektomija.¹⁸

Tablica 5 - Predloženi interval kontrolnih kolonoskopija s obzirom na čimbenike rizika za razvoj neoplazme¹⁸

STUPANJ RIZIKA	ČIMBENICI RIZIKA	INTERVAL KOLONOSKOPIJE
VISOK	-struktura ili displazija otkrivena unutar 5 godina -primarni sklerozirajući kolangitis -prošireni kolitis s teškom aktivnom upalom -pozitivna obiteljska anamneza kod člana uže obitelji mlađeg od 50 godina	Jednom godišnje
UMJEREN	-prošireni kolitis s blago izraženom upalom -postupalni polipi -pozitivna obiteljska anamneza kod člana uže obitelji starijeg od 50 godina	Jednom svake dvije do tri godine
NIZAK	-bolesnici koji nemaju iznad navedene čimbenike rizika	Jednom svakih pet godina

Prognoza bolesti

Kao što je više puta u ovom tekstu rečeno, ulcerozni kolitis bolest je nepredvidivog kliničkog tijeka s epizodama remisije i egzacerbacije. Remisija se definira kao potpuno povlačenje simptoma te endoskopsko ozdravljenje sluznice.⁸ Oko 70 % bolesnika ima intermitentan tijek bolesti s fazama remisije i egzacerbacije. Kronično kontinuirani oblik bolesti ima oko 15 % bolesnika, dok ostatak bolesnika imaju u početku težak napad bolesti te zahtijevaju kolektomiju.¹ Proktokolektomiju je potrebno primijeniti u 1 % bolesnika godišnje.¹

LITERATURA

1. Vrhovac, Božidar, i suradnici. Interna medicina, četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Naklada Ljevak, 2008.
2. Harrison's principles of internal medicine, 19th edition, 2015.
3. Greenberger, Norton. Current diagnosis and treatment gastroenteology, hepatology and endoscopy. Lange medical book, McGrawHill, 2012.
4. Yamada, Tadataka. Gastroenterology, fifth edition. Wiley-Blackwell, 2009.
5. Wilks, S. Morbid appearances in the intestines of Miss Banks. *Med Times Gazette*, 1859;2:264-5.
6. Katičić, M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica*, 2013; 67(2):93-110.
7. Silverberg, M.S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I.D., Bernstein, C.N., Brant, S.R., Caprilli, R., Colombel, J.F., Gasche, C., Geboes, K., Jewell, D.P., Karban, A., Loftus, E.V., Jr., Peña, A.S., Riddell, R.H., Sachar, D.B., Schreiber, S., Steinhart, A.H., Targan S.R., Vermeire, S., Warren, B.F. 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 Suppl A:5A-36A.
8. Stange, E.F., Travis, S.P., Vermeire, S., Reinisch, W., Geboes, K., Barakauskiene, A., Feakins, R., Fléjou, J.F., Herfarth, H., Hommes, D.W., Kupcinskas, L., Lakatos, P.L., Mantzaris, G.J., Schreiber, S., Villanacci, V., Warren, B.F. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2008; 2(1):1-23.
9. Truelove, S.C., Witts, L.J. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ*, 1955; 2: 1041-8.
10. Satsangi, J., Silverberg, M.S., Vermeire, S., Colombel, J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006 Jun; 55(6):749-53.
11. Powell-Tuck, J., Bown, R.L., Lennard-Jones, J.E. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*, 1978; 13: 833-7.
12. Schroeder, K.W., Tremaine, W.J., Ilstrup, D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 1987; 317:1625-9.
13. D'Haens, G., Sandborn, W.J., Feagan, B.G., et al. 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.
14. Magallón-Tapia, M., Cenicerós, R.A., Arenas-Osuna, J., Juárez-Leal, C.L., Peralta-Amaro, A.L. Frequency, clinical evolution and prognosis of toxic megacolon. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015;53 Suppl 1:S88-93.
15. Haskell, H., Andrews, C.W., Jr., Reddy, S.I., Dendrinos, K., Farraye, F.A., Stucchi, A.F., Becker, J.M., Odze, R.D. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*, 2005; 29(11):1472-81.
16. Carter, D., Eliakim, R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014; 30(4):370-377.
17. Greenstein, A.J., Barth, J.A., Sachar, D.B., Aufses, A.H., Jr. Free colonic perforation without dilatation in ulcerative colitis. *Am J Surg*, 1986; 152(3):272-5.
18. Annese, V., Daperno, M., Rutter, M.D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., Ferrante, M., Götz, M., Katsanos, K.H., Kießlich, R., Ordás, I., Repici, A., Rosa, B., Sebastian, S., Kucharzik, T., Eliakim, R. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2013; 7(12):982-1018.

CROHNOVA BOLEST: KLINIČKI TIJEK I KOMPLIKACIJE

Anto Dominković, Mario Korak, Lucija Dominković

Crohnova bolest je idiopatska kronična upalna bolest crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava od usne šupljine do anusa. Promjene su segmentalne i zahvaćaju cijelu debljinu crijevne stijenke. Predilekcijska mjesta su distalni dio tankog crijeva i proksimalni dio kolona. Kod oko polovine pacijenata zahvaćeni su ileum i kolon, dok je kod jedne trećine pacijenata bolest ograničena na tanko crijevo, poglavito na ileum.^{1,2} Perianalna bolest javlja se kod oko trećine pacijenata.³

Klinička slika

Klinička slika Crohnove bolesti može znatno varirati, na što utječu lokalizacija bolesti, intenzitet upale i prisutnost specifičnih intestinalnih i ekstraintestinalnih komplikacija. Simptomi bolesti mogu se javiti godinama prije postavljanja dijagnoze. Odgođenom postavljanju ispravne dijagnoze Crohnove bolesti može pridonijeti pojava prodromalnog perioda koji se često vidi u Crohnovoj bolesti, a nije uobičajen kod ulceroznog kolitisa, te također i ranije postavljena dijagnoza sindroma iritabilnog crijeva ili starija dob pacijenta pri pojavi simptoma. Kod dijela pacijenata usprkos prisutnosti tipičnih simptoma Crohnove bolesti radiološki i endoskopski nalazi mogu biti vrlo diskretni i time doprinijeti kasnijem postavljanju definitivne dijagnoze.⁴

Glavna obilježja kliničke slike Crohnove bolesti dugotrajan su proljev, abdominalna bol, umor, gubitak tjelesne mase i vrućica, uz moguću pojavu i obilnijeg rektalnog krvarenja. Kod oko 10 % pacijenata bolest se inicijalno manifestira ekstraintestinalnim komplikacijama, i to najčešće u vidu muskuloskeletnih abnormalnosti, a crijevni simptomi javljaju se tek kasnije.^{1,2}

Proljev je najčešći simptom s kojim se prezentiraju pacijenti s Crohnovom bolešću, a uzrokuju ga promjene u funkcioniranju sluznice crijeva i crijevnom motilitetu. Trajanje proljeva preko 6 tjedana trebalo bi pomoći u diferencijaciji od infektivnog proljeva. Anamnestički podatak o dugotrajnom proljevu bez krvarenja, uz prisutne druge simptome karakteristične za upalne bolesti crijeva, uvijek treba upućivati na dijagnozu Crohnove bolesti.

Iako se u stolici pacijenata s Crohnovom bolešću često nađu mikroskopske količine krvi, obilno krvarenje rjeđe je nego kod ulceroznog kolitisa, s iznimkom nekih pacijenata s Crohn-kolitisom.⁵ Grčevita abdominalna bol čest je simptom bez obzira na distribuciju bolesti, no patofiziološki mehanizmi koji dovode do njezinog nastanka nisu još u potpunosti razjašnjeni. Zbog transmuralnosti upale dolazi do fibroznih striktura koje mogu dovesti do ponavljanih epizoda opstrukcije tankog ili rjeđe debelog crijeva. Kod bolesti ograničene na distalni ileum pojavljuje se bol u donjem desnom abdominalnom kvadrantu, često oponašajući apendicitis.

Gubitak tjelesne mase i malnutricija također su često prisutni kod pacijenata s Crohnovom bolešću. Smanjeni unos hrane najznačajniji je uzrok gubitka mase jer pacijenti često razviju strah od hranjenja zbog abdominalnih bolova i proljeva koji slijede nakon toga. Značajan uzrok također je i malapsorpcija, pogotovo među pacijentima s proširenom bolešću tankog crijeva ili nakon resekcije zahvaćenog dijela tankog crijeva.

Vrućica je nešto rjeđe prisutan znak, a može biti posljedica samog upalnog procesa ili crijevne perforacije. Kod djece često može biti i dominantan znak bolesti.

Moguće je preklapanje kliničke slike Crohnove bolesti s učestalijim sindromom iritabilnog crijeva, no pojava sistemskih simptoma, krvi u stolici ili gubitak tjelesne mase trebaju uputiti prema dijagnozi upalne bolesti crijeva.

Zahvaćanje gornjeg dijela probavnog sustava rijetko je ako bolešću nije zahvaćen i donji dio probavnog sustava. Pacijenti s Crohnovom bolešću proksimalnog dijela probavnog sustava često su mlađi kod postavljanja dijagnoze i češće se prezentiraju s abdominalnom boli i općom slabosti.⁶ Gastroduodenalna Crohnova bolest može se manifestirati kao *H. pylori*-negativna peptička ulkusna bolest, a mogući su i opstruktivni simptomi zbog suženja izlaznog dijela želuca. Zahvaćanje jednjaka može se očitovati odinofagijom i disfagijom s progresivnim karakterom te dovesti do značajnog gubitka tjelesne mase pacijenta.⁷ Prvi simptom Crohnove bolesti može biti i pojava perianalne fistule s obzirom da je fistula prisutna u oko 10 % pacijenata prilikom postavljanja dijagnoze.⁸

U dječjoj populaciji kliničkom slikom dominiraju ekstraintestinalne manifestacije u odnosu na gastrointestinalne simptome. Artritis, vrućica nepoznatog uzroka, anemija ili zastoj rasta mogu biti prvi simptomi bolesti, dok bolovi u trbuhu i proljev mogu izostati.

Intestinalne komplikacije

30-50 % pacijenata prilikom postavljanja dijagnoze već ima intestinalne komplikacije u obliku striktura ili fistula, a polovica pacijenata koji su inicijalno imali nekomplikirani oblik bolesti tijekom praćenja razvije strikturirajući ili penetrirajući oblik bolesti.^{9,10} Intestinalne komplikacije predstavljaju glavnu indikaciju za kirurške zahvate kod oboljelih od Crohnove bolesti.¹¹

Striktura su najčešća komplikacija Crohnove bolesti. Rezultat su dugotrajne upale, a mogu nastati u bilo kojem dijelu probavnog sustava. Najčešća su lokacija klinički simptomatskih striktura ileum i ileokolično područje, najvjerojatnije zbog užeg lumena ileuma u usporedbi s lumenom kolona. Striktura su obično asimptomatske dok je crijevni lumen dovoljno širok da sadržaj može prolaziti. Simptomi u početku uključuju postprandijalne kolike i nadutost zbog intermitentne opstrukcije uslijed edema i spazma crijevne stijenke. Kasnije kronična upala dovodi do fibrostenotičnog suženja, što se u prvoj fazi očituje smanjenjem proljeva, a zatim nastaje konstipacija koja progredira u opstipaciju.

Fistule su također česta manifestacija transmuralnosti upale u Crohnovoj bolesti. Smatra se da je kumulativni rizik razvitka fistule kod pacijenata s Crohnovom bolešću 33-50 % nakon 10-20 godina trajanja bolesti.⁸

Najčešće su perianalne fistule, a najveći rizik za njihovu pojavu predstavlja zahvaćanje kolona upalom i mlađa dob pacijenta prilikom prve pojave bolesti. Glavni su simptomi bol koja je povezana s perianalnim otokom i vrućicom u slučaju formiranja apscesa te dreniranje gnoja, stolice ili krvi kroz otvor na koži.¹²⁻¹⁴

Neperianalne fistule u Crohnovoj bolesti mogu penetrirati u susjedne crijevne vijuge (enteroenteralne, enterokolične), ali također i u zdjelčne organe formirajući enterovezikalne, enterovaginalne i rektovaginalne fistule. Enteroenterične fistule čest su nalaz kod pacijenata s Crohnovom bolešću i često su bez

ikakvih simptoma, ali se mogu prezentirati i kao palpabilna masa u abdomenu. Enterovezikalne fistule očituju se pojavom zračnih mjehurića ili fecesa u mokraći, a dovode do rekurentnih urinarnih infekcija. Enterovaginalne fistule mogu se prezentirati kao prolazak plina ili fecesa kroz vaginu, a najčešće se pojavljuju u prethodno histerektomiranih pacijentica. Pojava enterokutananih fistula najčešća je u predjelu abdominalne stijenke, lumbalne regije, duž psoasa te u predjelu bedara.¹⁵

Procjenjuje se da intraabdominalni apsces nastaje kod četvrtine pacijenata s Crohnovom bolešću.¹⁶ Klasično se prezentira intermitentnom vrućicom i lokaliziranom abdominalnom nelagodnom. Potreban je dodatan oprez s obzirom da mnogi pacijenti s najvećim rizikom perforacije ili apscesa uzimaju kortikosteroide koji mogu zamaskirati simptome tih komplikacija.

Klinički tijek

Tipičan klinički tijek Crohnove bolesti obilježen je izmjenjivanjem perioda egzacerbacija i remisija. 10-20 % pacijenata nakon inicijalne pojave bolesti ulazi u dulji period remisije.¹⁷ Prema Solbergu i suradnicima, kod 53 % pacijenata tijekom desetogodišnjeg praćenja bolesti razvio se strikturirajući ili penetrirajući oblik bolesti.¹⁸ Prediktori ozbiljnijeg kliničkog tijeka mlađa su dob pacijenta pri postavljanju dijagnoze, zahvaćanje rektuma, pušenje, niže obrazovanje pacijenta i inicijalna potreba za liječenjem kortikosteroidima.¹⁹

Bečka i Montrealska klasifikacija

Bečka klasifikacija uključuje 3 osnovna kriterija: dob bolesnika kod postavljanja dijagnoze bolesti, lokalizaciju bolesti i klinički predominantni fenotip. Prema klinički predominantnom fenotipu razlikuju se 3 osnovna oblika Crohnove bolesti: nestrikturirajući nepenetrirajući, strikturirajući i penetrirajući oblik.²⁰

Kako je nedovoljno definirana fenotipska klasifikacija dovela do prevelikih individualnih razlika u procjenama, nastala je „Montrealska revizija“ Bečke klasifikacije koja se danas smatra internacionalnim standardom fenotipske klasifikacije (Tablica 1). I dalje su zadržana 3 osnovna kriterija, ali su unutar njih učinjene neke izmjene. Tako B3-penetrirajući fenotip obuhvaća samo intraabdominalne fistule i apscese, dok su perianalne fistule i perianalni apscesi izdvojeni.²¹

Tablica 1 - Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

Dob kod dijagnoze	A1 ispod 16 godina A2 između 17 i 40 godina A3 iznad 40 godina	* "p" se dodaje fenotipu B1-B3 ako uz njega postoji i pridružena perianalna bolest
Lokalizacija	L1 ileum L2 kolon L3 ileum i kolon L4 samo gornji GI trakt	
Predominantni fenotip	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući B2 strikturirajući B3 penetrirajući p perianalna bolest*	

Ocjena aktivnosti bolesti - „The Crohn Disease Activity Index“ (CDAI)

Kao i u slučaju ulceroznog kolitisa, godinama se traži klinički indeks kojim bi se sa sigurnošću mogla odrediti težina Crohnove bolesti i stupanj upalne aktivnosti. Kod nas je najčešće korišten CDAI koji se sastoji od 8 varijabli kojima je definiran zbroj CDAI-ja (Tablica 2). Prema broju bodova definirane su 3 kategorije aktivnosti bolesti: blaga (150-220 bodova), umjereno aktivna (220-450 bodova) i teška bolest (više od 450 bodova).²²

Tablica 2 - CDAI - kliničke ili laboratorijske varijable

VARIJABLE	FAKTOR TEŽINE
Broj tekućih ili mekanih stolica svaki dan tijekom 7 dana	X2
Opće osjećanje, subjektivna procjena od 0 (dobro stanje) do 4 (izrazito loše stanje) svaki dan tijekom 7 dana	X7
Postojanje komplikacija tijekom 7 dana -artritis ili artralgijska -iritis ili uveitis - <i>Erythema nodosum</i> , <i>Pyoderma gangrenosum</i> , <i>Apththous stomatitis</i> -analna fisura, fistula ili perirektalni apsces -druge crijevne fistule -febrilitet preko 37,8 °C	X20
Uzimanje opijata zbog proljeva	X30
Nalaz rezistencije u trbuhu (0 ako nema, 2 pri sumnji, 5 siguran nalaz)	X10
Odstupanje vrijednosti hematokrita (47 % za muškarce i 42 % za žene)	X6
Postotak odstupanja od standardne tjelesne mase	X1

Biokemijski biljezi aktivnosti Crohnove bolesti

CRP, fekalni kalprotektin i intestinalni permeabilitet su tzv. subklinički biokemijski biljezi aktivnosti bolesti koji se često koriste u kliničkoj praksi i kliničkim istraživanjima. CRP je obično povišen kod bolesnika s aktivnom bolešću i značajno korelira s vrijednosti CDAI-ja.²³ Njegovo praćenje tijekom remisije ima i prognostičko značenje jer se porastom vrijednosti može predvidjeti relaps bolesti.²⁴ Fekalna koncentracija kalprotektina i laktoferina direktno ukazuje na aktivno oštećenje sluznice crijeva. Povišene vrijednosti kalprotektina i laktoferina u stolici imaju 90 % pozitivnu prediktivnu vrijednost za endoskopski aktivnu bolest.²⁵ Intestinalna propusnost je također povećana u aktivnoj Crohnovoj bolesti.²⁶

LITERATURA

1. Farmer, R.G., Hawk, W.A., Turnbull, R.B., Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*, 1975; 68:627-635.
2. Jess, T., Riis, L., Vind, I., et al. 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; 13:481-489.
3. Bonheur, J.L., Braunstein, J., Korelitz, B.I., Panagopoulos, G. Anal skin tags in inflammatory bowel disease: New observations and a clinical review. *Inflamm Bowel Dis*, 2008; 14:1236-1239.
4. Pimentel, M., Chang, M., Chow, E.J., et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95:3458-3462.
5. Belaiche, J., Louis, E., D'Haens, G., et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: Characteristics of a unique series of 34 patients. *Belgian IBD Research Group. Am J Gastroenterol*, 1999; 94:2177-2181.
6. Wagtmans, M.J., Verspaget, H.W., Lamers, C.B., van Hogezaand, R.A. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: A comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92:1467-1471.
7. D'Haens, G., Rutgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G. The natural history of esophageal Crohn's disease: Three patterns of evolution. *Gastrointest Endosc*, 1994; 40:296-300.
8. Schwartz, D.A., Loftus, E.V., Jr., Tremaine, W.J., et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 2002; 122:875.
9. Papi, C., Festa, V., Fagnani, C., et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis*, 2005;37(4):247-53.
10. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011;140:1785-94.
11. Rieder, F., Zimmermann, E.M., Remzi, F.H., et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*, 2013;62:1072-84.
12. Rankin, G.B., Watts, H.D., Melnyk, C.S., Kelley, M.L., Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, 1979; 77:914.
13. McKee, R.F., Keenan, R.A. Perianal Crohn's disease- is it all bad news? *Dis Colon Rectum*, 1996; 39:136.
14. Platell, C., Mackay, J., Collopy, B., et al. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg*, 1996;66:5.
15. Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease. *J Crohn Colitis*, 2010;4:63-101.
16. Yamaguchi, A., Matsui, T., Sakurai, T., et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol*, 2004; 39:441-448.
17. Farmer, R.G., Whelan, G., Fazio, V.W. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*, 1985; 88:1818.
18. Solberg, I.C., Vatn, M.H., Høie, O., et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5:1430.
19. Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, L., et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2006; 130:650.
20. Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J., et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 2000; 6: 8-15.
21. Silverberg, M.S., Satsangi, J., Ahmad, T., et al. 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(Suppl A): 5-36.
22. Best, W.R., Beckett, J.M., Singleton, J.W., Kern, F., Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology*, 1976; 70:439-444.
23. Vucelić, B., Krznarić, Z., Sentić, M., et al. Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lijec Vjesn*, 1990; 112: 281-4.
24. Karoui, S., Ouerdiane, S., Serghini, M., et al. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Digest Liver Dis*, 2007; 39: 1006-10.
25. Sipponen, T., Savilahti, E., Kolho, K.L., Nuutinen, H., Turunen, U., Färkkilä, M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*, 2008; 14: 40-6.
26. D'Inca, R., Di Leo, V., Corrao, G., et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: 2956-60.

ENDOSKOPIJA KOD DIJAGNOZE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Marinko Marušić, Vinko Bakula, Antonio Klemenčić

Upalne bolesti crijeva grupa su upalnih, kroničnih bolesti probavnog sustava nepoznatog uzroka i vrlo nepredvidljiva kliničkog tijeka. Dva glavna entiteta ove grupe bolesti su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Budući da do danas ne postoji patognomoničan dijagnostički test za otkrivanje ovih bolesti, dijagnoza upalne bolesti crijeva postavlja se na temelju kliničke slike pacijenta i rezultata dijagnostičkih pretraga. Među njima najznačajniju ulogu imaju laboratorijske, endoskopske i radiološke pretrage te patohistološka analiza materijala dobivena biopsijom sluznice crijeva ili analizom kirurški odstranjenog dijela crijeva.

Endoskopija ima središnju ulogu u dijagnozi upalnih bolesti crijeva. Njezini modaliteti, kao što su kolonoskopija s ileoskopijom, ezofagogastroduodenoskopija, enteroskopija te endoskopski ultrazvuk, koriste se za postavljanje inicijalne dijagnoze upalne bolesti crijeva te za razlikovanje Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa. Osim ključne uloge u dijagnozi upalnih bolesti crijeva, endoskopija ima važnu ulogu u procjeni težine same bolesti, procjeni učinkovitosti terapije, koristi se za detekciju displazija i neoplazmi probavnog sustava te kao terapijski modalitet za stenoze i strikture.¹

Kolonoskopija s ileoskopijom

Kolonoskopija s intubacijom terminalnog ileuma predstavlja najznačajniju metodu dijagnostike kod sumnje na upalnu bolest crijeva te se treba provoditi kao dio inicijalne obrade pacijenta.² Ta metoda omogućuje direktnu vizualizaciju i biopsiju sluznice rektuma, kolona i završnog dijela tankog crijeva. Ileokolonoskopiju treba provesti, ako je moguće, prije uvođenja bilo kakve terapije s ciljem utvrđivanja inicijalnog stanja sluznice crijeva i proširenosti bolesti.

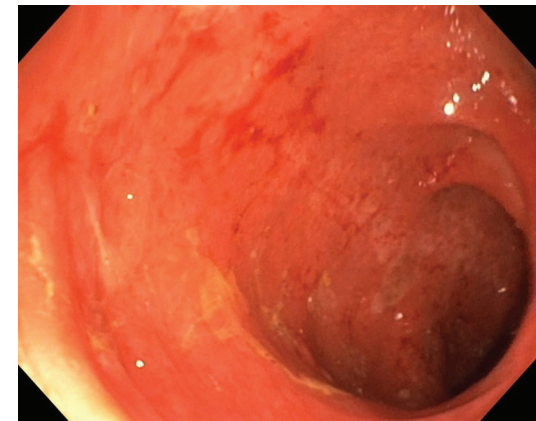
Slika 1 - Endoskopske promjene kod Crohnove bolesti kolona. Izvor: Arhiv Intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb



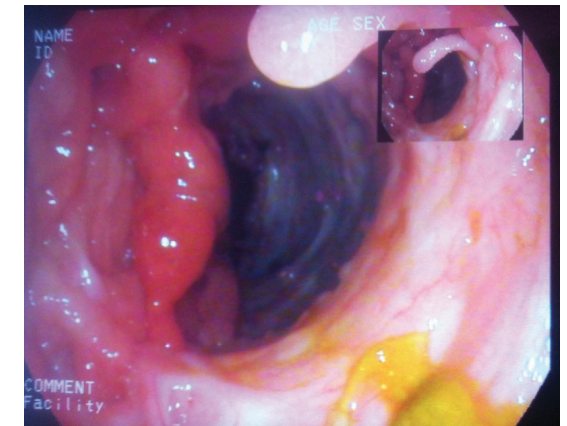
Glavna su endoskopska obilježja Crohnove bolesti (Slika 1) segmentalnost i diskontinuiranost upalnih promjena sluznice debelog crijeva (engl. *skip lesions*).

Promjene mogu varirati u intenzitetu od blagih erozija pa sve do dubokih ulceracija i fisura koje daju tzv. kaldrmast izgled sluznici (engl. *cobblestoning*). U uznapredovaloj fazi bolesti javljaju se pseudopolipi, stenoze i fistule crijeva (Tablica 1). Za razliku od ulceroznog kolitisa, kod Crohnove bolesti rektum je rjeđe zahvaćen (kod oko 50 % slučajeva).

Slika 2 - Endoskopske promjene kolona kod ulceroznog kolitisa (afte, krvarenje po sluznici, sluznica difuzno manjeg sjaja). Izvor: Arhiv Intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb

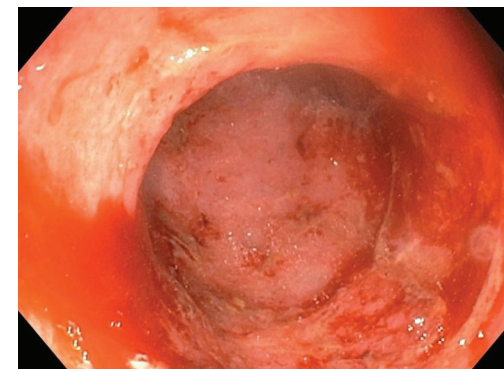


Slika 3 - Endoskopske promjene kod ulceroznog kolona (pseudopolipoza). Izvor: Arhiv Intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb



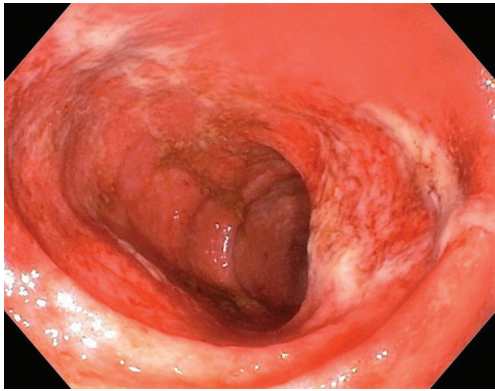
S druge strane, kod ulceroznog kolitisa glavna su endoskopska obilježja difuzno i kontinuirano zahvaćene sluznice kolona proksimalno od analnog kanala, gubitak normalnog vaskularnog crteža, zrnatost te krhkost sluznice s krvarenjima na sluznici.^{1,2} Površinske ulceracije i strikture javljaju se rjeđe te su znak uznapredovalog oblika bolesti i trebaju pobuditi sumnju na malignitet (Slike 2-4).^{1,2,3}

Između upalno promijenjene i nepromijenjene sluznice obično postoji oštra granica (Slika 5).¹ Kod ulceroznog kolitisa (Tablica 1) upala može biti ograničena na sluznicu rektuma (proktitis, Slika 5), zatim se može pružati od rektuma do lijevalne fleksure (lijevostrani kolitis), proksimalno od lijevalne fleksure (prošireni kolitis) ili može zahvaćati sluznicu čitavog debelog crijeva (pankolitis).⁵ Kod nekih pacijenata, uz lijevostrani kolitis ili pankolitis, mogu se javiti diskontinuirane upalne promjene sluznice cekuma. Ako se te promjene šire u distalni dio ileuma, tada govorimo o stanju koje se zove tzv. „backwash ileitis“.⁴



Slika 4 - Endoskopske promjene kod ulceroznog kolitisa (sluznica difuzno upalno promijenjena - sitno zrnata, krvarenje sluznice, aftozne promjene). Izvor: Arhiv Intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb

Kako bi se „backwash ileitis“ razlikovao od ileitisa u sklopu Crohnove bolesti, nužno je napraviti ileoskopiju. Endoskopske promjene koje govore u prilog „backwash ileitisa“ uključuju blago upalno promijenjenu sluznicu koja se u duljini od nekoliko centimetara kontinuirano pruža od cekuma u završni dio ileuma bez znakova striktura, stenoza ili ulceracije. Ako je dominantan endoskopski nalaz terminalnog ileuma ili ileocekalne valvule upala s preskakajućim lezijama, upala koja je jačeg intenziteta u terminalnom ileumu u odnosu na cekum, prisutnost ulceracija i striktura, tada ove promjene bude sumnju na Crohnovu bolest distalnog dijela tankog crijeva.



Slika 5 - Ulcerozni proktitis. Izvor: Arhiv Intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb

Tablica 1 - Izmijenjena Montrealska klasifikacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti¹

Ulcerozni kolitis			Crohnova bolest		
Klasifikacija	Definicija	Endoskopska proširenost	A: Dob pri nastupu bolesti	L: Lokacija	B: Tip bolesti
E1	Proktitis	Ograničen na rektum	A1 = prije 16. godine	L1 = ileum	B1 = nestrikurirajući, nepenetrirajući
E2	Lijevostrani kolitis	Distalno od lijenalne fleksure	A2 = između 17. i 40. godine	L2 = kolon	B2 = strikturirajući
E3	Prošireni oblik bolesti	Proksimalno od lijenalne fleksure	A3 = iznad 40. godine	L3 = ileokolon	B3 = penetrirajući
				L4 = izolirana bolest gornjeg dijela probavnog sustava	*p = prisutna perianalna bolest

Međutim, ni jedno od navedenih endoskopskih obilježja nije apsolutno specifično za ulcerozni kolitis ili Crohnovu bolest te se može javiti u nizu drugih vrsta kolitisa, npr. kod infektivnog, ishemijskog, radijacijskog kolitisa ili kolitisa uzrokovanog lijekovima.³ Iz tog razloga, endoskopska obilježja treba promatrati u kontekstu drugih dijagnostičkih modaliteta, među kojima biopsija sluznice ima bitnu ulogu. Biopsija se mora uzeti iz patološki promijenjenih dijelova sluznice, uključujući područja upalno promijenjene sluznice, stenoza, polipoidnih tvorbi ili bilo koje druge tvorbe koja privuče pažnju osobe koja izvodi endoskopski zahvat. Uzorci se također moraju uzeti i iz dijelova sluznice koji ostavljaju normalan dojam.³ Naime, odsutnost endoskopskih znakova upale ne mora nužno korelirati s odsutnošću histoloških znakova upale.¹

Kako bi se odredila endoskopska aktivnost bolesti, koriste se različite tablice i bodovni sustavi. Za procjenu endoskopske aktivnosti ulceroznog kolitisa najpoznatije bodovne tablice su UCEIS (engl. *The ulcerative colitis endoscopic index of severity*, Tablica 2)⁶ i UCCIS (engl. *The ulcerative colitis colonoscopic index of Severity*, Tablica 3).⁷

Tablica 2 - UCEIS - *The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*⁶

Kriterij	Kategorija	Opis	Vrijednost
Vaskularni crtež	Normalan	Uredan vaskularni uzorak s normalnom mrežom kapilara ili vaskularni uzorak s djelomičnim zamagljenjem kapilarne mreže	0
	Mjestimična obliteracija	Mjestimičan gubitak vaskularnog uzorka	1
	Obliteriran	Potpuni gubitak vaskularnog uzorka	2
Krvarenje	Nema	Bez vidljive krvi ili tragova krvarenja	0
	Površinsko na sluznici	Prisutnost krvi ili ugrušaka na sluznici koje se lako ispiru	1
	Blago	Manja količina tekuće krvi u lumenu	2
	Umjereno do teško	Jasna nakupina krvi u lumenu ili vidljivo krvarenje iz sluznice	3
Erozije i ulkusi	Nema	Uredna sluznica	0
	Erozije	Površinski defekti sluznice promjera do 5 mm	1
	Površinski ulkusi	Defekti sluznice veći od 5 mm koji predstavljaju plitke ulkuse prekrivene fibrinom	2
	Duboki ulkusi	Dublji defekti sluznice s lagano uzdignutim rubom	3

Tablica 3 - UCCIS - *The Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity*⁷

Lezija	Ocjena	Definicija
Vaskularni crtež	0	Normalan vaskularni uzorak
	1	Djelomično vidljiv vaskularni uzorak
	2	Potpuni gubitak vaskularnog uzorka
Zrnatost	0	Normalna, glatka, sjajna
	1	Dobra
	2	Gruba
Ulceracije	0	Bez erozija ili ulceracija
	1	Erozije ili točkaste ulceracije
	2	Brojne plitke ulceracije
	3	Duboke ulceracije
	4	Difuzne ulceracije koje zahvaćaju preko 30 % površine
Krvarenje / krhkost	0	Bez krvarenja ili povećane krhkosti
	1	Krhko, krvari na lagani dodir
	2	Spontana krvarenja
Stupnjevanje prema SPET-u i GPET-u (SPET - segmentalna procjena endoskopske težine; GPET - globalna procjena endoskopske težine bolesti)	0	Normalan / miran: vidljiv vaskularni uzorak bez krvarenja, erozija, ulceracija ili povećane krhkosti (uključuje promijenjeni vaskularni uzorak viđen u mirujućoj bolesti)
	1	Blagi: eritem, smanjenje ili gubitak vaskularnog uzorka, dobra zrnatost, bez povećane krhkosti ili spontanijih krvarenja
	2	Umjeren: krhkost i krvarenje na lagani dodir, gruba zrnatost, erozije ili točkaste ulceracije
	3	Težak: spontana krvarenja ili velike ulceracije
GPET VAS 10-cm	 Normalan Ekstremno težak	

Najpoznatije ljestvice za procjenu endoskopske aktivnosti Crohnove bolesti su CDEIS (engl. *The Crohn's disease endoscopic index of severity*, Tablica 4)⁸ te SES-CD (engl. *The simple endoscopic score for Crohn's disease*, Tablica 5).⁹ CDEIS se sastoji od šest varijabli koje se temelje na prepoznavanju osnovnih patoloških promjena u kombinaciji s izgledom njihove površine u pet segmenata: ileum, desni kolon, poprečni kolon, lijevi kolon i sigmoid, i rektum.^{3, 5, 8} SES-CD je pojednostavljen bodovni sustav koji je nešto brži i jednostavniji. Sastoji se od četiri varijable koje se boduju vrijednostima od nula do tri u istim segmentima crijeva kao i CDEIS.^{5, 9} Međutim, ni jedan od ovih sustava bodovanja nije prihvaćen kao standard,

relativno su složeni za svakodnevnu uporabu, zahtijevaju dosta vremena te njihova primjena ovisi o preferenciji endoskopičara.^{1, 5}

Tablica 4 - CDEIS - *The Crohn's disease endoscopic index of severity*^{3, 8}

Kriterij	Čimbenik težine	Broj bodova
Duboki ulkusi (u svim istraženim segmentima)	Odsutan	0
	Prisutan	12
Površinski ulkusi (u svim istraženim segmentima)	Odsutan	0
	Prisutan	6
Površina crijeva zahvaćena bolešću (u svim istraženim segmentima)	Vizualno-analogni skala (VAS)	0-10
Površina crijeva zahvaćena ulkusima (u svim istraženim segmentima)	Vizualno-analogni skala (VAS)	0-10
Nalaz ulcerirane stenoze (bilo koji segment)	Odsutan	0
	Prisutan	3
Nalaz neulcerirane stenoze (bilo koji segment)	Odsutan	0
	Prisutan	3

Tablica 5 - SES-CD - *Simple Endoscopic Scoring System for Crohn's Disease*⁹

Varijabla (kriterij)	0	1	2	3
Prisustvo (veličina) ulkusa	Nema	Aftozni ulkusi (0,1-0,5 cm)	Veliki ulkusi (0,5-2 cm)	Vrlo veliki ulkusi (više od 2 cm)
Ulcerirana površina	Nema	< 10 %	10-30 %	> 30 %
Zahvaćena površina	Nema	< 50 %	50-75 %	> 75 %
Prisustvo suženja (stenoza)	Nema	Jedna, može se proći	Više, mogu se proći	Nemoguć prolaz endoskopom
Ukupni SES-CD predstavlja zbroj vrijednosti navedenih varijabli za pet segmenata crijeva				

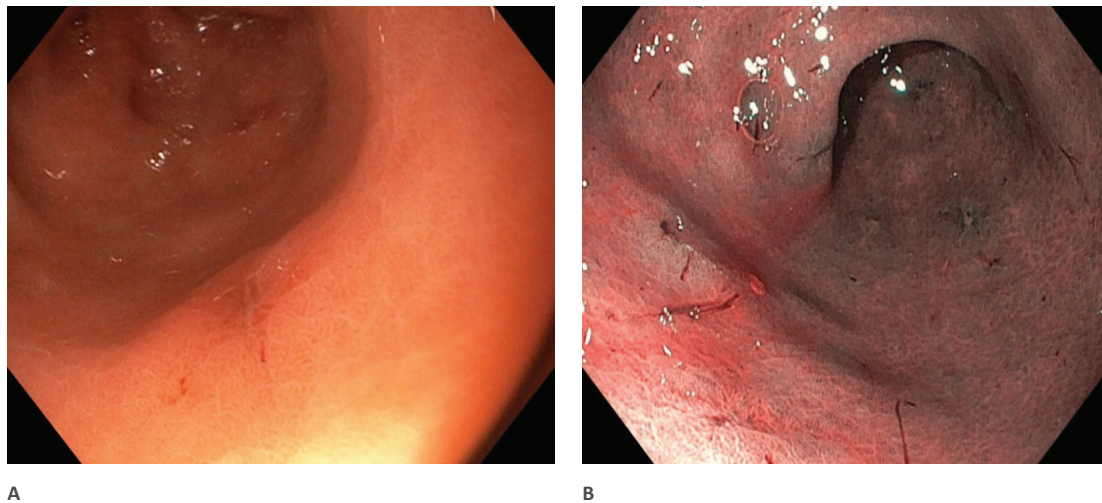
Kao i svaka druga invazivna dijagnostička metoda, kolonoskopija s ileoskopijom povezana je i s određenim rizikom komplikacija. Relativne kontraindikacije za ovaj zahvat težak su oblik kolitisa te toksični megakolon zbog visokog rizika od perforacije. Među čimbenike rizika koji su udruženi s povećanim rizikom od perforacije spadaju starija dob, teži oblik bolesti, primjena steroida te endoskopski zahvati.³

Ako postoji povećan rizik od perforacije debelog crijeva, kao prihvatljiva zamjena za kolonoskopiju s ileoskopijom može se koristiti fleksibilna sigmoidoskopija, iako treba voditi računa o tome da se njome može previdjeti patologija smještena proksimalnije u debelom crijevu.¹

Ezofagogastroduodenoskopija

Gornji dio probavnog sustava zahvaćen je kod gotovo petine pacijenata s Crohnovom bolešću.¹⁰ Stoga endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava može biti korisna pri procjeni stanja pacijenta s Crohnovom bolešću. Pozitivan endoskopski nalaz može uključivati prisutnost eritema, aftozne lezije, ulceracije te strikture. Postoji čvrsta povezanost između zahvaćenosti gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava kod Crohnove bolesti. Iz tog razloga, kada se dijagnostičkom obradom, uključujući i kolonoskopiju, dokazuje Crohnova bolest, ezofagogastroduodenoskopiju ne treba provoditi rutinski već u slučaju postojanja simptoma od strane gornjeg dijela probavnog sustava.^{1,10}

Slika 6 - Endoskopske promjene sluznice želuca kod Crohnove bolesti (aftozne promjene). Izvor: Arhiv Intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb (B: NBI - *narrow band imaging*)



S druge strane, u pedijatrijskoj populaciji Crohnova bolest relativno se često manifestira simptomima od strane gornjeg dijela probavnog sustava bez znakova zahvaćenosti donjeg dijela probavnog sustava. Iz tog razloga, kada postoji sumnja na upalnu bolest crijeva kod pedijatrijske populacije, preporučuje se napraviti endoskopiju gornjeg dijela probavnog sustava u sklopu inicijalne obrade pedijatrijskog pacijenta.^{1,11}

Endoskopija tankog crijeva kapsulom

Endoskopija tankog crijeva kapsulom (engl. SBCE – *small bowel capsule endoscopy*) minimalno je invazivna dijagnostička metoda koja omogućava vizualizaciju sluznice tankog crijeva uz pomoć kapsule koja se proguta i zatim potiskuje kroz probavni sustav uz pomoć normalnog motiliteta crijeva. Indikacije za

primjenu ove metode uključuju nejasno krvarenje iz GI trakta, anemiju uzrokovanu manjkom željeza, celijakiju i sindrom hereditarne polipoze.¹⁴ Ova metoda posebno je korisna u slučajevima u kojima postoji sumnja na Crohnovu bolest, ali se ona nije mogla dokazati kolonoskopijom s intubacijom terminalnog ileuma.¹⁴ Nalazi koji koreliraju s Crohnovom bolešću prisutnost su eritema, atrofija viloznih resica, erozije, ulceracije te strikture. Istraživanjima je dokazana učinkovitost ove metode u usporedbi s drugim dijagnostičkim metodama koje se koriste kod postojanja sumnje na Crohnovu bolest, kao što su npr. kolonoskopija s ileoskopijom, push enteroskopija, radiografija tankog crijeva, CT enterografija ili MR enterografija.^{13,15} Glavna ograničenja endoskopije tankog crijeva kapsulom nemogućnost su biopsije tkiva ili terapijske intervencije u tankom crijevu te postojanje rizika od retencije kapsule.¹ Također, ova metoda ima relativno nisku specifičnost¹⁵ jer ulceracije i druge lezije na sluznici tankog crijeva, osim Crohnovom bolešću, mogu biti izazvane i nizom drugih bolesti, kao npr. infekcijama, ishemijom, vaskulitisima, primjenom lijekova i posebice nesteroidnih antireumatika.¹ Što se tiče rizika od retencije kapsule, on je relativno malen ako se kapsula koristi kod inicijalne obrade pacijenta sa sumnjom na Crohnovu bolest. Međutim, ako se kapsula koristi za procjenu stanja pacijenta s prije utvrđenom Crohnovom bolešću, tada je zbog mogućih suženja rizik od retencije kapsule znatno veći i iznosi oko 13%.¹⁷ Iz tog razloga, kod pacijenta s već utvrđenom Crohnovom bolešću prije primjene kapsule potreban je pojačan oprez i dodatna dijagnostika s ciljem isključivanja prisutnosti stenozе.³ Ako se retencija kapsule dogodi, prvi korak je konzervativna terapija s protuupalnim lijekovima uz laksative. Ako to nema učinka, sljedeći postupak je asistirana enteroskopija, dok mali postotak pacijenata zahtijeva kiruršku intervenciju.¹

Enteroskopija

Uloga enteroskopije u obradi pacijenta sa sumnjom na upalnu bolest crijeva ima ograničenu vrijednost. Razlog tome je primjena manje invazivnih, a relativno pouzdanih dijagnostičkih metoda, kao što su endoskopija kapsulom ili radiološke tehnike snimanja tankog crijeva. Endoskopske mogućnosti za evaluaciju tankog crijeva uključuju push enteroskopiju i balonom potpomognutu enteroskopiju. Ove metode dolaze u obzir kada se druge manje invazivne metode ne mogu primijeniti ili kada postoji potreba za endoskopskom terapijom, npr. u slučaju dilatacije striktura, kontrole krvarenja ili u slučaju retencije kapsule.^{1,3}

Endoskopski ultrazvuk (EUZ)

Endoskopski ultrazvuk, kao i enteroskopija, ima ograničenu vrijednost u inicijalnoj dijagnozi upalnih bolesti crijeva. EUZ može se koristiti za praćenje učinka medikamentozne i kirurške terapije perianalne bolesti, uključujući perianalne fistule i apscese.¹⁹ Međutim, metoda izbora za dijagnozu perianalnih fistula ostaje magnetska rezonanca.¹ A svoje mjesto u dijagnozi upalnih bolesti crijeva traži i transrektalna endoskopska ultrazvučna elastografija, kao obećavajuća metoda u otkrivanju osoba s rizikom od razvoja transmuralne bolesti i sprečavanja komplikacija.

Endoskopija nakon kirurškog zahvata u sklopu upalnih bolesti crijeva

Povratak Crohnove bolesti nakon kirurškog zahvata na tankom ili debelom crijevu značajno narušava kvalitetu života pacijenta. Endoskopski znakovi relapsa bolesti (Tablica 6) obično prethode kliničkim znakovima povratka bolesti.³ Kolonoskopija s ileoskopijom zlatni je standard u postavljanju dijagnoze postoperativnog povratka bolesti i trebala bi se napraviti u periodu između šest mjeseci i godine dana od kirurškog zahvata.³ Za procjenu rizika od povratka Crohnove bolesti koriste se Rutgeertsovi kriteriji (engl. *Rutgeerts Anastomotic Score*). Na temelju vjerojatnosti rizika od relapsa bolesti može se prema potrebi modificirati medikamentozna terapija pacijenta.^{1,18}

Tablica 6 - Rutgeertsova ljestvica i rizik povratka Crohnove bolesti nakon kirurškog zahvata^{1,18}

Rutgeertsova ljestvica	Endoskopski izgled	Vjerojatnost povratka
i 0	Nema lezije	< 10 % godišnje
i 1	≤ 5 aftoznih lezija	
i 2	> 5 aftoznih lezija s normalnom interpolirajućom sluznicom ili lezije ograničene na područje ileokolonalne anastomoze	20 % unutar 5 godina
i 3	Difuzni aftozni ileitis s difuzno upaljenom sluznicom	50-100 % unutar 5 godina
i 4	Difuzna upala s velikim ulkusima, čvorićima i/ili suženjima	

Endoskopija ileoanalnog poucha

Formiranje ileoanalnog poucha predstavlja važan oblik liječenja kod pacijenata s upalnom bolesti crijeva. Međutim, kod pacijenata s ulceroznim kolitisom komplikacije ileoanalnog poucha mogu zahvatiti do 9 % pacijenata u periodu od 5 godina.¹⁶ U svrhu dijagnosticiranja komplikacija te disfunkcije ileoanalnog poucha koristi se i endoskopija, iako težina simptoma ne mora nužno korelirati s endoskopskim ili histološkim nalazima.¹² Iz toga razloga potrebno je napraviti kliničku, endoskopsku i histološku procjenu stanja pacijenta.³ Što se tiče endoskopije ileoanalnog poucha kod pacijenta s Crohnovom bolešću, ona se mora provoditi kod svih pacijenata koji su podvrgnuti ovom zahvatu. S jedne strane, endoskopijom se provodi nadzor pojave displazija, a s druge strane, endoskopija ima ključnu ulogu u dijagnozi Crohnove bolesti ileoanalnog poucha.³

Endoskopija u terapiji upalnih bolesti crijeva

Jedan od glavnih uzroka narušavanja kvalitete života kod pacijenta s Crohnovom bolešću pojava je stenoza i striktura. Endoskopija omogućava vizualizaciju same strikture te biopsiju kako bi se procijenilo postoji li rizik od neoplastične promjene. Osim toga, pod određenim uvjetima, endoskopija predstavlja i terapijsku mogućnost kod pacijenta s Crohnovom bolešću.^{1,3} Tretman stenozama kirurškim putem jest invazivan i ima stopu povratka stenozama od oko 50 % u periodu od 5 godina, zbog čega je često potrebna reoperacija.³ S druge strane, prema nekim istraživanjima, endoskopska balon-dilatacija ima visoku stopu tehničkog uspjeha, i preko 90 %, pri čemu do kliničkog poboljšanja stanja pacijenta dolazi kod više od polovice pacijenata.^{20,21} Međutim, restenoze nakon endoskopske dilatacije nastaju kod polovice pacijenata, a do trećine njih potreban će biti neki oblik kirurške intervencije.²⁰⁻²² Komplikacije endoskopske dilatacije stenozama uključuju perforaciju i krvarenje, a njihova incidencija iznosi od 2 do 5 %.^{20,22}

Endoskopija u nadzoru malignih promjena kod upalnih bolesti crijeva

Pacijenti koji boluju od ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti imaju povećan rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma u odnosu na opću populaciju.³ Vjerojatnost razvoja malignih promjena manja je nego

što se u prošlosti pretpostavljalo, ali i dalje predstavlja značajan čimbenik rizika kod pacijenata koji boluju od upalnih bolesti crijeva. Dodatni su čimbenici rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma kod pacijenata s upalnom bolesti crijeva proširena ili jače izražena upala, primarni sklerozirajući kolangitis i pozitivna obiteljska anamneza.³ Kontrolnom endoskopijom omogućava se ranije otkrivanje displazije ili malignih promjena, čime se ostavlja više prostora za terapijsku intervenciju, time i bolju prognozu.^{1,3,5}

Preporuka je da se kontrolna kolonoskopija napravi otprilike 8 godina nakon nastupa simptoma kako bi se procijenila aktivnost bolesti, jer je to jedan od parametara koji utječu na rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. Postoje određene populacije pacijenata koje trebaju češće kontrolne kolonoskopije (Tablica 7). Pacijenti koji su pod visokim rizikom od razvoja karcinoma (prethodne strikture, displazija, primarni sklerozirajući kolangitis, pozitivna obiteljska anamneza kod člana obitelji mlađeg od 50 godina, veća aktivnost upalnog procesa) trebali bi provoditi kontrolne kolonoskopije jednom godišnje.

Tablica 7 - Predloženi interval kontrolnih kolonoskopija s obzirom na čimbenike rizika za razvoj neoplazme³

STUPANJ RIZIKA	ČIMBENICI RIZIKA	INTERVAL KOLONOSKOPIJE
VISOK	-striktura ili displazija otkrivena unutar 5 godina -primarni sklerozirajući kolangitis	Jednom godišnje
UMJEREN	-prošireni kolitis s teškom aktivnom upalom -pozitivna obiteljska anamneza kod člana uže obitelji mlađeg od 50 godina -prošireni kolitis s blago izraženom upalom -postupalni polipi -pozitivna obiteljska anamneza kod člana uže obitelji starijeg od 50 godina	Jednom svake dvije do tri godine
NIZAK	-pacijenti koji nemaju iznad navedene čimbenike rizika	Jednom svakih pet godina

Pacijenti s umjerenim rizikom (odsutnost proširenog oblika bolesti, blaga ili umjerena aktivnost upale, postinflamatorni polipi, pozitivna obiteljska anamneza kod člana obitelji starijeg od 50 godina) trebali bi imati kontrolne kolonoskopije svake dvije do 3 godine. Pacijente koji nemaju neke od navedenih čimbenika rizika treba kolonoskopski kontrolirati otprilike svakih pet godina.³

Metoda izbora u nadzoru pojave maligniteta kod upalnih bolesti crijeva je *površinska kromoendoskopija* s resekcijom ili biopsijom vidljive lezije. Prednosti kromoendoskopije nad klasičnom endoskopijom veća je osjetljivost i specifičnost za displastične i maligne lezije, čime se omogućuje veća vjerojatnost otkrivanja displastičnih ili malignih promjena.^{23,24} Metoda se temelji na topičkoj primjeni kontrasta, obično metilenskog modrila ili indigo karmina, čime se bolje vizualiziraju topografija i abnormalnosti sluznice crijeva. Kada se primjenjuje ova metoda, nasumične su biopsije u potrazi za displazijom nepotrebne, ali one ostaju metoda izbora u slučajevima kada je kromoendoskopija nedostupna ili se ne može provesti.¹

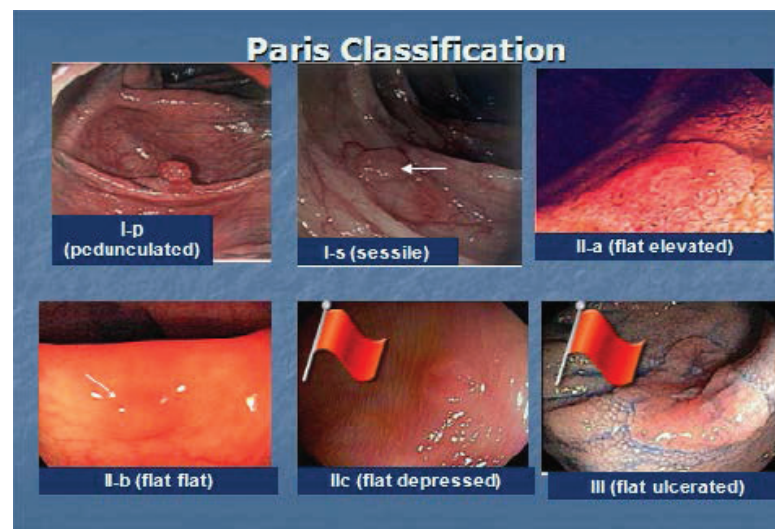
Osim površinske kromoendoskopije, u nadzoru pojave maligniteta kod upalnih bolesti crijeva može se koristiti i NBI (engl. *Narrow Band Imaging*, Slika 6). To je vrsta optičke kromoendoskopije koja koristi

svjetlost plave ili zelene valne duljine s ciljem detaljnijeg prikaza vaskularnog crteža sluznice crijeva. Međutim, ova metoda nije pokazala veću učinkovitost u otkrivanju eventualnih displazija kod upalnih bolesti crijeva.²

Tablica 8 - Pariška klasifikacija polipa kolona¹

Endoskopski izgled	Opis	Definicija	Oznaka
Uzdignute (polipoidne) lezije	Pedunkularni polip	Polip koji je peteljkom vezan za sluznicu	Ip
	Sesilni polip	Polip koji je vezan za sluznicu širokom bazom	Is
Ravne (nepolipoidne) lezije	Blago uzdignuta lezija	Lezija koja je uzdignuta od sluznice do 2,5 mm	Ila
	Ravna lezija	Lezija koja se ne uzdiže iznad sluznice	Ilb
	Udubljena lezija	Lezija koja je jednim dijelom spuštena ispod razine sluznice	Ilc

Endoskopski vidljive lezije treba endoskopski odstraniti, a kako bi se potvrdilo da na rubovima nema displazije, treba uzeti biopsijski uzorak za patohistološku analizu s ruba sluznice koja okružuje mjesto resekcije (Tablica 8). Promjene koje koreliraju s nemogućnošću kompletne resekcije neoštar su rub promjene, znakovi invazije podsluznice, ulceracije te duboke depresije (Slika 7). Lezije koje se endoskopski ne mogu ukloniti predstavljaju indikaciju za kirurški zahvat. Nakon što se napravi resekcija displastične promjene, potrebno je napraviti kontrolnu kolonoskopiju unutar jednog do šest mjeseci, kao i još jednu kontrolnu kolonoskopiju za godinu dana.¹



Slika 7 - Pariška klasifikacija polipa kolona (Equip: Training session 2. Introduction to dye and optical staining and classification methods)

LITERATURA

- ASGE Standards of Practice Committee, Shergill, A.K., Lightdale, J.R., Bruining, D.H., Acosta, R.D., Chandrasekhara, V., Chathadi, K.V., Decker, G.A., Early, D.S., Evans, J.A., Fanelli, R.D., Fisher, D.A., Fonkalsrud, L., Foley, K., Hwang, J.H., Jue, T.L., Khashab, M.A., Muthusamy, V.R., Pasha, S.F., Saltzman, J.R., Sharaf, R., Cash, B.D., DeWitt, J.M. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*, 2015; 81(5):1101-1121.
- Ignjatovic, A., East, J.E., Subramanian, V., Suzuki, N., Guenther, T., Palmer, N., Bassett, P., Rangunath, K., Saunders, B.P. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2012; 107(6):885-890.
- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M.D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., Ferrante, M., Götz, M., Katsanos, K.H., Kießlich, R., Ordás, I., Repici, A., Rosa, B., Sebastian, S., Kucharzik, T., Eliakim, R. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2013; 7(12):982-1018.
- Haskell, H., Andrews, C.W., Jr., Reddy, S.I., Dendrinis, K., Farraye, F.A., Stucchi, A.F., Becker, J.M., Odze, R.D. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*, 2005; 29(11):1472-81.
- Carter, D., Eliakim, R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014; 30(4):370-377.
- Travis, S.P., Schnell, D., Krzeski, P., Abreu, M.T., Altman, D.G., Colombel, J.F., Feagan, B.G., Hanauer, S.B., Lémann, M., Lichtenstein, G.R., Marteau, P.R., Reinisch, W., Sands, B.E., Yacyszyn, B.R., Bernhardt, C.A., Mary, J.Y., Sandborn, W.J. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*, 2012; 61(4):535-542.
- Samuel, S., Bruining, D.H., Loftus, E.V., Jr., Thia, K.T., Schroeder, K.W., Tremaine, W.J., Faubion, W.A., Kane, S.V., Pardi, D.S., de Groen, P.C., Harmsen, W.S., Zinsmeister, A.R., Sandborn, W.J. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11(1):49-54.e1.
- Mary, J.Y., Modigliani, R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*, 1989; 30(7):983-989.
- Daperno, M., D'Haens, G., van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., Sostegni, R., Rocca, R., Pera, A., Gevers, A., Mary, J.Y., Colombel, J.F., Rutgeerts, P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*, 2004; 60(4):505-512.
- Annunziata, M.L., Caviglia, R., Papparella, L.G., Cicala, M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*, 2012 Jun;57(6):1618-1623.
- IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 41(1):1-7.
- McLaughlin, S.D., Clark, S.K., Thomas-Gibson, S., Tekkis, P.P., Ciclitira, P.J., Nicholls, R.J. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15(8):1256-1263.
- Dionisio, P.M., Gurudu, S.R., Leighton, J.A., Leontiadis, G.I., Fleischer, D.E., Hara, A.K., Heigh, R.I., Shiff, A.D., Sharma, V.K. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2010;

105(6):1240-1248.

14. Ladas, S.D., Triantafyllou, K., Spada, C., Riccioni, M.E., Rey, J.F., Niv, Y., Delvaux, M., de Franchis, R., Costamagna, G. ESGE Clinical Guidelines Committee. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy*, 2010; 42(3):220-227.
15. Jensen, M.D., Nathan, T., Rafaelsen, S.R., Kjeldsen, J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; 9(2):124-129.
16. Huetting, W.E., Buskens, E., van der Tweel, I., Gooszen, H.G., van Laarhoven, C.J. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg*, 2005; 22(1-2):69-79.
17. Cheifetz, A.S., Kornbluth, A.A., Legnani, P., Schmelkin, I., Brown, A., Lichtiger, S., Lewis, B.S. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101(10):2218-2222.
18. Rutgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G., Beyls, J., Kerremans, R., Hiele, M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990; 99(4):956-963.
19. Schwartz, D.A., White, C.M., Wise, P.E., Herline, A.J. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis*, 2005; 11(8):727-732.
20. Hassan, C., Zullo, A., De Francesco, V., Ierardi, E., Giustini, M., Pitidis, A., Taggi F., Winn S., Morini, S. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 26(11-12):1457-1464.
21. Gustavsson, A., Magnuson, A., Blomberg, B., Andersson, M., Halfvarson, J., Tysk, C. Endoscopic dilatation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012; 36(2):151-158.
22. Thienpont, C., D'Hoore, A., Vermeire, S., Demedts, I., Bisschops, R., Coremans, G., Rutgeerts, P., van Assche, G. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut*, 2010; 59(3):320-324.
23. Soetikno, R., Subramanian, V., Kaltenbach, T., Rouse, R.V., Sanduleanu, S., Suzuki, N., Tanaka, S., McQuaid, K. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2013; 144(7):1349-52, 1352.e1-6.
24. Picco, M.F., Pasha, S., Leighton, J.A., Bruining, D., Loftus, E.V., Jr., Thomas, C.S., Crook, J.E., Krishna, M., Wallace, M. Procedure time and the determination of polypoid abnormalities with experience: implementation of a chromoendoscopy program for surveillance colonoscopy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2013; 19(9):1913-20.

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Marinko Marušić, Mario Korak, Lucija Dominković

Upalne bolesti crijeva (UBC) kronične su idiopatske bolesti koje zahvaćaju gastrointestinalni sustav (GI), a dijele se na Crohnovu bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK). Smatra se da nastaju kao posljedica neprimjerenog odgovora imunološkog sustava na mikrobnu floru gastrointestinalnog sustava u genetski predisponiranih osoba koje su izložene okolišnim faktorima rizika.¹ Recentne studije pokazale su napredak u shvaćanju molekularne patogeneze bolesti, ali točan uzrok bolesti i dalje nije poznat.^{2,3}

Ulcerozni kolitis karakteriziran je zahvaćanjem debelog crijeva i upalom sluznice. Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio GI sustava od usta pa do anusa, a karakterizirana je transmuralnom upalom.^{4,5}

Dijagnoza UBC-a najčešće se postavlja na temelju kliničke slike u kombinaciji s endoskopskim, radiološkim i histopatološkim nalazom. Laboratorijski nalazi poput anemije, hipoalbuminemije, povišene sedimentacije eritrocita i CRP-a mogu doprinijeti dijagnozi upalne bolesti crijeva, ali nisu specifični za postavljanje dijagnoze.^{6,7} Za sada ne postoji zlatni standard za postavljanje dijagnoze UBC-a.⁸

Zbrinjavanje oboljelih od UBC-a zahtijeva objektivni pristup, kako za vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti tako i u praćenju tijeka, aktivnosti bolesti, određivanju lokacije i ozbiljnosti upalnih promjena, kao i detekciju potencijalnih komplikacija.⁹

Uloga slikovnih metoda kod upalnih bolesti crijeva

Ranije su se slikovne metode koristile za evaluaciju upalnih bolesti crijeva u dijelovima GI sustava koji nisu bili dostupni endoskopskoj vizualizaciji. U današnje vrijeme sve se više koriste slikovne metode poput CT-a (kompjuterizirana tomografija) i MR-a (magnetna rezonancija) iz razloga što omogućuju vizualizaciju muralnih i ektramuralnih manifestacija UBC-a za razliku od ostalih slikovnih metoda. Sadašnja uloga slikovnih metoda omogućuje:

- (1) razlikovanje između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u vrijeme postavljanja inicijalne dijagnoze
- (2) pristup i praćenje progresije ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva
- (3) vizualizaciju penetrirajućih komplikacija bolesti koje se protežu izvan stijenke crijeva
- (4) procjenu aktivnosti bolesti kod bolesnika s poznatom upalnom bolesti tijekom simptomatske faze bolesti.¹⁰

Slikovne metode imaju važnu ulogu u procjeni stvarne proširenosti bolesti. Kod pacijenata sa zahvaćenošću distalnog ileuma verificiranog kolonoskopijom postoji mogućnost da su zahvaćeni i proksimalni dijelovi koji nisu dostupni endoskopskoj vizualizaciji. Važno je prepoznati ukoliko je proksimalni dio tankog crijeva zahvaćen CB-om, iz razloga što može dovesti do simptoma povezanih s malapsorpcijom (hipovitaminoza, gubitak na tjelesnoj masi, steatoreja) i povišenim rizikom od pojave striktura te posljednjih multiplih operacija.¹¹ Upalne bolesti crijeva povezane su sa širokim rasponom ekstraintestinalnih komplikacija.¹²

Slikovne metode omogućuju detekciju ekstraluminalnih komplikacija Crohnove bolesti, poput perforacije crijeva, apscesa, formiranja sinusa i/ili fistula između crijevnih vijuga i između crijeva i drugih visceralnih organa.¹³ Penetrirajuće komplikacije bolesti važno je uočiti što ranije, iz razloga što mogu uzrokovati sistemsku infekciju te zahtijevaju što ranije zbrinjavanje.¹⁴

Kod bolesnika s postavljenom dijagnozom upalne bolesti crijeva važna je procjena aktivnosti bolesti kako bi se ocijenila adekvatnost terapije i eventualna potreba za njenom modifikacijom.⁶

Endoskopija je trenutno zlatni standard za procjenu učinkovitosti liječenja upalne bolesti crijeva.¹⁵ Slikovne metode mogu pružiti neinvazivnu alternativu za procjenu aktivnosti bolesti i odgovora na liječenje.¹⁶

Nativna snimka abdomena

Bolesnicima koji imaju kliničku sliku akutnog abdomena (bilo u početnoj fazi bolesti ili u slučaju relapsa) treba indicirati preglednu nativnu snimku abdomena u ležećem i stojećem položaju.¹⁷



Slika 1 - Nativna snimka abdomena kod bolesnika s ranije poznatim ulceroznim kolitisom koji se prezentirao bolovima u trbuhu, peritonealnim nadražajem i leukocitozom. Tijekom operacije potvrđena je dijagnoza perforacije toksičnog megakolona. (Ulcerative colitis imaging, Author: Khan, Co – authors: Sheen, Varia; 2015; United Kingdom)

Nativna snimka abdomena ne primjenjuje se u nehitnim stanjima kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Kod sumnje na razvoj akutnog abdomena rutinski se koristila dugi niz godina. U današnje vrijeme sve se više koriste slikovne metode poput ultrazvuka i kompjuterizirane tomografije.¹⁸ Nativnom snimkom abdomena može se uočiti perforacija šupljeg organa, ali se ne može odrediti uzrok.¹⁹



Slika 2 - Nativna snimka abdomena pacijenta s ulceroznim kolitisom koji se prezentirao akutnom egzacerbacijom bolesti. Slika pokazuje „znak otiska palca“ u području lijenalne fleksure debelog crijeva. (Ulcerative colitis imaging; Author: Khan, Co – authors: Sheen, Varia; 2015; United Kingdom)

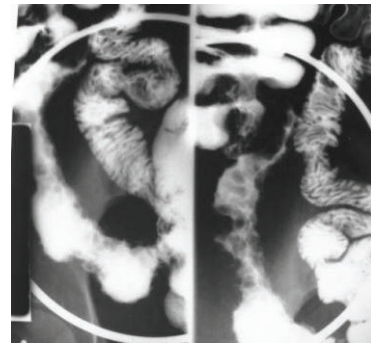
Enterografija i enterokliza

Enterografija je bila metoda izbora za procjenu zahvaćenosti tankog crijeva upalnom bolesti crijeva. Kod bolesnika sa sumnjom ili tek dijagnosticiranom upalnom bolesti crijeva to je posebno važno jer je zahvaćenost tankog crijeva vrlo suspektno za Crohnovu bolest. U zadnjih nekoliko godina u evaluaciji aktivnosti upalne bolesti crijeva enterografija je zamijenjena CT-om i MR-om. Povijesno gledano, enterokliza tankog crijeva

koristila se za evaluaciju stanja tankog crijeva uz pomoć postavljanja nazojunalnog katetera uz pomoć fluoroskopije koristeći barij i zrak ili metilcelulozu kako bi se stvorio dvostruki kontrast.²⁰ Enterokliza tankog crijeva dvostrukim kontrastom ima visoku točnost u detekciji mukoznih upalnih promjena.^{21, 22} Posljednjih godina enterokliza tankog crijeva zamijenjena je pasažom tankog crijeva barijevom kašom, kod kojeg se barijev kontrast primjenjuje oralnim putem tijekom određenog vremena, praćeno intermitentnim radiološkim snimanjem.

Irigografija je kod ulceroznog kolitisa u većini slučajeva zamijenjena kolonoskopijom. Kod pojedinih pacijenata s teškim ulceroznim kolitisom može se javiti „backwash“ ileitis. U tom se slučaju irigografijom može vidjeti inkompetentna ileocekalna valvula s nodularnom sluznicom terminalnog ileuma, za razliku od Crohnove bolesti čija je karakteristika stenoza terminalnog ileuma sa suženjem lumena i ulceracijama.²³ Dugogodišnja Crohnova bolest dovodi do cirkumferentnog zadebljanja stijenke crijeva i može progredirati do fibroznih suženja, što dovodi do poremećaja peristaltike i opstrukcije crijeva.²⁴⁻²⁶

Slika 3 - Crohnova bolest. Prikaz terminalnog ileuma tijekom pasaža tankog crijeva ukazuje na linearne longitudinalne i transverzne ulceracije koje daju izgled poput kaldrme. (Imaging in Crohn disease; Author: Chen, Co – authors: Weltman, Zhou; 2015; UK)

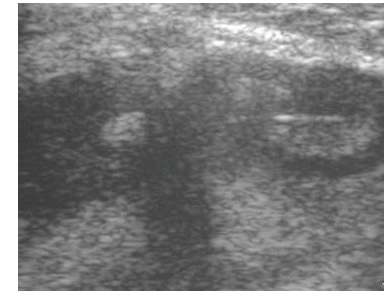


Ultrazvuk

Sve je češća primjena ultrazvuka u procjeni pacijenata s upalnim bolestima crijeva. Prednost je ultrazvuka u tome što ne zrači, omogućuje snimanje u realnom vremenu, niskoj cijeni i širokoj dostupnosti.²⁷ Međutim, postoji nekoliko ograničenja koja treba razmotriti, uključujući dugo trajanje pretrage koje jako ovisi o iskustvu osobe koja izvodi pretragu. Ultrazvuk je učinkovit u praćenju osoba kod kojih je već prethodno učinjen CT ili MR te je poznata proširenost same bolesti.²⁸ Normalna stijenka crijeva sastoji se od pet koncentričnih hiper i hipoehogenih slojeva. Normalna debljina stijenke crijeva je 2-5 mm, mjereno u poprečnom presjeku od centralnog hiperehogenog dijela prema van.²⁹

Upalne bolesti crijeva na ultrazvuku manifestiraju se abnormalnim zadebljanjem stijenke crijeva i gubitkom normalnih slojeva stijenke crijeva. Kod ulceroznog kolitisa ultrazvučno je očuvana definicija dubljih slojeva stijenke crijeva za razliku od Crohnove bolesti kod koje je ista izgubljena. Kod Crohnove bolesti može doći do gubitka definicije stijenke crijeva uslijed masne infiltracije, edema ili fibroze. Stijenka crijeva doima se difuzno hipoehogena s centralnim hiperehogenim dijelom koji predstavlja stenozu lumena crijeva. Zahvaćeni dijelovi crijeva mogu biti aperistaltični, rigidni i inkompresibilni s nedostatkom normalnih haustri.³⁰

Senzitivnost ultrazvučne dijagnostike kod Crohnove bolesti ovisi o lokalizaciji bolesti, s najvećom točnošću kod zahvaćenosti terminalnog ileuma i lijevog kolona.³¹ Ultrazvuk tankog crijeva uz pomoć kontrasta nova je slikovna metoda kod koje se koristi neapsorbirajući anehogeni kontrast (primjerice polietilen glikol) koji se primjenjuje oralnim putem.³² Može pridonijeti boljoj vizualizaciji upalom zahvaćenih promjena kod upalnih bolesti crijeva.^{33, 34}



Slika 4 - Crohnova bolest terminalnog ileuma. Hipoehogeno zadebljanje stijenke crijeva, gubitak definicije slojeva stijenke crijeva i hiperehoga linija koja označava suženje stijenke crijeva. (Imaging in Crohn disease; Author: Chen, Co – authors: Weltman, Zhou; 2015; UK)

Kompjutorizirana tomografija

Kompjutorizirana tomografija (CT) postala je primarna slikovna metoda za evaluaciju upalnih bolesti crijeva i njenih komplikacija zbog 24 satne dostupnosti, brzine same pretrage, visoke rezolucije te mogućnosti evaluacije intestinalnih i ekstraintestinalnih manifestacija bolesti.³⁵ Kod procjene upalnih bolesti crijeva CT se izvodi nakon primjene oralnog i intravenskog kontrasta kako bi se uočile promjene lumena i stijenke crijeva.³⁶

Kontrastno sredstvo kod CT-a može se primijeniti oralno (CT enterografija) ili može biti injicirano putem nasojunalnog katetera (CT enterokliza). CT enterografija je brži, manje zahtjevan pristup, bolje je prihvaćena od strane pacijenata nego enterokliza.³⁷ CT enterokliza slična je konvencionalnoj enteroklizi u detekciji striktura u području tankog crijeva kod intermitentno simptomatskog bolesnika s upalnom bolesti crijeva koje mogu biti propuštene tijekom enterografije zbog ograničenja oralnog unosa kontrasta.³⁸

Kolonoskopija je primarna metoda za postavljanje dijagnoze i određivanja opsega bolesti kod ulceroznog kolitisa. Komplikacije ulceroznog kolitisa, poput primjerice toksičnog megakolona, važne su indikacije za kompjutoriziranu tomografiju.³⁹ Kod pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva (osobito Crohnove bolesti) potrebna su učestalija snimanja kompjutoriziranom tomografijom.

Najveći je nedostatak CT-a u odnosu na MR ionizirajuće zračenje.⁴⁰ Napretkom tehnologije sada je dostupno snimanje kompjutoriziranom tomografijom s manjim dozama zračenja (< 2 mSv) bez promjene u kvaliteti slike.⁴¹⁻⁴³



Slika 5 - Crohnova bolest. Aktivna upala tankog crijeva. CT pokazuje zadebljanje stijenke tankog crijeva i upalne promjene mezenterija s limfadenopatijom. (Imaging in Crohn disease; Author: Chen, Co – authors: Weltman, Zhou; 2015; UK)

Magnetna rezonancija (MR)

MR enterografija minimalno je invazivna, neionizirajuća radiološka dijagnostička metoda kojom se mogu dobiti informacije o intra i ekstramuralnoj zahvaćenosti tankog crijeva kod upalnih bolesti crijeva.⁴⁴

Zbog učestale potrebe za reevaluacijom aktivnosti upalnih bolesti crijeva i ionizirajućeg zračenja uzrokovano CT-om sve se više upotrebljava MR, osobito kod djece i mlađih odraslih osoba.⁴⁵ U nekoliko studija učinjena je usporedba MR enterografije i enteroklize u detekciji Crohnove bolesti.⁴⁶⁻⁴⁹ U dvije se studije MR enterokliza pokazala superiornom u odnosu na MR enterografiju u otkrivanju abnormalnosti kod Crohnove bolesti, osobito kod blažih oblika bolesti.⁴⁸⁻⁴⁹

U prospektivnim se studijama MR enterografija pokazala superiornom u odnosu na CT enterografiju u otkrivanju fibroznih suženja crijeva kod Crohnove bolesti.⁵⁰

Glavna su ograničenja MR enterografije dugo vrijeme trajanja pretrage, povremena potreba za sedacijom i nemogućnost izvođenja pretrage kod osoba s MR nekompatibilnim metalnim uređajima.⁵¹

Rizik je od pojave perianalne fistule kod osoba oboljelih od Crohnove bolesti tijekom života 30-50 %.⁵⁴ MR zdjelice je zlatni standard u evaluaciji perianalne bolesti, omogućujući najbolju rezoluciju i vizualizaciju perianalne regije i anatomije analnog sfinktera.⁵³⁻⁵⁶

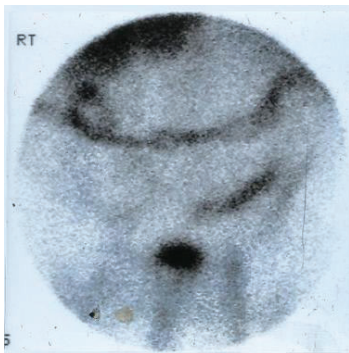
Perianalne fistule mogu komunicirati s drugim organima zdjelice, poput mokraćnog mjehura, rodnice, tankog crijeva. Važnost magnetske rezonancije očituje se u njenoj mogućnosti da se pronađu skrivena izvorišta sepse i sekundarnih promjena koje mogu pridonijeti visokoj stopi recidiva nakon operacije.⁵⁷ MR je važan u praćenju fistuloznih promjena kod bolesnika oboljelih od Crohnove bolesti, kao i pri evaluaciji zahvaćenosti perianalnog područja nakon terapije infliksimabom.⁵⁸



Slika 6 - MR enterografija kod pacijenta s aktivnom Crohnovom bolešću prikazuje zadebljanje stijenke crijeva i fistule u području ascendentnog dijela distalnog ileuma u desnom donjem kvadrantu trbuha. (Imaging in Crohn disease; Author: Chen, Co – authors: Weltman, Zhou; 2015; UK)

Scintigrafija

Scintigrafija obilježenim leukocitima korisna je u postavljanju dijagnoze upalne bolesti crijeva i u evaluaciji aktivnosti bolesti i njene proširenosti. Uredan nalaz gotovo isključuje postojanje aktivne upalne bolesti crijeva.⁵⁹ Navedena metoda prikladna je za primjenu kod djece zbog relativno niske doze zračenja.^{60, 61}



Slika 7 - Snimka tehnecijem-99m označenim leukocitima kod pacijenta s aktivnim kolitisom kod kojeg su zahvaćeni poprečni i silazni dio debelog crijeva. (Ulcerative colitis imaging; Author: Khan, Co – authors: Sheen, Varia; 2015; United Kingdom)

Zaključak

Radiološka dijagnostika ima ključnu ulogu u postavljanju inicijalne dijagnoze i daljnje evaluacije pacijenata s upalnim bolestima crijeva. Premda je duži niz godina primarna uloga slikovnih metoda bila u evaluaciji zahvaćenosti dijelova tankog crijeva nedostupnih endoskopskoj vizualizaciji i razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa, njihova se uloga proširila na otkrivanje ekstraluminalnih i ekstraintestinalnih komplikacija upalnih bolesti crijeva, procjenu aktivnosti bolesti, praćenje odgovora na liječenje i razlikovanje upalnih od fibroznih striktura crijeva. Razumijevanje prednosti i nedostataka različitih slikovnih metoda kod upalnih bolesti crijeva neophodno je za optimalnu kliničku procjenu pacijenata. Osim toga, nastavak razvoja slikovnih metoda dovodi do napretka u dijagnostičkoj obradi, manjoj potrebi za invazivnim pretragama, lakšem praćenju aktivnosti bolesti i praćenju odgovora na primijenjeno liječenje.

LITERATURA

- Loftus, E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004;126:1504–1517. [PubMed]
- Burisch, J., Munkholm, P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013;29:357–362. [PubMed]
- Molodecky, N.A., Soon, I.S., Rabi, D.M., Ghali, W.A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H.W., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012;142:46–54.e42; quiz e30. [PubMed]
- Mendeloff, A.I., Calkins, B.M. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory Bowel Disease*, Kirsner JB, Shorter RG (Eds), Lea & Febiger, Philadelphia, 1988.p.3.
- Johnston, R.D., Logan, R.F. What is the peak age for onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis*, 2008;14 Suppl 2:S4
- Benor, S., Russell, G.H., Silver, M., Israel, E.J., Yuan, Q., Winter, H.S. Shortcomings of the inflammatory bowel disease Serology 7 panel. *Pediatrics*, 2010;125:1230–1236. [PubMed]
- Mack, D.R., Langton, C., Markowitz, J., LeLeiko, N., Griffiths, A., Bousvaros, A., Evans, J., Kugathasan, S., Otley, A., Pfefferkorn, M., et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 2007;119:1113–1119. [PubMed]
- Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W., van der Woude, C.J., Sturm, A., de Vos, M., et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations *J Crohns Colitis* 4, 2010 63-101.
- Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., Stoker, J., Taylor, S.A., et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*, 2013;7 (7): 556-585.
- Kilcoyne, A., Kaplan, J.L., Gee, J.L., Gee, M.S. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World Journal of Gastroenterology*, 2016;22(3):917-932.
- Lazarev, M., Huang, C., Bitton, A., Cho, J.H., Duerr, R.H., McGovern, D.P., Proctor, D.D., Regueiro, M., Rioux, J.D., Schumm, P.P., et al. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol*, 2013;108:106–112. [PubMed]
- Ardizzone, S., Porro, G.B. Is it possible to modify the clinical course of Crohn's disease? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008;5:428–429. [PubMed]
- Cosnes, J., Cattan, S., Blain, A., Beaugerie, L., Carbonnel, F., Parc, R., Gendre, J.P. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2002;8:244–250. [PubMed]
- Baumgart, D.C., Sandborn, W.J. Crohn's disease. *Lancet*, 2012;380:1590–1605. [PubMed]
- Osterman, M.T. Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 2013;47:212–221. [PubMed]
- Harisinghani, M.G., McCloud, T.C., Shepard, J.A., Ko, J.P., Shroff, M.M., Mueller, P.R. Tuberculosis from head to toe. *Radiographics*, 2000;20:449–470; quiz 528-529, 532. [PubMed]
- Ivančević, Ž. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Drugo hrvatsko izdanje. Upalne bolesti crijeva, 2010;18:149-159.
- Lameris, W., van Randen, A., van Es, H.W., van Heesewijk, J.P., van Ramshorst, B., Bouma, W.H., et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study *BMJ* 338, 2009; b2431
- Earls, J.P., Dachman, A.H., Colon, E., Garrett, M.G., Molloy, M. Prevalence and duration of postoperative pneumoperitoneum: sensitivity of CT vs left lateral decubitus radiography *AJR Am J Roentgenol*

- 161, 1993: 781-785.
20. Herlinger, H. A modified technique for the double-contrast small bowel enema. *Gastrointest Radiol*, 1978;3:201-207. [PubMed]
21. Maglente, D.D., Chernish, S.M., Kelvin, F.M., O'Connor, K.W., Hage, J.P. Crohn disease of the small intestine: accuracy and relevance of enteroclysis. *Radiology*, 1992;184:541-545. [PubMed]
22. Maglente, D.D., Kelvin, F.M., O'Connor, K., Lappas, J.C., Chernish, S.M. Current status of small bowel radiography. *Abdom Imaging*, 1996;21:247-257. [PubMed]
23. Fraser, G.M., Findlay, J.M. The double contrast enema in ulcerative and Crohn's colitis. *Clin Radiol*, 1976;27:103-112. [PubMed]
24. Tillack, C., Seiderer, J., Brand, S., Göke, B., Reiser, M.F., Schaefer, C., Diepolder, H., Ochsenkühn, T., Herrmann, K.A. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2008;14:1219-1228. [PubMed]
25. Makó, E.K., Mester, A.R., Tarján, Z., Karlinger, K., Tóth, G. Enteroclysis and spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol*, 2000;35:168-175. [PubMed]
26. Masselli, G., Casciani, E., Poletini, E., Lanciotti, S., Bertini, L., Gualdi, G. Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis. *EurRadiol*, 2006;16:2817-2827. [PubMed]
27. Darge, K., Anupindi, S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. *Pediatr Radiol*, 2009;39 Suppl 2:S153-S157. [PubMed]
28. Anupindi, S.A., Grossman, A.B., Nimkin, K., Mamula, P., Gee, M.S. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what the gastroenterologist needs to know. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:429-439. [PubMed]
29. Fleischer, A.C., Muhletaler, C.A., James, A.E. Sonographic assessment of the bowel wall. *AJR Am J Roentgenol*, 1981;136:887-891.[PubMed]
30. Sarrazin, J., Wilson, S.R. Manifestations of Crohn disease at US. *Radiographics*, 1996;16:499-520; discussion 520-521. [PubMed]
31. Parente, F., Greco, S., Molteni, M., Cucino, C., Maconi, G., Sampietro, G.M., Danelli, P.G., Cristaldi, M., Bianco, R., Gallus, S., et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003;18:1009-1016. [PubMed]
32. Pallotta, N., Civitelli, F., di Nardo, G., et al. Small intestine contrast ultrasonography in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr*, 2013;163:778.
33. Migaleddu, V., Scanu, A.M., Quaia, E., Rocca, P.C., Dore, M.P., Scanu D., et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease *Gastroenterology* 137, 2009: 43-52.
34. Ripolles, T., Martinez, M.J., Paredes, J.M., Blanc, E., Flors, L., Delgado, F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy *Radiology* 253, 2009; 241-248.
35. Duigenan, S., Gee, M.S. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2012;199:907-915. [PubMed]
36. Anupindi, S.A., Grossman, A.B., Nimkin, K., Mamula, P., Gee, M.S. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what the gastroenterologist needs to know. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:429-439. [PubMed]
37. Minordi, L.M., Vecchioli, A., Mirk P., Bonomo, L. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease *Br J Radiol* 84, 2011: 112- 119
38. Maglente, D.D., Sandrasegaran, K., Lappas, J.C. CT enteroclysis: techniques and applications. *Radiol Clin North Am*, 2007;45:289-301.[PubMed]
39. Lee, S.S., Ha, H.K., Yang, S.K., Kim, A.Y., Kim, T.K., Kim, P.N., Lee, M.G., Myung, S.J., Jung, H.Y., Kim, J.H., et al. CT of prominent pericolic or perienteric vasculature in patients with Crohn's disease: correla-

- tion with clinical disease activity and findings on barium studies. *AJR Am J Roentgenol*, 2002;179:1029-1036. [PubMed]
40. Desmond, A.N., O'Regan, K., Curran, C., McWilliams, S., Fitzgerald, T., Maher, M.M., Shanahan, F. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut*, 2008;57:1524-1529. [PubMed]
41. Allen, B.C., Baker, M.E., Einstein, D.M., Remer, E.M., Herts, B.R., Achkar, J.P., et al. Effect of altering automatic exposure control settings and quality reference mAs on radiation dose, image quality, and diagnostic efficacy in MDCT enterography of active inflammatory Crohn's disease *AJR Am J Roentgenol* 195, 2010: 89-100.
42. Silva, A.C., Lawder, H.J., Hara, A., Kujak, J., Pavlicek, W. Innovations in CT dose reduction strategy: application of the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm *AJR Am J Roentgenol* 194, 2010: 191-199.
43. Marin, D., Iannaccone, R., Catalano, C., Passariello, R. Multinodular focal fatty infiltration of the liver: atypical imaging findings on delayed T1-weighted Gd-BOPTA-enhanced liver-specific MR images *J Magn Reson Imaging* 24, 2006: 690-694.
44. Prassopoulos, P., Papanikolaou, N., Grammatikakis, J., Rousomoustakaki, M., Maris, T., Gourtsoyannis, N. MR enteroclysis imaging of Crohn disease. *Radiographics*, 2001;21 Spec No:S161-S172. [PubMed]
45. Bruining, D.H., Loftus, E.V. Technology Insight: new techniques for imaging the gut in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008;5:154-161. [PubMed]
46. Masselli, G., Gualdi, G. MR imaging of the small bowel. *Radiology*, 2012;264:333-348. [PubMed]
47. Schreyer, A.G., Geissler, A., Albrich, H., Schölmerich, J., Feuerbach, S., Rogler, G., Völk, M., Herfarth, H. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004;2:491-497. [PubMed]
48. Negaard, A., Paulsen, V., Sandvik, L., Berstad, A.E., Borthne, A., Try, K., Lygren, I., Storaas, T., Klow, N.E. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol*, 2007;17:2294-2301.[PubMed]
49. Masselli, G., Casciani, E., Poletini, E., Gualdi, G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol*, 2008;18:438-447. [PubMed]
50. Quencer, K.B., Nimkin, K., Mino-Kenudson, M., Gee, M.S. Detecting active inflammation and fibrosis in pediatric Crohn's disease: prospective evaluation of MR-E and CT-E. *Abdom Imaging*, 2013;38:705-713. [PubMed]
51. Rimola, J., Ordás, I., Rodriguez, S., García-Bosch, O., Aceituno, M., Llach, J., Ayuso, C., Ricart, E., Panés, J. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*, 2011;17:1759-1768.[PubMed]
52. Szurowska, E., Wypych, J., Izycka-Swieszewska, E. Perianal fistulas in Crohn's disease: MRI diagnosis and surgical planning: MRI in fistulizing perianal Crohn's disease. *Abdom Imaging*, 2007;32:705-718. [PubMed]
53. Essary, B., Kim, J., Anupindi, S., Katz, J.A., Nimkin, K. Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatr Radiol*, 2007;37:201-208. [PubMed]
54. Hammer, M.R., Dillman, J.R., Smith, E.A., Al-Hawary, M.M. Magnetic resonance imaging of perianal and perineal Crohn disease in children and adolescents. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2013;21:813-828.[PubMed]
55. Sahni, V.A., Ahmad, R., Burling, D. Which method is best for imaging of perianal fistula? *Abdom Imaging* 33, 2008: 26-30.
56. Schwartz, D.A., Wiersema, M.J., Dudiak, K.M., Fletcher, J.G., Clain, J.E., Tremaine, W.J., et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evalu-

ation of Crohn's perianal fistulas *Gastroenterology* 121, 2001: 1064-1072.

57. Seow-Choen, R.K. Insights gained from the management of problematical anal fistulae at St. Mark's Hospital, 1984-88. *Br J Surg*, 1991;78:539-541. [PubMed]

58. Buchanan, G.N., Bartram, C.I., Phillips, R.K., Gould, S.W., Halligan, S., Rockall, T.A., Sibbons, P., Cohen, R.G. Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum*, 2003;46:1167-1174. [PubMed]

59. Annovazzi, A., Bagni, B., Burrioni, L., D'Alessandria, C., Signore, A. Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen *Nucl Med Commun* 26, 2005: 657-664.

60. Charron, M., di Lorenzo, C., Kocoshis, S. Are 99mTc leukocyte scintigraphy and SBFT studies useful in children suspected of having inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 95, 2000: 1208-1212.

61. Charron, M. Pediatric inflammatory bowel disease imaged with Tc-99m white blood cells *Clin Nucl Med* 25, 2000: 708-715.

EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Željka Belošić Halle, Dinko Bekić

Ekstraintestinalne manifestacije ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti pojavljuju se kod 50 % bolesnika.^{1,2} Češće su kod bolesnika s Crohnovom bolesti, a vjerojatnost njihove pojavnosti veća je što bolest duže traje ili ukoliko već postoji neka ekstraintestinalna manifestacija.³ Neke od ekstraintestinalnih manifestacija vezane su za aktivitet osnovne bolesti, pa se tako i liječe, dok druge imaju tijek neovisan o osnovnoj bolesti, pa je i liječenje specifično i ovisno o kojoj je manifestaciji riječ. Episkleritis, periferni artritis, eritema nodozum i oralne afte vezane su za aktivitet osnovne bolesti, dok se pioderma gangrenozum, uveitis, aksijalna artropatija i primarni sklerozirajući kolangitis pojavljuju neovisno o aktivitetu osnovne bolesti.

1. Artropatija

Artropatije se mogu podijeliti u dvije skupine ovisno o simptomatologiji koja prevladava.⁴

1.1. Periferna artropatija

Periferna se artropatija klasificira u tip I i tip II. Tip I vezan je za aktivitet osnovne bolesti, dok tip II nije.⁵ Tip I javlja se kod 4-7 % bolesnika, zahvaća velike zglobove, odnosno skočne zglobove, koljena, kukove, ručne zglobove, a ponekad i laktove i ramena. Artritis je akutan u svom tijeku, tipično asimetričan i samoograničavajući, odnosno traje nekoliko tjedana. Tip II javlja se kod 2,5 % bolesnika, a tipično zahvaća više zglobova i to dominantno male zglobove šake. Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike otečenih bolnih zglobova. Diferencijalna dijagnoza uključuje osteoartritis, reumatoidni artritis i artritis povezan s bolestima vezivnog tkiva.

1.2. Aksijalna artropatija

Aksijalna artropatija obuhvaća sakroileitis i ankilozirajući spondilitis. Neovisno o prisustvu bolova u leđima, izolirani radiološki sakroileitis pojavljuje se kod 25-50 % bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.^{6,7} Ankilozirajući spondilitis karakteriziran je kroničnim bolovima u leđima, jutarnjom ukočenošću, ograničenom fleksijom kralješnice i ograničenom sposobnošću ekspanzije prsnog koša koja se javlja kod dužeg trajanja bolesti.⁸ Magnetska rezonancija je zlatni standard za postavljanje dijagnoze ankilozirajućeg spondilitisa.⁹ HLA-B27 pozitivni bolesnici s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću imaju povećani rizik za razvoj ankilozirajućeg spondilitisa.¹⁰

1.3. Liječenje artropatija povezanih s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću

Perifernu artropatiju liječe se liječenjem osnovne bolesti, odnosno primjenom kortikosteroida, imunomodulatora i anti-TNF lijekovima. Mogu se primijeniti i nesteroidni antireumatici tijekom kraćeg vremena i u nižoj dozi, a primjena COX-2 inhibitora¹¹ povezana je s manjom opasnošću pogoršanja osnovne bolesti nego kod primjene NSAR-a.¹² Aksijalne artropatije liječe se primjenom NSAR-a uz intenzivnu fizikalnu terapiju. Potreban je oprez kod primjene NSAR-a jer isti mogu dovesti do pogoršanja osnovne bolesti, a kod potrebe za dužom terapijom s NSAR-om može se primijeniti lokalna kortikosteroidna terapija. U slučaju refrakternosti na primjenu NSAR-a, anti-TNF lijekovi pokazali su se učinkovitima.¹³

2. Metabolička koštana bolest

Osteopenija i osteoporozu javljaju se kod 20-50 % bolesnika. Rizični su faktori za nastanak promjena na kostima kronična upala, nedostatak fizičke aktivnosti, pušenje, nutritivni deficit i primjena kortikosteroidne terapije.¹⁴ Dijagnoza osteoporoze postavlja se koštanom denzitometrijom s T skorom < -2,5 kod bolesnika preko 50 godina starosti te T skorom 2,0 koji upućuje na osteopeniju kod bolesnika mlađih od 50 godina, iako se incidentalno učinjenim CT-om abdomena može isključiti osteoporozu.¹⁵ Kod svih bolesnika koji imaju trajno aktivnu osnovnu bolest, duže trajanje bolesti te koji dobivaju kortikosteroidnu terapiju potrebno je učiniti sken DEXA. Osteoporozu nosi povećan rizik za frakturu kralješnice i perifernih kostiju.¹⁶ Osteopenija predstavlja nizak rizik za nastanak fraktura, ali može ukazivati na predstojeću osteoporozu. Terapija s vitaminom D i kalcijem preporuča se kod svih bolesnika s T skorom < -1,5.¹² Općenito se bolesnicima preporuča fizička aktivnost (utezi), prestanak pušenja, izbjegavanje alkohola i povećan unos kalcija hranom (>1 g/dan). Kod žena u postmenopauzi s osteoporozom treba primijeniti bisfosfonate, kalcitonin i derivate.¹⁷ Kod muškaraca se primjenjuju kalcij i vitamin D, ukoliko primaju kortikosteroidnu terapiju. Podaci s primjenom bisfosfonata kod muškaraca ograničeni su, ali u novije se vrijeme spominje primjena soli stroncija.

3. Kožne manifestacije

Oko 15 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva ima kožne ekstraintestinalne manifestacije.¹⁸

3.1. Eritema nodozum

Eritema nodozum pojavljuje se kod 4,2-7,5 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva i češća je kod bolesnika s Crohnovom bolešću¹⁹ (Slika 1). Karakterizirana je bolnim potkožnim čvorićima 1-5 cm u promjeru koji se pojavljuju na ekstenzornim stranama ekstremiteta, najčešće na potkoljenicama. Liječi se liječenjem osnovne bolesti.

Slika 1 - Eritema nodozum (L. Requena, C. Requena. Derm Online Journal 8(1):4)



3.2. Pioderma gangrenozum

Pioderma gangrenozum pojavljuje se kod 0,6-2,1 % bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, ali je češća kod bolesnika s ulceroznim kolitisom (Slika 2).^{20,21} Karakterizirana je eritematoznim papulama i pustulama s nekrozom dermisa koji dovodi do dubokih ulceracija s gnojnom sekrecijom, a nastanku lezija često prethodi trauma. Pojavljuje se na bilo kojem dijelu tijela, uključujući i genitalije. Budući da pioderma gangrenozum dovodi do mutilacija, potrebno je intenzivno liječenje s ciljem brzog cijeljenja. Pioderma gangrenozum može biti vezana za aktivitet osnovne bolesti, ali i ne mora. Najčešće korišteni lijekovi su kortikosteroidi koji su i prvi izbor terapije, a ukoliko su nedjelotvorni, potrebna je

terapija ciklosporinom te takrolimusom za refraktorne slučajeve.²² Prije primjene ciklosporina i takrolimusa može se primijeniti i infliksimab koji se također pokazao učinkovitim.²³



Slika 2 - Pioderma gangrenozum (Brooklyn, T., Dunnill, G., Probert, C. BMJ. 2006; 333: 181-184.)



Slika 3 - Sweet sindrom (Fernandez Torres, R.M., et al. Case Reports in Dermatological Medicine Volume, 2014).

3.3. Sweet sindrom

Sweet sindrom je karakteriziran crvenim upalnim čvorićima ili papulama, osjetljivima na dodir, a predilekcijska mjesta su lice, vrat i gornji udovi (Slika 3).²⁴ Najčešće se pojavljuje kod žena sa zahvaćenošću debelog crijeva i drugim ekstraintestinalnim manifestacijama. Pojavljuje se paralelno s aktivitetom bolesti, a terapija kortikosteroidima pokazala se učinkovitim.

3.4. Anti-TNF terapijom uvjetovane kožne promjene

Primjena anti-TNF terapije može biti povezana s kožnim promjenama od kojih su najčešće psorijatični ekcem, ekcem i kseroza. Prisustvo antineutrofilnih antitijela (ANA) povezano je s kožnim promjenama. Kožne promjene se pojavljuju kod 22 % bolesnika na biološkoj terapiji neovisno koji je lijek primijenjen. Češće su kod žena, a zahtijevaju obustavljanje terapije kod 34 % bolesnika. Terapija se sastoji od topičke primjene kortikosteroida, keratolitika, emolijenata, analoga vitamina D i ultravioletne terapije.²⁵

3.5. Aseptički apsces sindrom

Aseptički apsces sindrom je karakteriziran aseptičkim sterilnim kolekcijama s predominantno neutrofilnim infiltratom, a najčešće se može naći u slezeni, ali i u koži. Liječenje se provodi primjenom sistemskih kortikosteroida i anti-TNF antagonistima.²⁶

3.6. Dermatoza-artritis sindrom povezan s crijevom

Bolesnici imaju simptome nalik na serumsku bolest s febrilitetom, zimicom, slabošću, artralgijskim, artritisom i mijalgijom koji prethode kožnim eflorescencama tipa eritematoznih makula s centralnom papulovezikulom ili pustulom (Slika 4).²⁷ Osim liječenja osnovne bolesti, u refraktornim slučajevima

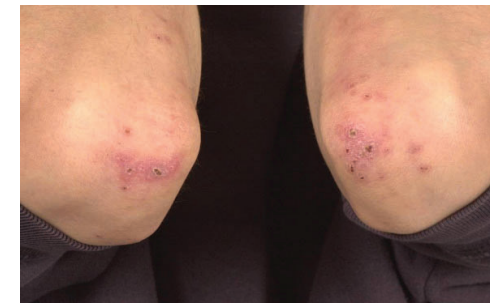
primjenjuju se i imunosupresivi.

Ostale rijetke kožne manifestacije upalnih bolesti crijeva uključuju:

a) *Kutani vaskulitis* karakteriziran s palpabilnom purpurom i/ili petehijama te kutani poliarteritis nodoza.

b) Metastatska Crohnova bolest koja je karakterizirana kožnim *ulcerirajućim čvorićima i plakovima*, a histološki se radi o granulomima s nekazeoznom nekrozom. Predilekcijska mjesta su prednja trbušna stijenka, područje ispod bradavica te ekstremiteti.²⁸

c) *Stečena bulozna epidermioliza* je rijetka bolest u sklopu koje se pojavljuju mjehuri i to predominantno na okrajinama. Gastrointestinalni simptomi obično prethode promjenama ili se pojavljuju paralelno s njom.²⁹



Slika 4 - Dermatoza-artritis sindrom povezan s crijevom (Jorizzo, J.L., Apisarnthanarax, P., Subrt, P., et al. Arch. Intern. Med., 1983; 143: 457-61.)

4. Očne manifestacije

Najčešće očne komplikacije su uveitis i episkleritis. Uveitis je rjeđi, ima ozbiljnije komplikacije od episkleritisa, a kad je povezan s Crohnovom bolešću često je bilateralan i produženog tijeka.³⁰ Episkleritis dobro reagira na primjenu topičkih kortikosteroida, kao i na liječenje osnovne bolesti, a uveitis zahtijeva brzo oftalmološko liječenje jer može dovesti do gubitka vida. Najčešće se primjenjuju topički i sistemski kortikosteroidi, dok se u rezistentnim slučajevima primjenjuju azatioprin, metotreksat i infliksimab.

5. Hepatobilijarna bolest

Abnormalnosti jetrenih nalaza češće su vezani za hepatobilijarnu bolest kod bolesnika koji boluju od ulceroznog kolitisa nego kod bolesnika s Crohnovom bolešću. Najčešće se pojavljuju u sklopu primjene lijekova i njihovog djelovanja na jetru, ali se može pojaviti i steatoza jetre, kronični hepatitis, ciroza jetre i žučni kamenci.³¹ Ukoliko jetreni nalazi ukazuju na opstrukciju, odnosno na kolestazu, potrebno je isključiti primarni sklerozirajući kolangitis. Magnetna rezonantna kolangiografija (MRCP) pokazat će karakteristični uzorak dilatacije i stenozne intrahepatičnih žučnih vodova.³² Primarni sklerozirajući kolangitis glavni je faktor rizika za pojavu kolangiokarcinoma i karcinoma kolona.³³ Urzodeoksikolna kiselina upotrebljava se za liječenje, dovodi do poboljšanja poremećenih laboratorijskih nalaza, ali ne poboljšava histološku sliku jetre.³⁴ Uznapredovala se bolest liječi transplantacijom jetre.

6. Venska tromboembolija

Bolesnici s upalnim bolestima crijeva imaju dvostruko viši rizik za vensku tromboemboliju.³⁵ Općenito se prevalencija venskih tromboembolijskih incidenata kod upalnih bolesti crijeva kreće između 1,2 i 6,7 %.³⁶ Najčešće se pojavljuje duboka venska tromboza donjih ekstremiteta s posljedičnom plućnom embolijom, ali se tromboza može pojaviti i na drugim lokacijama. Terapija se sastoji od primjene fibrinolitika, heparina (niskomolekularnog ili nefrakcioniranog), a nastavlja se primjenom antikoagulantne terapije, a trajanje je terapije tri mjeseca kod bolesnika s prvom atakom venske tromboembolije, dok je kod recidivirajuće potrebna dugotrajna antikoagulantna terapija.

7. Kardiopulmonalna bolest

U sklopu upalnih bolesti crijeva mogu se pojaviti srčane i plućne bolesti koje su vrlo rijetke. Pneumonitis koji je jedna od plućnih komplikacija može biti uzrokovan lijekovima kao što su sulfasalazin, mesalazin i metotreksat.

8. Anemija

Najčešća je komplikacija upalnih bolesti crijeva koja se podjednako javlja i u ulceroznom kolitisu i u Crohnoj bolesti, a zahvaća >50 % bolesnika. Nedostatak željeza češći je od same anemije i javlja se kod 45 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva.³⁷ Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom anemija je najčešće sideropenična te anemija kronične bolesti, ali se javljaju i hemolitička anemija te anemija uzrokovana lijekovima, iako znatno rjeđe.³⁸ Kronični gubitak krvi, slabiji unos i reapsorpcija željeza najčešći su uzrok sideropenične anemije. Prema definiciji, anemija je prisutna kada je vrijednost hemoglobina ispod 120 g/l kod žena i ispod 130 g/l kod muškaraca.

8.1. Dijagnoza anemije

Za postavljenje dijagnoze potrebno je uzeti u obzir ne samo vrijednost hemoglobina, već i druge parametre, kao što su MCV, MCHC, željezo, vitamin B₁₂, folna kiselina te markeri upale.³⁹ U slučajevima kada nije prisutna upala, određivanje serumskog feritina može pomoći u određivanju zaliha željeza u organizmu. Treba uvijek imati na umu da je feritin marker akutne faze upale i da može lažno pokazati povišene vrijednosti željeza. Ukoliko je moguće, bilo bi dobro odrediti i transferinski receptor (TfR) koji je visok u stanjima nedostatka željeza, a nizak ili normalan u anemiji kronične bolesti.⁴⁰

U sažetku se može reći da su dijagnostički kriteriji anemije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom sljedeći: kod bolesnika u remisiji sa serumskim feritinom < 30 mcg/L ili saturacijom transferina < 16 %; kod bolesnika s izraženom upalnom aktivnošću donja granica feritina je 100 mcg/L; ukoliko je serumski feritin >100 mcg/L, a saturacija transferina < 16 %, najvjerojatnije se radi o anemiji kronične bolesti, a ukoliko je feritin 30-100 mcg/L, najčešće se radi o kombinaciji anemije kronične bolesti i sideropeničnoj anemiji.

8.2. Liječenje anemije

Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom upalna je aktivnost u sklopu bolesti najčešći uzrok anemije pa vjerojatnost anemije raste s težinom bolesti.²⁸ Potrebno je liječenje osnovne bolesti, ali to najčešće nije dovoljno za normalizaciju hemoglobina. Kod bolesnika s remisijom osnovne bolesti potrebna je kontrola relevantnih laboratorijskih nalaza 1-2 puta godišnje, a vitamin B₁₂ i folate potrebno je kontrolirati jedanput godišnje.⁴¹ Ukoliko je prisutna anemija uz manjak željeza, treba primijeniti terapiju preparatima željeza koji se mogu davati oralno, intramuskularno ili intravenozno. Ukoliko je prisutan samo manjak željeza bez anemije, pristup je individualan. Najvećem broju bolesnika bit će dovoljno 100 mg/dan željezo-sulfata peroralno.⁴² Intravenozna primjena željeza preporuča se u sljedećim situacijama: kod bolesnika koji ne podnose ili ne odgovaraju na terapiju peroralnim željezom; kod bolesnika s vrijednostima hemoglobina < 100 g/L; kod bolesnika s jačom aktivnošću bolesti; i kod bolesnika koji su liječeni lijekovima koji stimuliraju eritropoezu. Eritropoetin treba primijeniti kod bolesnika koji ne reagiraju na parenteralnu terapiju željezom.⁴³ Teška anemija s hemodinamskom nestabilnošću, kao i neuspjeh ostale terapije, zahtijeva primjenu transfuzije krvi.

Kolorektalni karcinom i upalne bolesti crijeva

1. Crohnova bolest i kolorektalni karcinom

Podaci o pojavnosti kolorektalnog karcinoma kod bolesnika s Crohnovom bolešću još su uvijek ograničeni. Nekoliko studija pokazalo je da povećani rizik ipak postoji, a odnosi se na pojavu karcinoma u tankom crijevu, poglavito kod bolesnika s dugim trajanjem bolesti (najčešće preko 20 godina), ali i na kolorektum, i to najčešće kod bolesnika s ekstenzivnom upalom.^{44, 45} Do danas ne postoje jasne preporuke za provođenje nadzornih kolonoskopija kod bolesnika s Crohnovom bolešću.⁴⁶

2. Rizik razvoja kolorektalnog karcinoma kod ulceroznog kolitisa

2001. godine objavljena je velika meta analiza koja je obuhvatila 116 studija od 1935. do 1999. godine. Kumulativni je rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma, prema toj studiji, 2 % kod 10 godina trajanja bolesti, 8 % kod 20 i 18 % kod 30 godina trajanja bolesti. Bolesnici s pankolitisom i kolitisom koji se proteže proksimalno od lijenalne fleksure imaju najveći rizik, bolesnici s lijevostranim kolitisom imaju srednji rizik, dok bolesnici s ulceroznim proktitisom nemaju povišen rizik razvoja kolorektalnog karcinoma.⁴⁷ Za spomenuti je da histološki znaci koji upućuju na kolitis, čak ako i nema endoskopskih pokazatelja aktivnosti upale, mogu nositi važan doprinos razvoju kolorektalnog karcinoma.⁴⁸ Dodatni faktori rizika su primarni sklerozirajući kolangitis^{49, 50}, aktivnost bolesti definirana histološkom ili kliničkom slikom^{51, 52}, postinflamatorni polipi⁵³, pojava bolesti u mlađoj životnoj dobi (20-25 god.)^{54, 55} te pozitivna obiteljska anamneza za kolorektalni karcinom.⁵⁶

3. Praćenje bolesnika

Nadzorne kolonoskopije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom provode se u svrhu ranog otkrivanja displastičnih promjena kolorektuma i što ranijeg liječenja jer je displazija jasno povezana s povećanim rizikom razvoja kolorektalnog karcinoma. Brojne su studije pokazale jasnu prednost provođenja redovitih kolonoskopija kod bolesnika s ulceroznim kolitisom u svrhu ranog otkrivanja displazije i kolorektalnog karcinoma.⁵⁷⁻⁵⁹ Prvu kolonoskopiju treba učiniti kod svakog bolesnika nakon 8 godina od početka bolesti. Daljnje kolonoskopsko praćenje ovisi o faktorima rizika; pankolitis, endoskopski ili histološki znaci upale, pseudopolipoza i pozitivna obiteljska anamneza za kolorektalni karcinom (*niski rizik* 0-2; *visoki rizik* 3-4 boda). Nakon prve kolonoskopije, koju treba učiniti nakon 8 godina trajanja bolesti, sljedeću treba učiniti svake 1-2 godine kod bolesnika s visokim rizikom te svake 3-4 godine kod bolesnika s niskim rizikom. Kod bolesnika s bolesti ograničenom na rektum nije potrebno provoditi redovito kolonoskopsko praćenje.

4. Kolonoskopija

Kolonoskopiju je najbolje učiniti dok je bolest u remisiji jer postoji opasnost da se upalna aktivnost krivo interpretira kao intraepitelna neoplazija. Treba inzistirati na dobroj pripremljenosti bolesnika. Najbolje je učiniti kromoendoskopiju s ciljanim biopsijama, a alternativa je kolonoskopija s bijelim svjetlom uz nasumično uzimanje biopsija i to po 4 uzorka svakih 10 cm uz ciljane biopsije.

5. Kemoprevencija

Kemoprevencija sprečava ili usporava karcinogenezu. Prema dosadašnjim spoznajama 5-ASA smanjuje

rizik kolorektalnog karcinoma i trebalo bi razmotriti njihovu primjenu kod svih bolesnika s ulceroznim kolitisom.⁶⁰ Urzodeoksikolna kiselina ima mjesto u primjeni kod bolesnika sa sklerozirajućim kolangitisom.⁶¹ Za sada nema dovoljno spoznaja o kemoprevenciji tiopurinima.⁶²

6. Displazija kod bolesnika s ulceroznim kolitisom

Displazija je najbolje definirani faktor rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.⁶³

6.1. Mikroskopski tipovi displazije

Displazija (intraepitelna neoplazija), ovisno o stupnju neoplastičnih promjena, klasificira se u tri morfološke kategorije: nedefinirana, niski stupanj displazije i visoki stupanj displazije.⁶⁴

6.2. Makroskopski tipovi displazije

Makroskopski se displazija dijeli u dvije skupine: *flat* i *uzdignute*.⁶⁵ *Flat* displazije ne mogu se odgovarajuće otkriti endoskopski, dok se *uzdignute* lezije mogu. *Uzdignute* se lezije dalje dijele na adenomima slične i neadenomima slične lezije.⁶⁶ Adenomima slične lezije su lezije koje nalikuju na sesilne ili pendunkularne lezije, a mogu se odstraniti odgovarajućim endoskopskim postupcima. Neadenomima slične lezije najčešće su u obliku plakova, nepravilnih čvorova, zadebljanja sluznice ili strikturirajućih lezija i ne mogu se endoskopski adekvatno odstraniti. Navedene promjene pojavljuju se u dijelovima kolorektuma koji su zahvaćeni upalom. Pojava polipa s displazijom izvan upalom zahvaćenog područja smatra se sporadičnom i tako se i liječi.

6.3. Liječenje *uzdignute* displazije

Adenomima slične *uzdignute* lezije liječe se polipektomijom uz pretpostavku da ista može biti odstranjena u cijelosti uz nepostojanje displazije u rubovima lezije.

Neadenomima slične *uzdignute* lezije trebale bi biti liječene kolektomijom neovisno o stupnju displazije jer nose visoki rizik nastanka metakronih i sinkronih neoplazmi.²³

6.4. Liječenje *flat* displazije

Flat displazija visokog stupnja liječi se kolektomijom jer nosi visoki rizik konkomitantnih ili budućih neoplazmi. Dosadašnja istraživanja ukazuju na prisustvo kolorektalnog karcinoma kod 42-67 % bolesnika s *flat* displazijom visokog stupnja.^{67,68} Preporuke za bolesnika s *flat* displazijom niskog stupnja još su uvijek kontroverzne. Za sada je odluka o kolektomiji individualna za svakog bolesnika jer još nema dovoljno dokaza za potencijalni rizik ili korist od kolektomije.⁶⁹ Ukoliko se bolesnik ne odluči za kolektomiju, preporuča se kolonoskopija jedanput godišnje.⁷⁰

LITERATURA

1. Vavricka, S.R., Brun, L., Ballabeni, P., et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*, 2011;106:110-9.
2. Barreiro-de Acosta, M., Dominguez-Muñoz, J.E., Nuñez-Pardo de Vera, M.C., et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007;19:73-8.
3. Veloso, F.T., Carvalho, J., Magro, F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*, 1996;23:29-34.
4. Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., et al. The development of Assessment of Spondylo Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009;68:777-83.
5. Orchard, T.R., Wordsworth, B.P., Jewell, D.P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 1998;42:387-91.
6. de Vlam, K., Mielants, H., Cuvelier, C., de Keyser, F., Veys, E.M., de Vos, M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*, 2000;27:2860-5.
7. Peeters, H., Vander Cruyssen, B., Mielants, H., de Vlam, K., Vermeire, S., Louis, E., et al. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008;23: 132-7.
8. Van der Linden, S., Valkenburg, H.A., Cats, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984;27: 361-8.
9. Braun, J., Baraliakos, X., Golder, W., Hermann, K.G., Listing, J., Brandt, J., et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis*, 2004;63:1046-55.
10. Steer, S., Jones, H., Hibbert, J., Kondeatis, E., Vaughan, R., Sanderson, J., et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol*, 2003;30:518-22.
11. El Miedany, Y., Youssef, S., Ahmed, I., El Gaafary, M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*, 2006;101:311-7.
12. Cipolla, G., Crema, F., Sacco, S., Moro, E., de Ponti, F., Frigo, G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res*, 2002;46:1-6.
13. Baraliakos, X., Braun, J. Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new? *Current rheumatology reports*, 2012;14:422-7.
14. Reinshagen, M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2008;2:202-7.
15. Pickhardt, P.J., Pooler, B.D., Lauder, T., et al. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Annals of internal medicine*, 2013;158:588-95.
16. Klaus, J., Armbrrecht, G., Steinkamp, M., Bruckel, J., Rieber, A., Adler, G., et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2002;51:654-8.
17. Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Wong, J.B., Giovannucci, E., Dietrich, T., Dawson-Hughes, B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005;293:2257-64.
18. Vavricka, S.R., Brun, L., Ballabeni, P., et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106:110.
19. Freeman, H.J. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*, 2005;19: 603-6.
20. Menachem, Y., Gotsman, I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with in-

inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J*, 2004;6:88–90.

21. Polcz, M., Gu, J., Florin, T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis*, 2011;5:148-51.
22. Brooklyn, T., Dunnill, G., Probert, C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*, 2006;333:181–4.
23. Agarwal, A., Andrews, J.M. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013; 38:563.
24. Cohen, P.R. Sweet's syndrome a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007;2:34.
25. Fiorino, G., Allez, M., Malesci, A., Danese, S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009;29:921–7.
26. Ito, T., Sato, N., Yamazaki, H., et al. A case of aseptic abscesses syndrome treated with corticosteroids and TNF-alpha blockade. *Mod Rheumatol*, 2013; 23:195.
27. Truchuelo, M.T., Alcántara, J., Vano-Galván, S., et al. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome: another cutaneous manifestation of inflammatory intestinal disease. *Int J Dermatol*, 2013; 52:1596.
28. Tweedie, J.H., McCann, B.G. Metastatic Crohn's disease of thigh and forearm. *Gut*, 1984; 25:213.
29. Reddy, H., Shipman, A.R., Wojnarowska, F. Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38:225.
30. Mintz, R., Feller, E.R., Bahr, R.L., Shah, S.A. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2004;10: 135–9.
31. Mendes, F.D., Levy, C., Enders, F.B., Loftus, E.V., Jr, Angulo, P., Lindor, K.D. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2007;102:344–50.
32. Vitellas, K.M., Enns, R.A., Keogan, M.T., Freed, K.S., Spritzer, C.E., Baillie, J., et al. Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol*, 2002;178:327–34.
33. Cullen, S.N., Chapman, R.W. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*, 2006;26:52–61.
34. Mitchell, S.A., Bansi, D.S., Hunt, N., von Bergmann, K., Fleming, K.A., Chapman, R.W. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 2001;121:900–7.
35. Miehsler, W., Reinisch, W., Valic, E., Osterode, W., Tillinger, W., Feichtenschlager, T., et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 2004;53:542–8.
36. Bernstein, C.N., Nabalamba, A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol*, 2007;21:507–11.
37. Gisbert, J.P., Gomollon, F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2008;103:1299–307.
38. Gomollon, F., Gisbert, J.P. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2009;15:4659–65.
39. Stein, J., Hartmann, F., Dignass, A.U. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010;7:599–610.
40. Munoz, M., Villar, I., Garcia-Erce, J.A. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*, 2009;15:4617–26.
41. Gasche, C., Berstad, A., Befrits, R., Beglinger, C., Dignass, A., Erichsen, K., et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2007;13:1545–53.
42. Goddard, A.F., McIntyre, A.S., Scott, B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut*, 2000;46:1–5.

43. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*, 2000;6:142–50.

44. Weedon, D.D., Shorter, R.G., Ilstrup, D.M., Huizenga, K.A., Taylor, W.F. Crohn's disease and cancer. *N Engl J Med.*, 1973;289:1099–1103.
45. Gyde, S.N., Prior, P., Macartney, J.C., Thompson, H., Waterhouse, J.A., Allan, R.N. Malignancy in Crohn's disease. *Gut*, 1980;21:1024–1029.
46. Friedman, S., Rubin, P.H., Bodian, C., Goldstein, E., Harpaz, N., Present, D.H. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*, 2001;120:820–826.
47. Eaden, J.A., Abrams, K.R., Mayberry, J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 2001;48:526-35.
48. Mathy, C., Schneider, K., Chen, Y.Y., Varma, M., Terdiman, J.P., Mahadevan, U. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2003;9:351-5.
49. Glaessen, M.M., Vleggaar, F.P., Tytgat, K.M., Siersema, P.D., van Buuren, H.R. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, 2009;50:158-64.
50. Jayaram, H., Satsangi, J., Chapman, R.W. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut*, 2001;48:430-4.
51. Rutter, M., Saunders, B., Wilkinson, K., Rumbles, S., Schofield, G., Kamm, M., et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2004;126:451-9.
52. Gupta, R.B., Harpaz, N., Itzkowitz, S., Hossain, S., Matula, S., Kornbluth, A., et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*, 2007;133:1099-105.
53. Velayos, F.S., Loftus, E.V., Jr, Jess, T., Harmsen, W.S., Bida, J., Zinsmeister, A.R., et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case control study. *Gastroenterology*, 2006;130:1941-9.
54. Jess, T., Loftus, E.V., Jr, Velayos, F.S., Harmsen, W.S., Zinsmeister, A.R., Smyrk, T.C., et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*, 2006;130:1039-46.
55. Rutter, M.D., Saunders, B.P., Wilkinson, K.H., Rumbles, S., Schofield, G., Kamm, M.A., et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2006;130:1030-8.
56. Bergeron, V., Vienne, A., Sokol, H., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., Ruskone-Fourmesttraux, A., et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol*, 2010;105:2405-2411.
57. Jonsson, B., Ahsgren, L., Andersson, L.O., Stenling, R., Rutegard, J. Colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Br J Surg*, 1994;81:689-91.
58. Nugent, F.W., Haggitt, R.C., Gilpin, P.A. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1991;100:1241-8.
59. Lofberg, R., Brostrom, O., Karlen, P., Tribukait, B., Ost, A. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis a 15-year follow-up study. *Gastroenterology*, 1990;99:1021-31.
60. Van Staa, T.P., Card, T., Logan R.F., Leufkens, H.G. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut*, 2005;54:1573-8.
61. Pardi, D.S., Loftus, E.V., Jr, Kremers, W.K., Keach, J., Lindor, K.D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 2003;124:889-93.
62. Matula, S., Croog, V., Itzkowitz, S., Harpaz, N., Bodian, C., Hossain, S., et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005;3:1015-21.
63. Goldman, H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. *Cancer*, 1996;78:2261-3.
64. Riddell, R.H., Goldman, H., Ransohoff, D.F., Appelman, H.D., Fenoglio, C.M., Haggitt, R.C., et al.

Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*, 1983;14:931-68.

65. Rutter, M.D., Saunders, B.P., Wilkinson, K.H., Kamm, M.A., Williams, C.B., Forbes, A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2004;60:334-9.

66. Odze, R.D. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol*, 1999;94:1746-50.

67. Bernstein, C.N., Shanahan, F., Weinstein, W.M. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*, 1994;343:71-4.

68. Hata, K., Watanabe, T., Kazama, S., Suzuki, K., Shinozaki, M., Yokoyama, T., et al. Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population. *Br J Cancer*, 2003;89:1232-6.

69. Thomas, T., Abrams, K.A., Robinson, R.J., Mayberry, J.F. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007;25:657-68.

70. Cairns, S.R., Scholefield, J.H., Steele, R.J., Dunlop, M.G., Thomas, H.J., Evans, G.D., et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*, 2010;59:666-89.

TERAPIJSKI PRISTUP ULCEROZKOM KOLITISU

Marinko Marušić, Filip Ernoić

Liječenje ulceroznog kolitisa

Ulcerozni kolitis (UK) u svome akutnom obliku javlja se kao početna manifestacija ili kao recidiv bolesti. Kada se akutni oblik bolesti predstavlja kao recidiv, potrebno je ponoviti kliničku evaluaciju bolesti da se isključe druga stanja koja mogu uzrokovati slične simptome. Reevaluacijom bolesti procijenit će se i težina i proširenost bolesti, što je bitno za odgovarajući pristup liječenju.

Prema težini bolesti UK se dijeli na blagi, umjereni i teški oblik bolesti. Kod *blagog oblika* bolesti javljaju se do 4 proljevaste stolice dnevno, s ili bez primjesa krvi, te blagi abdominalni bolovi, tenezmi i periodi konstipacije. Kod *umjerenog oblika* bolesti stolice su proljevaste, krvave i češće, do 6 puta na dan, uz blagu anemiju i abdominalne bolove, a bolesnici su često subfebrilni. *Teški oblik* bolesti obilježen je s više od 6 krvavih, proljevastih stolica dnevno, gubitkom tjelesne težine i jakim abdominalnim bolovima. Bolesnici su febrilni, tahikardni i anemični.

Prema proširenosti bolesti UK dijelimo na proktitis, proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis, prošireni kolitis i pankolitis.

Liječenje blage do umjereni aktivne bolesti

Ulcerozni proktitis i proktosigmoiditis

Ulcerozni proktitis odnosi se na bolest ograničenu na rektum, dok ulcerozni proktosigmoiditis označava bolest koja zahvaća rektum i sigmoidni kolon, bez zahvaćanja silaznog kolona.

Lokalni pripravci 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA) lijekovi su prvog izbora za liječenje blagog i umjerenog proktitisa i proktosigmoiditisa za bolesnike koji toleriraju ovakvu vrstu terapije. Preparati 5-ASA na hrvatskom tržištu dostupni su u obliku tableta, granula, čepića i klizmi. Čepići, odnosno klizme 5-ASA, dovode do remisije bolesti kod više od 90 % bolesnika s blagim do umjerenim proktitisom ili proktosigmoiditisom¹⁻⁷, a kod 75 % bolesnika uspješno održavaju fazu remisije. Valja također napomenuti kako lokalni pripravci izazivaju brži odgovor na terapiju od oralnih pripravaka.⁸ Klizme dosežu proksimalni sigmoidni kolon i spleničnu fleksuru kod gotovo svih pacijenata koji su u mogućnosti zadržati preparat u crijevima, dok su čepići učinkoviti samo u liječenju 5 do 8 cm distalnog dijela rektuma.⁹ Terapija lokalnim pripravcima 5-ASA pokazala se superiornijom u odnosu na lokalne pripravke kortikosteroida u indukciji remisije i poboljšanja endoskopske i histološke težine bolesti.¹⁰ Ono što je također bitno, liječenje pripravcima 5-ASA pokazalo se jeftinijim od ostalih oblika liječenja.¹¹

Kod bolesnika s blagom do umjerenom bolesti ograničenom na 5 do 8 cm distalnog rektuma preporuča se liječenje čepićima 5-ASA dva puta dnevno kako bi se što brže suzbili urgentni nagoni na stolicu i tenezmi. Kod bolesnika s blagom do umjerenom aktivnom bolesti koja uključuje veći segment od 8 cm distalnog rektuma ili rektum i sigmoidni kolon (proktosigmoiditis) liječenje se počinje s klizmama 5-ASA uz čepiće 5-ASA dva puta dnevno. Simptomatsko poboljšanje i smanjenje krvarenja može se vidjeti već u roku od nekoliko dana, dok potpuno ozdravljenje obično zahtijeva četiri do šest tjedana terapije ili duže. Ukupno trajanje liječenja trebalo bi trajati šest do osam tjedana, nakon čega slijedi postupno smanjenje terapije do prekida.

Kod bolesnika koji ne toleriraju lokalne pripravke 5-ASA remisija se može pokušati postići kortikosteroidnim čepićima, u slučaju da ulcerozni proktitis uključuje 5 do 8 cm distalnog rektuma. Ako bolest zahvaća više od 8 cm rektuma ili sigmoidnog kolona, poželjno je koristiti kortikosteroidne čepiće u kombinaciji s kortikosteroidnim klizmama dva puta dnevno.¹²⁻¹⁵ Do pozitivnog odgovora obično dolazi unutar tri do četiri tjedna te se doza kortikosteroida postupno smanjuje.

Ukoliko bolesnici ne reagiraju na lokalne pripravke 5-ASA u razdoblju od četiri do šest tjedana, u terapiju valja uvesti lokalne kortikosteroidne pripravke jer kombinirana terapija ima bolju stopu kliničkog, histološkog i endoskopskog poboljšanja nakon četiri tjedna od monoterapije.^{15,16} Ako niti nakon uvođenja lokalne politerapije nema adekvatnog odgovora, u terapiju se uvodi kombinacija oralnih i lokalnih pripravaka 5-ASA.^{17,18}

Bolesnici koji nisu voljni koristiti ili ne toleriraju niti jednu vrstu lokalne terapije liječenje treba provesti oralnim pripravcima 5-ASA. Oralna terapija učinkovita je u indukciji remisije kod bolesnika s proktitisom i proktosigmoiditisom, no stopa odgovora na terapiju nešto je niža nego kod liječenja lokalnim pripravcima.¹⁷ Kod bolesnika s blagim oblikom bolesti liječenje oralnim lijekovima 5-ASA treba započeti s nižom dozom i povećavati do maksimalne dozvoljene doze dok se simptomi bolesti ne povuku. Bolesnici s umjerenim oblikom UK-a vjerojatno će zahtijevati veće doze oralnih lijekova 5-ASA u terapiji.^{19,20}

Bolesnici kod kojih nije postignut odgovor na terapiju kombinacijom oralnih 5-ASA i lokalnom primjenom 5-ASA ili kortikosteroida zahtijevaju liječenje oralnim kortikosteroidima.

Terapija održavanja ne preporučuje se kod bolesnika s prvom epizodom blagog ulceroznog proktitisa koji je odmah odgovorio na liječenje. Brojni takvi pacijenti još dugo vremena ostaju bez relapsa, a ako dođe do relapsa, odgovor na terapiju često je brz i potpun.

Terapija održavanja preporuča se kod bolesnika s ulceroznim proktitisom koji imaju više od jednog relapsa godišnje i kod svih bolesnika s proktosigmoiditisom. Prekid terapije održavanja kod tih bolesnika treba razmotriti samo ako su u remisiji dvije godine i nisu voljni uzimati lijekove.²¹

Za pacijente kojima je lokalnom terapijom inducirana remisija preporuča se održavanje remisije jednim čepićem 5-ASA kod bolesnika s proktitisom i klizmom 5-ASA uvečer kod bolesnika s proktosigmoiditisom.²²⁻²⁶ Kortikosteroidne klizme kao terapiju održavanja treba izbjegavati jer njihova učinkovitost nije utvrđena, a može doći do nuspojava povezanih s korištenjem kortikosteroida.²⁷

Pacijenti koji zahtijevaju oralne pripravke 5-ASA za postizanje remisije ili imaju više recidiva na terapiji održavanja lokalnim pripravcima trebaju nastaviti liječenje oralnim pripravcima 5-ASA za održavanje remisije (Tablica 1). Ukoliko kod tih bolesnika dolazi do čestih relapsa bolesti, potrebno je povećati dozu lijeka u terapiji održavanja.²⁸

Lijevostrani kolitis, prošireni kolitis i pankolitis

Lijevostrani kolitis ili distalni ulcerozni kolitis odnosi se na tip UK-a u kojem bolest zahvaća debelo crijevo sve do splenične fleksure. Kod proširenog kolitisa kolon je zahvaćen proksimalno od splenične fleksure, dok je cekum pošteđen, a kod pankolitisa zahvaćen je i cekum. Bolesnici s blagim ili umjereno aktivnim lijevostranim kolitisom i pankolitisom imaju će najviše koristi od kombinirane terapije s oralnim lijekovima 5-ASA, 5-ASA ili kortikosteroidnim čepićima i 5-ASA ili kortikosteroidnim klizmama.²⁹

Liječenje blagog do umjerenog lijevostranog kolitisa i pankolitisa

Liječenje blagog ili umjereno aktivnog lijevostranog kolitisa i pankolitisa započinje se kombinacijom oralnih i lokalnih pripravaka 5-ASA. Dokazano je kako je ovim načinom liječenja potrebno kraće vrijeme za uvođenje u remisiju, a stope uvođenja u remisiju visoke su.^{17, 29} Bolji terapijski učinak kombinirane terapije može se prepisati aditivnom efektu jer je učinkovitost 5-ASA ovisna o dozi.

Danas je na tržištu dostupno mnogo preparata 5-ASA, no svi su preparati mesalazina podjednako učinkava; valja jedino izdvojiti balsalazid koji se pokazao vjerojatno učinkovitijim u indukciji remisije.³⁰⁻³⁵

Oralni pripravci 5-ASA uvode se u najmanjoj dozi, a doza lijeka postepeno se povećava do prestanka simptoma, odnosno do maksimalne podnošljive doze.³⁶ Uz oralne pripravke 5-ASA u liječenje se uključuju i klizme 5-ASA te čepići 5-ASA dva puta dnevno. Iako čepići 5-ASA nemaju terapijsko djelovanje na proksimalne dijelove crijeva, smanjit će tenezme i urgentne nagone na stolicu.³⁷ Ovakav način liječenja pokazuje pozitivan učinak već nakon dva do četiri tjedna liječenja te je učinkovit kod 40 % do 80 % bolesnika.^{11, 38} Ukoliko tijekom 2 tjedna ne dođe do odgovora, lokalne pripravke 5-ASA valja zamijeniti kortikosteroidnim klizmama i čepićima dva puta dnevno.

Kod pacijenata s blagim i umjereno aktivnim lijevostranim kolitisom i pankolitisom, koji ne podnose ili koji imaju neadekvatan odgovor na kombinaciju oralnog 5-ASA i lokalnog 5-ASA ili kortikosteroidnog pripravka unutar dva do četiri tjedna, predlaže se liječenje multimatrix (MMX) budesonidom. Budesonid-MMX koristi tehnologiju polaganog otpuštanja lijeka te tako omogućuje dostupnost budesonida kroz cijelo debelo crijevo. Budesonid-MMX u dozi od 9 mg dnevno tijekom osam tjedana pokazao se izuzetno učinkovitim u indukciji endoskopske i kliničke remisije bolesti kod pacijenata s blagim do umjerenom aktivnim ulceroznim kolitisom, dok značajnije nuspojave povezane s uzimanjem kortikosteroida nisu zabilježene.³⁹⁻⁴¹

Kod bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju budesonidom-MMX započinje se s oralnom primjenom prednizolona koji je visoko efektivan u postizanju remisije, a rezultati se očituju nakon 10 do 14 dana korištenja.^{1, 39, 42, 43} Nakon što je pacijent bez simptoma dva do četiri tjedna, dozu kortikosteroida treba smanjivati 5 do 10 mg tjedno, dok se ne postigne dnevna doza od 20 mg, a potom se doza smanjuje za 2,5 mg svaki tjedan. Brža redukcija terapije povezana je s ranijim relapsom te pojavom adrenalne insuficijencije.²¹ Ukoliko se dnevna doza kortikosteroida ne može smanjiti na 10 mg dnevno tijekom 3 mjeseca bez pojave relapsa ili ako dođe do relapsa unutar 3 mjeseca od prestanka uzimanja kortikosteroida, smatra se kako pacijent ima UK ovisan o kortikosteroidima.¹⁹

Terapija održavanja preporuča se svim bolesnicima s lijevostranim kolitisom, proširenim kolitisom ili pankolitisom.²¹ Lijekovi 5-ASA učinkoviti su u održavanju remisije te bolesnici koji ih koriste imaju značajno niži rizik od relapsa bolesti.⁴⁴⁻⁵⁰ Nakon odgovarajućeg kliničkog odgovora te nakon što je remisija postignuta, obično tijekom šest do osam tjedana, nastavlja se održavanje remisije lijekovima 5-ASA.

Doza od 3 g/dan učinkovita je u održavanju remisije, dok manja dnevna doza može dovesti do ranijeg recidiva. Ukoliko dođe do egzacerbacije bolesti, dnevnu dozu lijeka valja povećati.²⁸ Kombinacija oralnih i lokalnih pripravaka 5-ASA bolja je od same oralne terapije u održavanju remisije.¹⁸ Učestalost korištenja klizmi i čepića 5-ASA može se postupno smanjivati s dva puta dnevno do jednom dnevno za dugoročnu terapiju održavanja. Bolesnici koji lokalnu terapiju održavanja uzimaju rjeđe od jednom dnevno imaju češće recidive. Kortikosteroidne klizme treba izbjegavati za održavanje remisije jer njihova učinkovitost nije utvrđena, a može doći do nuspojava povezanih s uzimanjem kortikosteroida.²⁷ Iako benefit terapije održavanja s budesonidom-MMX još nije dokazan, u kliničkom radu pokazao se učinkovitim. Oralne kortikosteroide, uključujući prednizolon, ne smije se koristiti za održavanje remisije jer njihova korist nije dokazana.^{39, 51}

Liječenje teške aktivne bolesti

Teški ulcerozni kolitis

Bolesnici s teškim oblikom UK-a liječe se kombinacijom oralnih kortikosteroida u kombinaciji s visokim dozama oralnih pripravaka 5-ASA (npr. mesalazin 4,8 g/dan). U terapiju se ponekad uključuju i lokalni pripravci 5-ASA i kortikosteroida, a ponekad se poseže i za antibioticima.

Oralni lijekovi 5-ASA pokazali su se korisnima u liječenju pacijenata s teškim kolitisom. Međutim, u rijetkim slučajevima neki lijekovi 5-ASA mogu uzrokovati egzacerbaciju kolitisa.⁵² Ako se recidiv UK-a podudara s nedavnim povećanjem doze ili uvođenjem oralnih lijekova 5-ASA, njihovo uzimanje valja odmah prekinuti. Klinička ispitivanja nisu pokazala korist lokalne terapije kod bolesnika s teškim oblikom UK-a. Međutim, lokalna terapija primijenjena dva puta dnevno smanjuje urgentne nagone na stolicu i tenezme.

Antikolinergici, antidijaroići, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) i opioidni lijekovi trebaju se izbjegavati kod bolesnika s teškim oblikom kolitisa zbog povećanog rizika nastanka toksičnog megakolona.

Nutritivna potpora potrebna je kod bolesnika koji su pothranjeni. U takvim slučajevima preferira se enteralna prehrana jer je povezana sa značajno manje komplikacija od parenteralne prehrane, a ne lišava kolon masnih kiselina kratkog lanca prijeko potrebnih za metabolizam i oporavak epitelnih stanica debelog crijeva.^{53, 54}

Bolesnike koji ostaju simptomatski usprkos navedenoj terapiji potrebno je nastaviti liječiti u bolničkim uvjetima. Bolničko liječenje uključuje replasman tekućine, korigiranje elektrolitskog disbalansa te intravensku primjenu kortikosteroida. Od intravenskih kortikosteroida koriste se prednizolon (30 mg iv. svakih 12 sati), metilprednizolon (16 do 20 mg iv. svakih osam sati) ili hidrokortizon (100 mg iv. svakih osam sati). Prednizolon ili metilprednizolon poželjniji su jer su povezani s manjom retencijom natrija i manjim gubitkom kalija.⁵⁵

Ukoliko ne dobijemo adekvatan klinički odgovor na liječenje kortikosteroidima te su bolesnici i dalje febrilni, kreće se s liječenjem antibioticima širokog spektra, obično intravenskom primjenom ciprofloksacina i metronidazola. Važno je napomenuti kako navedena antimikrobna terapija nema ulogu u liječenju bolesnika s teškim kolitisom bez znakova sustavne toksičnosti.^{56, 57} Bolesnici koji nemaju značajno kliničko poboljšanje na intravensku primjenu kortikosteroida unutar 7 do 10 dana smatraju se rezistentnim na kortikosteroide te treba započeti liječenje ciklosporinima ili anti-TNF terapijom.

U terapiju je poželjno uvesti i antikoagulantnu profilaksu heparinom zbog povećanog rizika od venske

tromboze i plućne embolije kod bolesnika s teškim UK-om.⁵⁸⁻⁶³

Ako postoji pozitivan odgovor na terapiju intravenskim kortikosteroidima, nakon 3 do 5 dana terapija se konvertira u ekvivalentne doze oralnih kortikosteroida. Doza oralnih kortikosteroida smanjuje se nakon što je bolesnik klinički stabilan tijekom dva do četiri tjedna za 5 do 10 mg tjedno do dnevne doze od 20 mg, te potom za 2,5 mg svakog tjedna.⁶⁴ Oralne lijekove 5-ASA treba nastaviti u istoj dozi kao terapiju održavanja, dok se lokalni 5-ASA i kortikosteroidni pripravci mogu postupno smanjivati tijekom dva do četiri mjeseca te potom ukinuti.

Ako se doza kortikosteroida ne može smanjiti na manje od 10 mg dnevno u roku od tri mjeseca ili ako dođe do recidiva unutar tri mjeseca nakon prestanka uzimanja kortikosteroida, smatra se kako pacijent ima UK ovisan o kortikosteroidima. Bolesnike s UK-om ovisnim o kortikosteroidima, one s više od 2 relapsa godišnje koji zahtijevaju liječenje kortikosteroidima (unatoč optimalnim dozama održavanja oralnih lijekova 5-ASA) te bolesnike koji ne podnose lijekove 5-ASA, treba liječiti 6-merkaptopurinom (6-MP), azatioprimom (AZA) ili anti-TNF terapijom za održavanje remisije.⁶⁵⁻⁷¹

Fulminantni ulcerozni kolitis

Fulminantni kolitis najteži je oblik ulceroznog kolitisa. Bolesnici se prezentiraju s više od 10 stolica dnevno, kontinuiranim krvarenjem, bolovima u trbuhu, nadimanjem te vrućicom i anoreksijom. Kod tih bolesnika postoji rizik nastanka toksičnog megakolona i perforacije crijeva. Način liječenja fulminantnog kolitisa isti je bez obzira na opseg zahvaćenosti kolona.⁶⁴

Bolesnike s fulminantnim oblikom UK-a treba hospitalizirati te u bolničkim uvjetima podvrgnuti praćenju vitalnih funkcija i reevaluaciji kliničkog statusa svakih 4 do 6 sati. Izrazito je bitno bilježiti broj, količinu i konzistenciju stolice te njene patološke primjese. Svakih 12 do 24 sata ponavljaju se laboratorijski nalazi koji uključuju kompletnu krvnu sliku, serumske elektrolite, serumski albumin, jetrene probe, sedimentaciju (SE) i C-reaktivni protein (CRP). Osim gastroenterologa, u praćenje bolesnika treba uključiti i abdominalnog kirurga.^{72, 73}

Bolesnicima s fulminantnim UK-om ne daje se ništa na usta, a ukoliko postoji distenzija crijeva (poprečno debelo crijevo promjera $\geq 5,5$ cm), postavlja se nazogastrična sonda u svrhu dekompresije GI trakta. U slučaju kliničkog pogoršanja potrebno je učiniti nativnu snimku abdomena kako bi se isključila dilatacija kolona ili toksični megakolon (promjer kolona ≥ 6 ili cekuma > 9 cm).

Ovi bolesnici zahtijevaju liječenje intravenskom primjenom kortikosteroida, prednizolona (30 mg iv. svakih 12 sati) ili metilprednizolona (16 do 20 mg iv. svakih osam sati).

Svim je bolesnicima u terapiju potrebno uvesti antibiotike širokog spektra (npr. ciprofloksacin 400 mg iv. svakih 12 sati i metronidazol 500 mg iv. svakih osam sati) te profilaksu tromboembolijskih incidenata heparinom.⁵⁸⁻⁶⁰

Pacijente s fulminantnim ulceroznim kolitisom kod kojih ne dolazi do poboljšanja trećeg dana intenzivnog liječenja treba tretirati kao bolesnike s UK-om refraktornim na kortikosteroide, odnosno valja započeti liječenje ciklosporinima i infliksimabom. Bolesnici s fulminantnim kolitisom koji ne odgovaraju na liječenje ciklosporinom ili infliksimabom u roku od četiri do sedam dana te koji razviju toksični megakolon ili ne reagiraju na terapiju u roku od 72 sata trebaju biti podvrgnuti operativnom zahvatu, kolektomiji.

Liječenje ulceroznog kolitisa ovisnog o steroidima i refraktornog na steroide

UK se smatra ovisnim o kortikosteroidima ukoliko se doza kortikosteroida ne može smanjiti na manje od 10 mg/dan tijekom 3 mjeseca od početka terapije ili ako unutar tri mjeseca od prestanka uzimanja kortikosteroida dolazi do relapsa bolesti. Kod pacijenata s UK-om ovisnim o kortikosteroidima važno je učiniti kliničku reevaluaciju bolesti, odnosno isključiti pozadinsku infekciju (citomegalovirus), druge bolesti i stanja (Crohnova bolest, sindrom iritabilnog crijeva, intolerancija laktoze) te nesuradljivost bolesnika. Bolesnike s UK-om ovisnim o kortikosteroidima treba započeti liječiti 6-merkaptopurinom ili azatioprinom. Kako ti lijekovi imaju spori nastup djelovanja, bolesnik istovremeno treba primati i kortikosteroidnu terapiju koja se nakon 3 mjeseca postepeno smanjuje i ukida. Nuspojave kortikosteroida mogu biti značajno smanjene upotrebom budesonida-MMX. Ukoliko bolesnik nije sklon korištenju kortikosteroida kao terapije premoštenja do početka djelovanja 6-MP ili AZA, u terapiju se uvodi ciklosporin, anti-TNF ili vedolizumab. Intravenska primjena ciklosporina ima ulogu u indukciji remisije, ali nije učinkovita niti sigurna za dugoročno korištenje, odnosno održavanje remisije.^{74, 75} Ciklosporin se koristi kao kratkoročni "most" prema terapiji lijekovima sa sporijim nastupom djelovanja, 6-MP i AZA. Anti-TNF lijekovi (infliksimab) i vedolizumab mogu se koristiti za indukciju remisije, ali i kao terapija održavanja. Kombinacija purinskih analoga i biološke terapije najefektivniji je način liječenja, a stopa nastanka antitijela na biološku terapiju najniža je.

Kod UK-a refraktornog na kortikosteroidnu terapiju ne dolazi do značajnog kliničkog odgovora na dozu 40-60 mg prednizolona tijekom 7-10 dana intravenske ili 30 dana oralne primjene. Kod takvih bolesnika valja također provesti kliničku reevaluaciju bolesti te isključiti pozadinsku infekciju, alternativne dijagnoze te neredovito uzimanje terapije. Ukoliko bolesnici ne odgovaraju na liječenje oralnim kortikosteroidima, valja odmah započeti njihovu intravensku primjenu. Ukoliko tijekom 3-7 dana nema odgovora, liječenje valja nastaviti ciklosporinom u dozi od 2 mg/kg na dan ili anti-TNF terapijom, a ukoliko se simptomi ne smiruju usprkos promjeni terapije, treba razmotriti kirurško liječenje.⁷⁶

Biološka terapija kod UK-a

Za liječenjem biološkom terapijom poseže se kod pankolitisa, UK refraktornog na liječenje kortikosteroidima ili imunomodulatorima, održavanju remisije postignute anti-TNF lijekovima, kroničnog refraktornog pouchitisa te ekstraintestinalnih komplikacija kao što su uveitis, pioderma gangrenozum te ankilozantni spondilitis. Prije uvođenja anti-TNF terapije kod UK-a refraktornog na kortikosteroide ili imunomodulatore valja isključiti druge uzroke simptoma kao što su CMV infekcija ili infekcija s *Clostridium difficile*.

Indukcija remisije infliksimabom provodi se u 3 navrata (0, nakon 2 tjedna i nakon 6 tjedana od prve doze), a terapijski se odgovor procjenjuje 10-12 tjedana nakon prve doze. Lijek se primjenjuje u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine putem intravenske infuzije tijekom 2 sata uz praćenje vitalnih znakova i kliničkog stanja pacijenta. Po postignutoj remisiji lijek se primjenjuje svakih 8 tjedana.⁷⁷

Indukcija remisije adalimumabom započinje s dozom od 160 mg lijeka aplicirano supkutano (4x40 mg s.c. isti dana ili 2x40 mg s.c. prvi te 2x40 mg s.c. drugi dan), a sljedeća doza primjenjuje se nakon 2 tjedna u dozi od 80 mg supkutano. Nakon toga nastavljaju se aplikacije lijeka u dozi od 40 mg supkutano svaka 2 tjedna.⁷⁷

U slučaju smanjenja ili gubitka terapijskog odgovora na jedan od ova dva lijeka može se povećati doza lijeka, smanjiti razmak između dvije aplikacije lijeka ili prijeći s jednog na drugi anti-TNF lijek, odnosno s infliksimaba na adalimumab i obratno.⁷⁷

Tablica 1 - Liječenje blagog do umjerenog oblika ulceroznog kolitisa

PROKTITIS I PROKTOSIGMOIDITIS**Indukcija remisije**

Supozitoriji 5 ASA	1 gram (1 supozitorij) jedan do dva puta dnevno
Klizme 5 ASA	4 grama (u 60 ml) / 1 gram (u 100 ml) jedan do dva puta dnevno
Kortikosteroidna klizma / pjena	100 mg (u 60 ml) / 2 grama jednom dnevno
Oralni pripravci 5 ASA / Granule	4 do 6 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze / 4 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze

Održavanje remisije

Supozitoriji 5 ASA	1 gram (1 supozitorij) jednom dnevno
Klizme 5 ASA	4 grama (u 60 ml) / 1 gram (u 100 ml) jednom dnevno
Oralni pripravci 5 ASA / Granule	2 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze / 2 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze

LIJEVOSTRANI KOLITIS, PROŠIRENI KOLITIS I PANKOLITIS**Indukcija remisije**

Supozitoriji 5 ASA	1 gram (1 supozitorij) jedan do dva puta dnevno
Klizme 5 ASA	4 grama (u 60 ml) / 1 gram (u 100 ml) jedan do dva puta dnevno
Oralni pripravci 5 ASA / Granule	4 do 6 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze / 4 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze
Budesonid-MMX	9 mg jednom dnevno u jutro
Prednisolon p.o.	40 do 60 mg jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze
Azatioprin (Imuran)	2,5 mg/kg/TT dnevno

Održavanje remisije

Supozitorij / klizme 5 ASA	1 gram (1 supozitorij) jednom dnevno / 4 grama (u 60 ml) ili 1 gram (u 100 ml) jednom dnevno
Oralni pripravci 5 ASA / Granule	2 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze / 2 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze
Azatioprin (Imuran)	2,5 mg/kg/TT dnevno

■ Indukcija remisije bolesti
 ■ Održavanje remisije bolesti

Tablica 2 - Liječenje teškog oblika ulceroznog kolitisa

PROKTITIS I PROKTOSIGMOIDITIS**Indukcija remisije**

Oralni pripravci 5 ASA / Granule	4 do 6 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze / 4 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze
Kortikosteroidi (iv.)	
Metilprednizolon	30 mg iv. svakih 12 sati
Prednizolon	16 - 20 mg iv. svakih 8 sati
Hidrokortizon	100 mg iv. svakih 8 sati
Antibiotici	
Ciprofloksacin	400 mg iv. svakih 12 sati
Metronidazol	500 mg iv. svakih 8 sati
Ciklosporini	
Anti-TNF – infliksimab	
Operativno liječenje	

Održavanje remisije

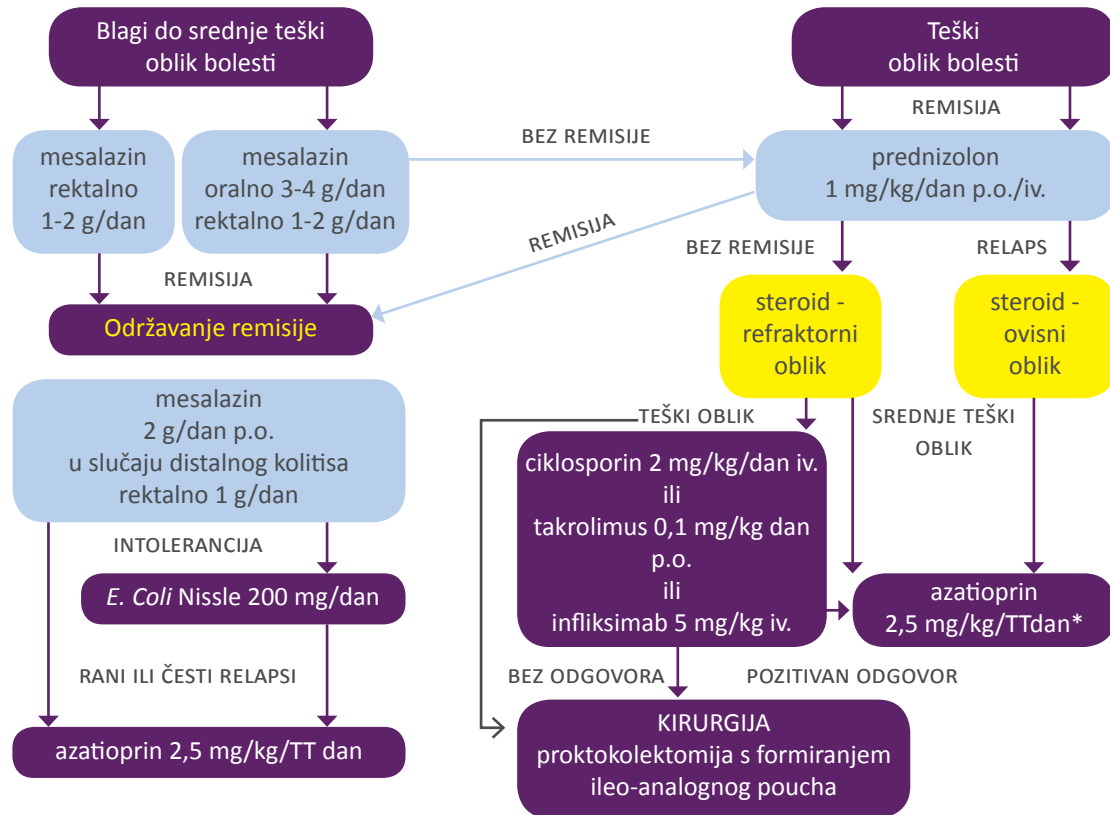
Oralni pripravci 5 ASA / Granule	2 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze / 2 grama jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze
----------------------------------	---

FULMINANTNI KOLITIS**Indukcija remisije**

Kortikosteroidi (iv.)	
Metilprednizolon	30 mg iv. svakih 12 sati
Prednizolon	16 - 20 mg iv. svakih 8 sati
Hidrokortizon	100 mg iv. svakih 8 sati

■ Indukcija remisije bolesti
 ■ Održavanje remisije bolesti

Indukcija remisije ulceroznog kolitisa



*za dugotrajno održavanje remisije

J.C. Hoffmann et al. *Z. Gastroenterol*, 2008; 46: 1094 - 1146.
 J.C. Hoffmann et al. *Z. Gastroenterol*, 2004; 42: 979 - 983.
 A.P. Dignass et al. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2010; 4: 28 - 62.
 S.P.L. Travis et al. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2008; 2: 24 - 62

LITERATURA

- Hanauer, S.B. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1996; 334:841.
- Biddle, W.L., Greenberger, N.J., Swan, J.T., et al. 5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1988; 94:1075.
- Campieri, M., Lanfranchi, G.A., Bazzocchi, G., et al. Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet*, 1981; 2:270.
- Campieri, M., de Franchis, R., Bianchi Porro, G., et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 1990; 25:663.
- Friedman, L.S., Richter, J.M., Kirkham, S.E., et al. 5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 1986; 81:412.
- Marshall, J.K., Irvine, E.J. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995; 9:293.
- Kam, L., Cohen, H., Dooley, C., et al. A comparison of mesalamine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91:1338.
- Kornbluth, A., Sachar, D.B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105:501.
- Chapman, N.J., Brown, M.L., Phillips, S.F., et al. Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc*, 1992; 67:245.
- Marshall, J.K., Irvine, E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 1997; 40:775.
- Cohen, R.D., Woseth, D.M., Thisted, R.A., Hanauer, S.B. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95:1263.
- Sutherland, L.R. Topical treatment of ulcerative colitis. *Med Clin North Am*, 1990; 74:119.
- Watkinson, G. Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium; a controlled trial employing restricted sequential analysis. *Br Med J*, 1958; 2:1077.
- Truelove, S.C., Hambling, M.H. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium; a report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J*, 1958; 2:1072.
- Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2011; 60:571.
- Mulder, C.J., Fockens, P., Meijer, J.W., et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996; 8:549.
- Safdi, M., DeMicco, M., Sninsky, C., et al. 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.
- D'Albasio, G., Pacini, F., Camarri, E., et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92:1143.
- Hanauer, S.B., Sandborn, W.J., Dallaire, C., et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol*, 2007; 21:827.
- Sandborn, W.J., Regula, J., Feagan, B.G., et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2009;

137:1934.

21. Carter, M.J., Lobo, A.J., Travis, S.P. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2004; 53 Suppl 5:V1.
22. D'Albasio, G., Paoluzi, P., Campieri, M., et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93:799.
23. Marteau, P., Crand, J., Foucault, M., Rambaud, J.C. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut*, 1998; 42:195.
24. Hanauer, S., Good, L.I., Goodman, M.W., et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95:1749.
25. Mantzaris, G.J., Hatzis, A., Petraki, K., et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum*, 1994; 37:58.
26. Marshall, J.K., Thabane, M., Steinhart, A.H., et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 11:CD004118.
27. Sutherland, L., Roth, D., Beck, P., et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; :CD000544.
28. Feagan, B.G., Macdonald, J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 10:CD000544.
29. Marteau, P., Probert, C.S., Lindgren, S., et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (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.
30. Kruis, W., Brandes, J.W., Schreiber, S., et al. Olsalazine versus mesalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998; 12:707.
31. D'Haens, G., Sandborn, W.J., Barrett, K., et al. Once-daily MMX[®] mesalamine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2012; 107:1064.
32. Kruis, W., Kiudelis, G., Rácz, I., et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*, 2009; 58:233.
33. Kruis, W., Bar-Meir, S., Feher, J., et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003; 1:36.
34. Marakhoussi, Y., Fixa, B., Holomán, J., et al. A double-blind dose-escalating trial comparing novel mesalazine pellets with mesalazine tablets in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21:133.
35. Rahimi, R., Nikfar, S., Rezaie, A., Abdollahi, M. Comparison of mesalazine and balsalazide in induction and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 2009; 54:712.
36. Lichtenstein, G.R., Ramsey, D., Rubin, D.T. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing--ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33:672.
37. D'Arienzo, A., Manguso, F., Castiglione, G.N., et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) enemas combined with oral 5-ASA (2.4 g) in the treatment of ulcerative colitis not responsive to oral 5-ASA alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1998; 30:254.
38. Sutherland, L., Macdonald, J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; CD000543.
39. Sandborn, W.J., Travis, S., Moro, L., et al. Once-daily budesonide MMX[®] extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*, 2012; 143:1218.

40. Travis, S.P., Danese, S., Kupcinkas, L., et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*, 2014; 63:433.
41. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*, 2017; 11:1-24.
42. Kornbluth, A., Sachar, D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92:204.
43. Meyers, S., Janowitz, H.D. Systemic corticosteroid therapy of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1985; 89:1189.
44. Stange, E.F., Travis, S.P., Vermeire, S., et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*, 2008; 2:1.
45. Gordon, G., Pruitt, R.E., Ringold, M., Sedghi, S., et al. Once daily 1.5 g granulated mesalamine is effective and safe in maintenance of remission in mild to moderate UC (abstract). *Am J Gastroenterol*, 2008; 103:1128.
46. Lichtenstein, G.R., Merchant, K., Shaw, A., et al. Once daily 1.5 granulated mesalamine effectively maintains remission in patients with ulcerative colitis who switch from different 5-ASA formulations (abstract). *Am J Gastroenterol*, 2008; 103(s1):s429.
47. Dignass, A.U., Bokemeyer, B., Adamek, H., et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7:762.
48. Kamm, M.A., Lichtenstein, G.R., Sandborn, W.J., et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*, 2008; 57:893.
49. Sandborn, W.J., Korzenik, J., Lashner, B., et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2010; 138:1286.
50. Ford, A.C., Achkar, J.P., Khan, K.J., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106:601.
51. Faubion, W.A., Jr., Loftus, E.V., Jr., Harmsen, W.S., et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 2001; 121:255.
52. Schwartz, A.G., Targan, S.R., Saxon, A., Weinstein, W.M. Sulfasalazine-induced exacerbation of ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 1982; 306:409.
53. González-Huix, F., Fernández-Bañares, F., Esteve-Comas, M., et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1993; 88:227.
54. Roediger, W.E. The starved colon--diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Dis Colon Rectum*, 1990; 33:858.
55. Turner, D., Walsh, C.M., Steinhart, A.H., Griffiths, A.M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5:103.
56. Chapman, R.W., Selby, W.S., Jewell, D.P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*, 1986; 27:1210.
57. Mantzaris, G.J., Hatzis, A., Kontogiannis, P., Triadaphyllou, G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1994; 89:43.
58. Carter, M.J., Lobo, A.J., Travis, S.P. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2004; 53 Suppl 5:V1.
59. Geerts, W.H., Bergqvist, D., Pineo, G.F., et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133:381S.
60. Irving, P.M., Pasi, K.J., Rampton, D.S. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroente-*

rol Hepatol, 2005; 3:617.

61. Kappelman, M.D., Horvath-Puho, E., Sandler, R.S., et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*, 2011; 60:937.
62. Miehsler, W., Reinisch, W., Valic, E., et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 2004; 53:542.
63. Nguyen, G.C., Sam, J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103:2272.
64. Kornbluth, A., Sachar, D.B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99:1371.
65. Adler, D.J., Korelitz, B.I. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85:717.
66. Cohen, R.D., Hanauer, S.B. Immunomodulatory agents and other medical therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 1995; 11:321.
67. George, J., Present, D.H., Pou, R., et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91:1711.
68. Kirk, A.P., Lennard-Jones, J.E. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982; 284:1291.
69. Sandborn, W.J. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91:423.
70. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380:1606.
71. Timmer, A., McDonald, J.W., Tsoulis, D.J., Macdonald, J.K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 9:CD000478.
72. Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2011; 60:571.
73. Murthy, S.K., Steinhart, A.H., Tinmouth, J., et al. Impact of gastroenterologist care on health outcomes of hospitalised ulcerative colitis patients. *Gut*, 2012; 61:1410.
74. Moskovitz, D.N., van Assche, G., Maenhout, B., et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4:760.
75. Cohen, R.D. How should we treat severe acute steroid-refractory ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15:150.
76. Cohen, R.D., Stein, A.C. Approach to adults with steroid-refractory and steroid-dependent ulcerative colitis. In: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 25, 2016.)*
77. Vucelić, B., Cuković-Cavka, S., Banić, M., et al. Croatian consensus on the treatment of inflammatory bowel diseases with biologic therapy. *Acta Med Croatica*, 2013 Apr;67(2):75-87.

TERAPIJSKI PRISTUP CROHNOVOJ BOLESTI

Saša Gulić

Crohnova bolest (CB) upalna je bolest nepoznate etiologije koja može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta. Transmuralna upalna priroda CB-a zajedno s varijabilnom distribucijom zahvaćenosti probavnog trakta dovodi do različitog spektra kliničkih prezentacija od kojih se svaka treba zasebno promatrati radi odluke o pravilnom terapijskom pristupu.

Ciljevi liječenja upalnih bolesti crijeva:

- Popraviti i održati dobro opće stanje (kvaliteta života)
- Liječiti akutnu bolest (ukloniti simptome i umanjiti nuspojave, umanjiti upalu sluznice)
- Održati remisiju bez kortikosteroidne terapije
- Prevenirati hospitalne i kirurške komplikacije
- Održati dobar nutritivni status.

Brojni terapijski pristupi koriste se u liječenju CB-a. Izbor terapije varira ovisno o anatomskoj lokaciji bolesti, stupnju upale te cilju same terapije (tj. indukciji ili održavanju remisije). Lijekovi koji se uobičajeno koriste u liječenju CB-a uključuju:

- oralne 5-aminosalicilate (npr. sulfasalazin, mesalazin)
- uobičajene kortikosteroide (npr. prednizon)
- nesistemske kortikosteroide (npr. budesonid)
- antibiotike (npr. ciprofloksacin, metronidazol)
- imunomodulatore (npr. azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat)
- biološku terapiju (anti-TNF lijekovi, npr. infliksimab, adalimumab).

“Step-up” vs. “top-down” terapija

Postoje dva općenita pristupa u liječenju blagog do umjerenog oblika CB-a. Step-up terapija obično počinje s lijekovima koji su (uglavnom) slabije potentni i s manje nuspojava. Ukoliko je ta terapija neučinkovita, koriste se potentniji lijekovi (potencijalno i više toksični). Top-down terapija počinje s potentnijom terapijom (kao što je biološka terapija ili terapija imunomodulatorima) u ranom tijeku bolesti prije nego što bolesnici postanu ovisni o kortikosteroidima, a ponekad i prije nego što su liječeni kortikosteroidima.

Težina bolesti

Dva najčešće korištena sustava (indeksa) za procjenu aktivnosti bolesti su *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI, Tablica 1) i Harvey-Bradshaw Indeks (HBI).¹ HBI je pojednostavljeni i pogodniji za rutinsku primjenu, derivat CDAI-ja i dobro korelira s CDAI-jem. CDAI je kompleksni indeks aktivnosti i relativno ga je teško izračunavati u dnevnoj praksi, a zbrojem od 0 do približno 600 bodova pokušava se odrediti stupanj aktivnosti bolesti.

Tablica 1 - CDAI

	Faktor težine
Broj tekućih ili mekanih stolica svaki dan tijekom 7 dana	x2
Bol u trbuhu (ukupni zbroj tijekom 7 dana, 0=bez bolova, 1-2=blaži bolovi, 3=jaki bolovi)	x5
Opće stanje, subjektivna procjena od 0 (dobro stanje) do 4 (izrazito loše stanje) svaki dan tijekom 7 dana	x7
-prisutnost komplikacija -artritis ili artralgijska -iritis ili uveitis -Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, aftozni stomatitis -analna fisura, fistula ili perirektalni apsces -druge crijevne fistule -febrilitet (> 37,8 °C tijekom 7 dana)	x20
Uzimanje opijata zbog proljeva (0=ne, 1=da)	x30
Prisutnost abdominalne rezistencije (0 ako nema, 2 pri sumnji, 5 siguran nalaz)	x10
Odstupanje vrijednosti hematokrita 47 % za muškarce i 42 % za žene	x6
Postotak odstupanja od standardne težine	x1

Pojmovi

CDAI <150 – Asimptomatska remisija - bolesnici koji su asimptomatski, bilo spontano ili nakon medikamentoznog ili kirurškog liječenja.

CDAI 150-220 – Blag do umjereno težak CB - ambulanti bolesnici koji dobro toleriraju dijetu bez dehidracije, znakova toksičnosti, intestinalne opstrukcije ili gubitka na masi >10 %.

CDAI 220-450 – Umjereni do teški oblik CB-a - bolesnici kod kojih je neuspješno provedeno liječenje blage do umjerene bolesti ili bolesnici s izraženim simptomima, kao što su vrućica, gubitak tjelesne mase, bolovi u abdomenu s mučninom ili povraćanjem ili anemijom.

CDAI >450 – Teška fulminantna bolest - bolesnici s perzistirajućim simptomima usprkos primjeni konvencionalnih kortikosteroida ili bioloških lijekova i kod kojih je prisutna vrućica, perzistentno povraćanje

nje, intestinalna opstrukcija, znakovi peritonitisa, kaheksija ili apsces.

Dobar klinički odgovor - dobar odgovor na liječenje trebao bi biti definiran indeksom CDA ≥ 100 bodova.²

Relaps - pojam relapsa koristi se za definiranje pogoršanja simptoma kod bolesnika s utvrđenim CB-om koji je u kliničkoj remisiji, bilo spontano ili nakon liječenja. Relaps potvrđujemo laboratorijskim parametrima, „imaging“ metodama ili endoskopski. Za potrebe kliničkih ispitivanja predložen je CDAI > 150 s povećanjem od više od 70 bodova.^{2,3}

Rani relaps - proizvoljan, ali klinički relevantan period < 3 mjeseca nakon postizanja remisije uz prethodnu terapiju definira rani relaps.

Steroid-refraktorna bolest - bolesnici koji imaju aktivnu bolest unatoč dozi prednizolona do 1 mg/kg/dan u razdoblju od 4 tjedna.

Steroid-ovisna bolest - bolesnici koji:

- 1) ne mogu smanjiti kortikosteroide ispod ekvivalentne doze prednizolona 10 mg/dan (ili budesonida ispod 3 mg/dan) unutar 3 mjeseca od početka steroidne terapije, bez rekurentne aktivne bolesti, ili
- 2) imaju recidiv unutar 3 mjeseca od prestanka kortikosteroidne terapije.

Lokalizirana bolest - intestinalni CB koja zahvaća < 30 cm duljine crijeva. To se obično odnosi na ileocekalno područje (< 30 cm ileuma \pm desni kolon).

Ekstenzivna (proširena) bolest - intestinalni CB koja zahvaća > 100 cm duljine crijeva, bez obzira na lokalizaciju, a odnosi se na zbroj duljine upale diskontinuiranih segmenata.

Liječenje blagog oblika lokalizirane Crohnove bolesti

Za većinu bolesnika s blagim do umjereno teškim oblikom Crohnove bolesti dovoljno je ambulantno liječenje s peroralnim lijekovima.

Oralne lezije – Aftozne lezije (granulomi, heilitis, granulomatozni sijaloadenitis) česte su manifestacije CB-a. Takve lezije mogu dominirati kliničkom slikom i uzrokovati bol koja otežava žvakanje hrane, što značajno narušava kvalitetu života takvih bolesnika. Lezije se pojavljuju najčešće kod već prisutne intestinalne bolesti i odgovaraju na liječenje osnovne bolesti, a za olakšanje lokalnih simptoma mogu se koristiti topički preparati, poput triamkinolon acetona.

Ezofagealna i gastroduodenalna Crohnova bolest - Manje od 5 % bolesnika s CB-om imaju gastroduodenalnu bolest, najčešće su zahvaćeni distalni antrum želuca i dvanaesnik. Klinička se slika često može zamijeniti s onom peptičke bolesti, a simptomi su bol u području epigastrija, mučnina i postprandijalno povraćanje. Liječenje inhibitorima protonske pumpe, blokatorima H₂ receptora ili sukralfatom može dovesti do djelomičnog ili potpunog povlačenja simptoma.

Blaga bolest jednaka ili gastroduodenuma može se liječiti samo inhibitorima protonske pumpe. Teža ili refraktorna bolest zahtijeva dodatak sistemskih kortikosteroida ili anti-TNF lijekova. Dilatacija ili kirurški zahvati rezervirani su za simptomatske strikture.

Ileitis i kolitis - Ileum je područje tankog crijeva najčešće zahvaćeno Crohnovom bolešću. Bolesnici s ak-

tivnim ileitisom obično se prezentiraju s proljevastim stolicama, abdominalnim bolovima, mogu gubiti na tjelesnoj težini (što je najčešće povezano sa smanjenim unosom hrane), subfebrilitetom i anemijom. Bolesnici s aktivnim ileokolitisom ili CB-om ograničenim na debelo crijevo mogu imati bolove u trbuhu, proljevaste stolice s ili bez primjesa krvi te vrućicu i gubitak mase.

Budesonid u dozi od 9 mg dnevno preporučena je terapija za indukciju remisije u blago aktivnom obliku lokalizirane ileocekalne Crohnove bolesti jer je bolja od placeba i mesalazina.⁴ Budesonid se preferira u odnosu na prednizolon za blagi oblik bolesti jer je povezan s manjim brojem nuspojava. Međutim, budesonid je znatno manje učinkovit od konvencionalnih steroida za indukciju remisije, osobito kod bolesnika s teškom bolesti.⁵⁻⁹

Iako se stručnjaci generalno ne slažu o učinkovitosti lijekova 5-ASA u liječenje ovog oblika bolesti, mezalazin u dozi 4 g/dan pokazao je vrlo marginalnu korist u detaljnoj meta analizi.¹⁰

Sistemske antibiotici (metronidazol, ciprofloksacin), s ili bez mesalazina, ne preporučuju se zbog čestih nuspojava, a učinkovitost nije dokazana u luminalnom obliku CB-a.¹¹

Liječenje umjereno aktivne lokalizirane Crohnove bolesti

Umjereno aktivna lokalizirana ileocekalna CB liječi se budesonidom ili sistemskim kortikosteroidima. Za umjereno aktivnu CB bilo budesonid ili prednizolon odgovarajuća su početna indukcijska terapija. Prednizolon je vrlo učinkovit, ali češće izaziva nuspojave od budesonida.⁴ Na početnu dozu prednizolona od 40 do 60 mg/dan, 60 % do 80 % bolesnika pozitivno odgovori unutar 10-14 dana. Od tog trenutka doza se postupno snižava po 5 mg tjedno do potpunog ukidanja, što je i konačni cilj. Kortikosteroide ne smijemo koristiti dugoročno zbog značajnih nuspojava. Učinkovit je pristup smanjenju steroidne terapije rano uvođenje anti-TNF agenata. Terapiju baziranu na anti-TNF agentima treba koristiti kao alternativu za bolesnike s objektivnim dokazima aktivne bolesti, koji su prethodno bili steroid refraktorni, ovisni ili intolerantni.

Izbor bolesnika pogodnih za biološku terapiju ovisi o kliničkim karakteristikama bolesnika, prethodnom odgovoru na drugu medikamentoznu terapiju, fenotipu i komorbiditetima. Za neke bolesnike koji imaju recidivirajuću bolest prikladan može biti ponovni početak liječenjem kortikosteroidima uz imunomodulatore.

Liječenje teškog oblika Crohnove bolesti

Hospitalizacija je potrebna za bolesnike s teškim ili fulminantnim oblikom bolesti. Također, i za intravenusku primjenu kortikosteroida općenito je potrebna hospitalizacija, kao i za bolesnike koji nisu reagirali na ambulantno primijenjenu terapiju.

Terapija za bolesnike s teškim ili fulminantnim oblikom bolesti treba se sastojati od „crijevnog mirovanja“, parenteralne prehrane i intravenske primjene kortikosteroida. Ukoliko je prisutna palpabilna abdominalna masa, indicirana je i primjena antibiotika širokog spektra. Bolesnici koji nisu adekvatno odgovorili na steroidnu terapiju zahtijevaju biološku terapiju.

Teški oblik lokaliziranog CB-a u početku treba liječiti sistemskim kortikosteroidima. Za one bolesnike koji su u relapsu anti-TNF bazirana strategija prikladna je. Kod bolesnika koji ne reagiraju na steroide i/ili anti-TNF vedolizumab prikladna je alternativa. Kirurški je tretman također razumna alternativa za

bolesnike koji su refraktorni na konvencionalno medikamentozno liječenje.

Početno liječenje teškog oblika CB-a uključuje prednizolon ili intravenski hidrokortizon. Značajna promjena u terapijskom pristupu u posljednjih 10 godina spoznaja je da bi se uz korištenje kliničkih kriterija pri dijagnozi mogao predvidjeti daljnji tijek bolesti. To je, pak, imalo utjecaja na uvođenje anti-TNF i imunomodulatorne terapije kod bolesnika s lošom prognozom.

Crohnova bolest koja zahvaća debelo crijevo

Aktivni CB kolona liječi se sistemskim kortikosteroidima. Za one bolesnike koji su u relapsu anti-TNF bazirana strategija također je odgovarajuća opcija. Kod bolesnika koji ne reagiraju na steroide i/ili anti-TNF vedolizumab prikladna je alternativa.

Sistemske kortikosteroidi, kao što su prednizolon ili ekvivalenti, učinkoviti su u liječenju ovog oblika bolesti,^{12,13} dok budesonid nema ulogu u liječenju, osim ako se u prvom redu ne utječe na proksimalni kolon. Dakle, steroidi su prva linija terapije, uz imunomodulatore kao steroid štedecu terapiju za bolesnike u relapsu. Bolesnike nije prihvatljivo podvrgavati povratnim ciklusima kortikosteroidnog liječenja kada postoji učinkovita terapija postizanja i održavanja remisije s anti-TNF lijekovima ili vedolizumabom. Studije s vedolizumabom pokazale su njegovu učinkovitost u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim oblikom CB-a.^{14,15} Sigurnosni profil dosta je povoljan jer su ozbiljne infekcije, ozbiljne infuzijske reakcije ili maligne bolesti imale nisku učestalost, čak i nakon duljeg razdoblja liječenja.

Korištenje sulfasalazina u liječenju CB-a koji zahvaća debelo crijevo gotovo je opsolentno. Sulfasalazin u dozi 4 g dnevno bio je skromno učinkovit u liječenju aktivne bolesti kolona u starim ispitivanjima,^{12,13} ali se ne može preporučiti obzirom na visoku incidenciju nuspojava. Nema dokaza da je mezalazin učinkovit u liječenju aktivne bolesti kolona kod CB-a, ali mišljenja i dalje variraju oko vrijednosti topičkog oblika mesalazina kao dodatne terapije kod lijevostranog kolitisa, ili osobito proktitisa.

Ekstenzivna bolest tankog crijeva

Ekstenzivnu bolest tankog crijeva kod CB-a u početku treba liječiti sistemskim kortikosteroidima, ali bi i rana anti-TNF terapija također trebala biti razmotrena. Kod bolesnika s teškim oblikom bolesti i relapsima anti-TNF terapija prikladan je odabir.

Upalno opterećenje i razina malapsorpcije je, naravno, veća u ekstenzivnom (> 100 cm) nego u lokaliziranom obliku bolesti, što često rezultira malapsorpcijom. Nutritivnu potporu treba dati kao dodatak ostaloj medikamentoznoj terapiji, a može se smatrati i primarnom terapijom ako je bolest blaga.^{16,17}

Liječenje nakon medikamentozno postignute remisije bolesti

Opće preporuke

Obzirom na štetne učinke pušenja na tijek CB-a, kod svih bolesnika koji su pušači treba inzistirati na prestanku pušenja cigareta. Podaci iz opservacijskih studija pokazuju da pušenje povećava potrebu za steroidima, imunosupresivnim lijekovima i operacijama. S druge strane, prestanak pušenja može poboljšati tijek bolesti.¹⁸⁻²⁰

Apsolutna potreba i izbor lijekova za prevenciju relapsa kod bolesnika s medikamentozno induciranom

remisijom ovisi o tri glavna faktora: tijeku bolesti (početna prezentacija, učestalost i ozbiljnost egzacerbacije), proširenosti bolesti (lokalizirana ili opsežna) te djelotvornosti i podnošljivosti ranije korištenih tretmana za indukciju remisije ili održavanja. Ostali faktori, kao što su prisutnost laboratorijskih, endoskopskih znakova upale i mogućnosti komplikacija, također treba uzeti u obzir. Osim toga, postoje i druga ograničenja (društvena, financijska,...) koja utječu na izbor liječenja. Konačno, bolesnike i same treba poticati da sudjeluju u procesu donošenja odluka.

Bolesnike u remisiji treba redovno klinički pratiti. Iako se često kontrolira i laboratorijski parametar CRP, nema konsenzusa za prilagođavanjem terapije ovisno o samom nalazu.

Prva prezentacija lokalizirane bolesti

Nakon inicijalne prezentacije i ukoliko je remisija postignuta kortikosteroidima, treba razmotriti nastavak terapije tiopurinima ili metotreksatom. Nema konzistentnih dokaza o učinkovitosti 5-ASA.

Uzimajući u obzir veliki rizik od recidiva i razvoja kortikosteroidne ovisnosti, a veći postotak uspješnosti kada je ranije uveden, azatioprin ima prednost ukoliko je remisija postignuta sistemskim kortikosteroidima. Merkaptopurin (1-1,5 mg/kg/dan) može se koristiti kod bolesnika koji imaju intoleranciju na azatioprin (osim u slučajevima pankreatitisa i citopenije).²¹

Relaps lokalizirane bolesti

U slučaju relapsa treba razmotriti povišenje doze terapije održavanja. Kirurški zahvat uvijek treba uzeti u obzir kao opciju kod lokalizirane bolesti. Ako dođe do recidiva, azatioprin može biti lijek izbora. Kortikosteroidi (uključujući budesonid) nisu učinkoviti za održavanje remisije, a dugoročno korištenje kortikosteroida povezano je s brojnim nuspojavama, naročito osteoporozom. Budesonid povećava vrijeme do recidiva, ali nije učinkovit u održavanju remisije za 1 godinu. Gubitak koštane mase manji je, ali ne i u potpunosti uklonjen.²²

Proširena bolest

Uzimajući u obzir rizike relapsa i višu stopu uspjeha kada je uveden ranije, azatioprin se preporuča kod bolesnika s proširenim oblikom Crohnove bolesti.²³⁻²⁸

Održavanje terapije nakon postizanja remisije s anti-TNF lijekovima

Ukoliko je remisija postignuta kombinacijom anti-TNF terapije i tiopurina, preporuča se održavanje istim režimom terapije. Tiopurini mogu biti opcija i kao monoterapija kod određenih bolesnika koji su postigli trajnu remisiju u kombiniranoj terapiji. Ako je remisija postignuta anti-TNF monoterapijom, održavanje anti-TNF monoterapije također je prikladno. Održavanje liječenja vedolizumabom prikladno je za bolesnike koji su postigli remisiju vedolizumabom.

Za bolesnike s dugotrajnom remisijom na tiopurinskoj terapiji održavanja prestanak liječenja može se razmotriti u odsustvu objektivnih znakova upale. Nema preporuka za trajanje liječenja metotreksatom. Prolongirano korištenje anti-TNF lijekova može se razmotriti ukoliko je potrebno.

Terapija tiopurinima povezana je s povećanim rizikom od limfoma, nemelanomskog karcinoma kože i cervikalnom displazijom. Anti-TNF sredstva povećavaju rizik od melanoma. Trenutno ne postoji dovoljno

no podataka koji pokazuju da sami anti-TNF lijekovi povećavaju rizik od nastanka limfoproliferativnih poremećaja i solidnih tumora. Nasuprot tome, njihova kombinacija s tiopurinima značajno povećava rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja. Međutim, apsolutne stope ovih zloćudnih bolesti i dalje su niske i rizik uvijek treba pažljivo usporediti i odvagati sa značajnim prednostima ovakvog oblika liječenja u razgovoru s bolesnicima.

Dugoročno praćenje bolesnika s CB-om koji su uzimali metotreksat nije pokazalo povećani rizik od teškog stupnja hepatotoksičnosti, kao što je opisano kod drugih bolesti.^{29, 30}

Razmatranje specifične terapije

Terapijski cilj je postizanje kliničke remisije za svakog bolesnika. Već i kod postavljanja dijagnoze treba razmišljati kako će se postići remisija nakon induksijske terapije.

Učinkovitost aminosalicilata

Ranija istraživanja pokazala su da su oralni aminosalicilati učinkoviti u liječenju aktivnog oblika CB-a koji zahvaća ileum, ileum i kolon ili samo kolon. Kao posljedica, mezalazin je postao popularan lijek s ograničenom toksičnošću za blagi oblik bolesti. Međutim, nekoliko sustavnih pregleda i meta analiza podataka iz kliničkih ispitivanja nisu pokazali klinički relevantno poboljšanje s terapijom aminosalicilatima u odnosu na placebo.¹⁰

Antibiotici

Antibiotici se koriste u liječenju septičkih komplikacija Crohnove bolesti. Najčešći su odabir metronidazol i ciprofloksacin. Primjena nosi nešto povećan rizik za razvoj infekcije *Cl. difficileom*. Ciprofloksacin se bolje podnosi, ali je uz njegovu primjenu moguć razvoj tendinitisa i ruptura Ahilove tetive, osobito uz paralelnu primjenu steroida.

Kortikosteroidi

Konvencionalni kortikosteroidi - oralni kortikosteroidi i dalje su glavni oblik liječenja bolesnika s blagom do umjerenom bolesti, ili za one koji se inicijalno prezentiraju s težim simptomima (ali koji nisu toliko izraženi da zahtijevaju hospitalizaciju i primjenu intravenskih kortikosteroida).³¹

Nesistemske kortikosteroidi – budesonid je lijek koji se može koristiti kao alternativa prednizolonu za indukciju remisije kod bolesnika s aktivnim ileitisom ili desnostranim Crohn kolitisom, osobito kod onih bolesnika s prethodnom netolerancijom na sistemske kortikosteroide. Kod budesonida sistemske su nuspojave izražene u puno manjoj mjeri u odnosu na konvencionalne kortikosteroide.

Preporuka je budesonid koristiti kao prvu liniju terapije kod bolesnika s blagom do umjereno aktivnom Crohnovom bolešću, dok se ne može koristiti za održavanje remisije.^{32, 33} Doza budesonida od 9 mg/dan učinkovita je u liječenju blagog do umjereno aktivnog ileitisa ili desnostranog Crohn kolitisa.³⁴ Liječenje traje 8-16 tjedana, nakon čega se doza postupno snižava za 3 mg tijekom 2-4 tjedna.

Azatioprin i 6-merkaptopurin – brojni bolesnici s refraktornim oblikom Crohnove bolesti liječe se azatioprinom ili njegovim aktivnim metabolitom 6-merkaptopurinom (6-MP). Pozitivan odgovor na liječenje

očekuje se kod 60 % do 70 % bolesnika kod kojih je zahvaćeno tanko i debelo crijevo. Liječenje se može započeti s bilo kojim od ova dva lijeka u dozi od 50 mg/dan. Ako je potrebno, doza 6-MP-a može se povećati do najviše 2 mg/kg na dan (iako se češće 1,5 mg/kg daje kao maksimalna doza) i doza azatioprina može se povećati na 2,5 mg/kg dnevno, pod uvjetom da nema znakova supresije koštane srži.

Odgovor na ove lijekove obično se može vidjeti unutar tri do šest mjeseci. Tijekom tog razdoblja bolesnici često zahtijevaju istodobnu kortikosteroidnu terapiju s postupnim smanjenjem doze steroida nakon jednog do dva mjeseca liječenja azatioprinom ili 6-MP-om. Bolesnici koji primaju ovakav oblik terapije zahtijevaju redovne kontrole zbog nuspojava i potencijalne toksičnosti. Predlaže se i mjerenje aktivnosti TPMT-a prije početka liječenja (lijek postaje aktivan metilacijom pomoću enzima tiopurinmetiltransferaze – TPMT). Osim supresije koštane srži, ovi lijekovi povezani su i s malignomima.

Metotreksat - metotreksat je alternativa za bolesnike koji ne podnose i ne reagiraju na azatioprin ili 6-MP, a može biti pogodan za bolesnike s artropatijom povezanom s azatioprinom. Lijek treba započeti intramuskularno u dozi od 25 mg tjedno, a odgovor treba promatrati u roku od tri mjeseca. Za bolesnike koji su na kortikosteroidnoj terapiji liječenje se nastavlja postupnim snižavanjem doze. Jednom kada je postignut odgovor na metotreksat, terapija se može prebaciti na oralnu, subkutanu ili intramuskularnu primjenu u dozi od 15 mg/tjedno.

Konkomitantna terapija s folnom kiselinom u dozi od 1 mg/dan može smanjiti štetne učinke metotrek-sata. Učestalost hepatotoksičnosti niska je.²⁹

Biološka terapija

Brojna kontrolirana istraživanja pokazala su efikasnost anti-TNF agensa u liječenju aktivnog CB-a. To su lijekovi sa snažnim protuupalnim učinkom.

Infliksimumab (*Remicade*) kimeričko je monoklonsko anti-TNF antitijelo koje ima snažan antiinflamatorni potencijal temeljen na apoptozi upalnih stanica. Koristi se za indukciju i održavanje kliničke remisije u srednje teškog do teškog luminalnog CB-a te u indukciji i održavanju remisije fistulirajućeg CB-a kod bolesnika koji su odgovorili na induksijsku terapiju.

Prije započinjanja biološke terapije bitno je isključiti postojanje apscesne kolekcije u trbuhu i/ili u maloj zdjelici. Vidljivi učinci na fistule nisu ovisni o dozi infliksimumaba. Terapija održavanja infliksimumabom može pomoći u rješavanju ekstraintestinalnih manifestacija CB-a, posebno artritisa i artralgija. Infliksimumab se koristi za liječenje bolesnika sa srednje teškim do teškim luminalnim oblikom CB-a koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju te kod bolesnika s fistulirajućom bolesti u dozi od 5 mg/kg na 0, 2 i 6 tjedana, a zatim 5 mg/kg svakih 8 tjedana. Lijek se primjenjuje u infuziji, u bolničkim uvjetima, tijekom dva sata. Tijekom davanja infuzije i dva sata iza infuzije prati se stanje bolesnika mjerenjem krvnog tlaka, pulsa i tjelesne temperature. Neki bolesnici, s dobrim početnim odgovorom na terapiju nakon čega je taj odgovor izostao, na kraju će zahtijevati dozu infliksimumaba od 10 mg/kg svaka 4 tjedna da bi ostali u remisiji.

Obzirom da se radi o kimeričkom protutijelu, a ista mogu potaknuti nastanak novih protutijela u organizmu bolesnika, preporuča se paralelno uz infliksimumab barem 6 mjeseci davati imunosupresive (azatioprin ili metotreksat).

U zadnje vrijeme ipak se razmišlja o infliksimumabu kao monoterapiji kod djece i mladih ljudi zbog poveća-

nog rizika za razvoj malignih bolesti limfnih čvorova.

Infliksimumab se preporuča za bolesnike sa srednje teškim do teškim oblikom CB-a koji je tvrdokoran na konvencionalni tretman (Grade 1B).

Preporuča se dugoročno održavanje remisije kod bolesnika koji reagiraju na početno liječenje, svakih 4-8 tjednih intervala s 5 mg/kg ili 10 mg/kg, ovisno o tome kojom brzinom dolazi do relapsa simptoma Crohnove bolesti (Grade 1B). Infliksimumab se ne smije koristiti kao prva linija terapije dok se ne provedu odgovarajuća klinička ispitivanja. Opisane su brojne nuspojave nakon liječenja infliksimumabom i zato bolesnici moraju biti upoznati s rizicima i odgovarajućim mjerama za sprečavanje komplikacija.

Adalimumab (*Humira*) monoklonsko je protutijelo na TNF-alfa ljudskog podrijetla. Adalimumab je učinkovit u postizanju i održavanju remisije srednje teškog do teškog oblika CB-a. Uporaba adalimumaba indicirana je i kod bolesnika koji su izgubili učinak na infliksimumab. Adalimumab smanjuje i apsolutni i relativni rizik broja hospitalizacija i kirurških zahvata kod bolesnika koji su na terapiji održavanja lijekom. Recentne studije pokazuju i mukozno cijeljenje kod bolesnika na terapiji adalimumabom te učinkovitost u cijeljenju fistula u CB-u. Razlikuje se od infliksimumaba jer je isključivo humanog podrijetla, pa samim tim ne zahtijeva paralelnu primjenu imunosupresiva (azatioprin ili metotreksat) i drugo; primjenjuje se u obliku supkutanih injekcija. Preporučena je indukcijska doza adalimumaba kod odraslih bolesnika s teškim CB-om 80 mg u nultom tjednu, praćeno s 40 mg u drugom tjednu. U slučaju potrebe za bržim odgovorom na terapiju može se započeti sa 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu uz napomenu da je rizik razvoja nuspojava veći prilikom indukcije većom dozom.

Nakon indukcije preporučena doza je 40 mg supkutanom injekcijom svaki drugi tjedan. Ukoliko je bolesnik prestao uzimati adalimumab, a znakovi i simptomi bolesti opet su se pojavili, adalimumab se može opet primijeniti. Tijekom terapije održavanja doza kortikosteroida može se smanjiti u skladu s kliničkim smjernicama. Adalimumab ne zahtijeva bolničku primjenu, već je moguća i ambulantna primjena.

Izbor terapije održavanja remisije ovisi o nekoliko čimbenika: tijeku bolesti (inicijalna prezentacija, učestalost i težina relapsa), ekstenziji bolesti i djelotvornosti lijekova korištenih za indukciju remisije i održavanju remisije. U obzir treba uzeti prisutnost bioloških i endoskopskih znakova upale te potencijala za razvoj komplikacija. Prva terapija izbora do sada su bili imunomodulatori, prije svega azatioprin, no prospektivne su studije uz ovu terapiju pokazale veliki broj relapsa bolesti. U slučaju relapsa bolesti kod bolesnika koji su na terapiji održavanja imunomodulatorom potrebno je uvesti anti-TNF terapiju. Ako je remisija postignuta anti-TNF lijekom, potrebno je istim nastaviti terapiju održavanja remisije.³⁵

Kontinuirana rezistencija bolesti

Postoje dva pristupa za bolesnike s aktivnom bolešću unatoč terapiji lijekovima 5-ASA, antibioticima, imunomodulatorima i/ili biološkim lijekovima: kronična niska kortikosteroidna terapija ili potpuna parenteralna prehrana.

Neki bolesnici mogu postići stupanj remisije samo s niskom dozom prednizolona. Takvi bolesnici trebaju se održavati na najnižoj dozi koja rezultira smanjenjem simptoma. Ovaj pristup treba uzeti u obzir samo kod bolesnika kod kojih nije uspjelo liječenje i imunomodulatornom i biološkom terapijom jer nije dokazano da terapija održavanja kortikosteroidima smanjuje stopu recidiva, a povezana je s brojnim nuspojavama.³⁶

Alternativa za steroid-refraktorne bolesnike s CB-om potpuna je parenteralna prehrana ili enteralna prehrana s elementalnom ili polimeričnom dijetom.³⁷ Dugoročno potpuna parenteralna prehrana nosi rizik razvoja sepse i tromboflebitisa. Ipak, ovakav nutritivni pristup treba uzeti u obzir kod refraktornih bolesnika, a može biti i životno spašavajući kod onih bolesnika sa sindromom kratkog crijeva.

Medikamentozno liječenje komplikacija Crohnove bolesti

Fistule – Transmuralna upalna priroda CB-a predispozicija je za nastanak fistula. Lijekovi s najbolje utvrđenim ulogama za liječenje aktivnog fistulizirajućeg oblika CB-a su infliksimumab, azatioprin i 6-MP. Steroidi i sulfasalazin nisu uspješni u induciranju zatvaranja fistula.³⁸ Za većinu bolesnika s fistulama, posebno onih s aktivnim pražnjenjem fistula ili enteroeteričnih fistula, predlaže se infliksimumab 5 mg/kg u tjednima 0, 2 i 6. Kombinirana terapija azatioprinom ima bolju učinkovitost od monoterapije.

Lokalizirani peritonitis – Bolesnici kod kojih je bolešću zahvaćeno tanko crijevo često imaju vrućice, zimice, bolove u donjem desnom kvadrantu uz leukocitozu. Takvi su bolesnici često pretrpjeli mikroperforaciju s lokaliziranim peritonitisom. MSCT abdomena može pomoći u takvim slučajevima razlučiti diferencijalne dijagnoze. Liječenje lokaliziranog peritonitisa uključuje „crijevni odmor“ i primjenu antibiotika širokog spektra. Odgovor na liječenja obično se vidi unutar tri do četiri dana, a intravenska antibiotska terapija nastavlja se tijekom 7 do 10 dana. Naknadno treba uzeti u obzir dva do četiri tjedna oralne terapije ciprofloksacinom i metronidazolom tijekom ambulantne oralne terapije.

Apsces – Liječenje bolesnika s apscesom ovisi o kliničkoj slici, prethodnim operacijama tankog ili debelog crijeva te karakteristikama apscesa. Kao općenito pravilo predložena su tri pristupa: antibiotsko liječenje (uz eventualno kortikosteroide), perkutana drenaža i kirurška resekcija zahvaćenog crijevnog segmenta.

Opstrukcija tankog crijeva – Česta je kod bolesnika s dugogodišnjim CB-om. Može biti rezultat strikture, što dovodi do mehaničke opstrukcije, stenotičnog područja sa superponiranom upalom i spazmom ili stenotičnog područja u kojem se impaktirala neprobavljena hrana ili enterolit, te kod bolesnika s crijevnim priraslicama u sklopu ranijih operacija.

Zahvaćeni bolesnici najčešće imaju djelomičnu opstrukciju. Konzervativna terapija uz primjenu intravenske hidratacije, postavljanje nazogastrične sonde i parenteralne prehrane često je uspješna s odgovorom unutar 24 do 48 sati.³⁹ Treba razmotriti primjenu intravenskih kortikosteroida kod bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na konzervativnu terapiju. Operativni zahvat rezerviran je za one bolesnike kod kojih imamo dokaz o razvoju crijevne ishemije.

LITERATURA

1. Harvey, R.F., Bradshaw, J.M. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1980; 1:514.
2. Peyrin-Biroulet, L., Panes, J., Sandborn, W.J., et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016;14:348-354 e17.
3. Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Hanauer, S.B., et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002;122:512-30.
4. Seow, C.H., Benchimol, E.I., Griffiths, A.M., Otley, A.R., Steinhart, A.H. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;3:CD000296
5. Greenberg, G.R., Feagan, B.G., Martin, F., et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med*, 1994;331:836-41.
6. Rutgeerts, P., Lofberg, R., Malchow, H., et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1994;331:842-5.
7. Gross, V., Andus, T., Caesar, I., et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996;8:905-9.
8. Campieri, M., Ferguson, A., Doe, W., et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut*, 1997;41:209-14.
9. Bar-Meir, S., Chowers, Y., Lavy, A., et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology*, 1998;115:835-40.
10. Hanauer, S.B., Stromberg, U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004;2:379-88.
11. Khan, K.J., Ullman, T.A., Ford, A.C., et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011;106:661-73.
12. Summers, R.W., Switz, D.M., Sessions, J.T., Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979;77:847-69.
13. Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J.W., et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984;86:249-66.
14. Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Rutgeerts, P., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013;369:711-21.
15. Sands, B.E., Feagan, B.G., Rutgeerts, P., et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 2014;147:618-627 e3.
16. Wall, C.L., Day, A.S., Geary, R.B. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol*, 2013;19:7652-60.
17. Zachos, M., Tondeur, M., Griffiths, A.M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;CD000542.
18. Johnson, G.J., Cosnes, J., Mansfield, J.C. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003;15: 401-408.
19. Cosnes, J., Carbonnel, F., Beaugerie, L., Le Quintrec, Y., Gendre, J.P. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1996;110:424-431.
20. Breuer-Katschinski, B.D., Hollander, N., Goebell, H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996; 8:225-228.
21. Nagy, F., Molnar, T., Szepes, Z., et al. Efficacy of 6-mercaptopurine treatment after azathioprine hypersensitivity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2008;14:4342-4346.
22. Schoon, E.J., Bollani, S., Mills, P.R., et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005;3:110-112.
23. Lémann, M., Mary, J.Y., Colombel, J-F., et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, 2005;128:1812-1818.
24. Willoughby, J.M., Beckett, J., Kumar, P.J., Dawson, A.M., et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet*, 1971;11:944-947.
25. Rosenberg, J.L., Levin, B., Wall, A.J., Kirsner, J.B. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis*, 1975;20:721-726.
26. O'Donoghue, D.P., Dawson, A.M., Powell-Tuck, J., Bown, R.L., Lennard-Jones, J.E. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet*, 1978;11:955-997.
27. Markowitz, J., Grancher, K., Kohn, N., et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000;119:895-902.
28. Pearson, D.C., May, G.R., Fick, G.R., Sutherland, L.R. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;(2):CD000067.
29. Te, H.S., Schiano, T.D., Kuan, S.F., et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2000;95:3150-6.
30. Gonzalez-Lama, Y., Taxonera, C., Lopez-Sanroman, A., et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012;24:1086-91.
31. Summers, R.W., Switz, D.M., Sessions, J.T., Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979;77:847.
32. Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2011;60:571.
33. Hanauer, S.B., Sandborn, W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96:635.
34. Ford, A.C., Bernstein, C.N., Khan, K.J., et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106:590.
35. Vucelić, B., Čuković-Čavka, S., Banić, M., Bilić, M., Borzan, V., Duvnjak, M., Katičić, M., Kolaček, S., Krznarić, Ž., Kujundžić, M., Marušić, M., Mihaljević, S., Sinčić Mijandrušić, B., Peršić, M., Šimunić, M., Škurla, B., Štimac, D., Tonkić, A., Troškot, B. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Med Croatica*, 2013;67:75-87.
36. Peyrin-Biroulet, L., Deltenre, P., de Suray, N., et al. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008;6:644-653.
37. Akobeng, A.K., Thomas, A.G. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD005984.
38. Korelitz, B.I., Present, D.H. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 1985; 30:58.
39. Rieder, F., Zimmermann, E.M., Remzi, F.H., Sandborn, W.J. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*, 2013; 62:1072.

LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA KOD TRUDNICA I DOJILJA

Marinko Marušić, Saša Gulić, Filip Ernoić

Ukoliko je za vrijeme **trudnoće** bolest u remisiji ili je bolest slabo aktivna, većina trudnoća proteći će bez komplikacija. Malformacije ploda prisutne su kod 1 % trudnoća, dok je broj pobačaja i mrtvorodne djece podjednak kao i kod zdrave populacije.¹ Suprotno tome, ukoliko trudnoća nastupi za vrijeme aktivne bolesti, broj normalnih trudnoća smanjen je te raste postotak trudnoća s neželjenim ishodom.^{2,3} Uspoređujući trudnice s UBC-om, žene s relapsom bolesti u trudnoći rađaju djecu sa značajno kraćom gestacijskom dobi, manjom porođajnom težinom, nižim APGAR skorom te češćom potrebom za intenzivnom medicinskom skrbi nad djetetom.^{4,5} Aktivnost bolesti dodatno povećava rizik tromboembolijskih incidenata te porođaja carskim rezom.⁶ Zbog svega navedenog, preporučljivo je planiranje trudnoće za vrijeme remisije bolesti, a egzacerbaciju bolesti za vrijeme trudnoće valja agresivno liječiti.

Aminosalicilati, kao lijekovi prvog izbora za liječenje UK-a, pokazali su se pogodnim i za liječenje egzacerbacije bolesti u trudnoći. Studije nisu pokazale povećani rizik od pobačaja ili ektopične trudnoće, a dokazano je i da navedeni pripravci nemaju teratogeni efekt na plod. Valja napomenuti kako korištenje sulfasalazina utječe na apsorpciju folata te se kod primjene prije, odnosno za vrijeme trudnoće, preporuča uzimanje veće doze folne kiseline nego što je preporučeno za opću populaciju (2 mg/dan). Osim na aktivnu supstancu, pozornost treba obratiti i na pomoćne tvari lijeka. Tako se dibutil-ftalat koji se koristi kao ovojnica lijeka nekih lijekova 5-ASA povezuje s malformacijama muškog urogenitalnog trakta i preuranjenog nastupa puberteta, te ga iz tog razloga valja izbjegavati.¹

Kortikosteroidi također imaju važnu ulogu u liječenju UBC-a kod trudnica. Svi kortikosteroidi prelaze placentarnu barijeru, no brzo se pretvaraju u manje aktivne metabolite posteljiničnim enzimom 11-hidrogenazom. Ukoliko postoji potreba za liječenjem egzacerbacije UBC-a u trudnoći kortikosteroidima, preporuča se korištenje kratkodjelujućih prednizolona i metilprednizolona jer dugodjelujući deksamtazon postiže više koncentracije u krvotoku fetusa. Postoje indicije kako korištenje kortikosteroida u prvom tromjesečju može dovesti do povećane incidencije orofacijalnih malformacija ploda, no nedavne studije to nisu dokazale. Korištenje kortikosteroida u trudnoći povezano je s povećanim rizikom nastanka dijabetesa, hipertenzije i preeklampsije, što može dovesti do neželjenih ishoda trudnoće.¹

Analozi purina također pronalaze svoje mjesto u liječenju egzacerbacija UBC-a u trudnoći. Prolaze placentu te se njihovi metaboliti mogu naći u fetalnim eritrocitima. Međutim, nedavne studije pokazale su kako nema povećanog rizika neželjenog ishoda trudnoće kod trudnica s UBC-om liječenih analogima purina u odnosu na trudnice s UBC-om.¹

Metrotreksat, kao i talidomid, teratogeni su lijekovi te je njihovo korištenje u trudnoći strogo kontraindicirano; dapače, preporuča se kontracepcija za vrijeme liječenja metrotreksatom. Izlaganje metrotreksatu za vrijeme prvog tromjesečja može dovesti do pobačaja, zastoja u rastu te kongenitalnih malformacija. Ukoliko dođe do začeca za vrijeme terapije metrotreksatom, u obzir valja uzeti mogućnost prekida trudnoće, mada nije neophodno. Pacijenticu treba savjetovati o prekidu terapije metrotreksatom i s početkom uzimanja visokih doza folne kiseline. Unutarstanični metaboliti metrotreksata imaju dugi poluvijek života te je potrebno 6 tjedana da bi se izlučili iz tijela. Kako bi se spriječila ekspozicija ploda metrotreksatu, preporuča se prestanak terapije i kod muškaraca i kod žena, najmanje 3 do 6 mjeseci prije planiranja trudnoće.¹

Infliksimab i adalimumab monoklonska su protutijela IgG1 te prelaze placentarnu barijeru, pogotovo u posljednja dva trimestra. Iako su podaci za sada još limitirani, postoje dokazi da korištenje infliksimaba u trudnoći nema teratogeni učinak te da je siguran za korištenje u trudnoći, iako djeca izložena infliksimabu intrauterino imaju povećanu incidenciju infekcija u prvoj godini života. Za adalimumab postoji manje podataka, no za sada nema podataka o neželjenim pojavama kod korištenja terapije u trudnoći. Iako korištenje infliksimaba i adalimumaba ne dovodi do neželjenih ishoda u trudnoći, dugodjelujući efekt na razvoj imunološkog sustava djeteta i dalje je nepoznat. Zbog toga valja razmisliti o prekidu korištenja biološke terapije za vrijeme trudnoće kako bi se smanjila intrauterina ekspozicija ploda ovim lijekovima. Tome u prilog postoje dokazi kako rani prekid terapije ne povećava rizik egzacerbacije bolesti, a rezultira značajno nižom razinom infliksimaba u krvi fetusa.¹

Antibiotici, kao što su ciprofloksacin i metronidazol, ponekad se koriste u liječenju UBC-a te se smatraju niskog rizika za trudnu pacijenticu. Korištenje metronidazola u trudnoći dokazano ne dovodi do spontanih pobačaja ili kongenitalnih anomalija. Dosadašnja istraživanja korištenja ciprofloksacina u trudnoći nisu pokazala povećanu incidenciju pobačaja ili kongenitalnih anomalija. Međutim, valja uzeti u obzir kako fluorokinoloni imaju visok afinitet prema koštanom i hrskavičnom tkivu te zbog toga mogu uzrokovati artropatije kod djece. Iako se smatraju lijekovima niskog rizika, njihovo korištenje tijekom prvog trimestra trebalo bi izbjegavati.¹

Indikacije za kirurško liječenje UBC-a kod trudnica ne razlikuje se od indikacija za liječenje UBC-a kod ostatka oboljele populacije, a to je teški kolitis koji ne odgovara na medikamentoznu terapiju. Kirurški su zahvati relativno sigurni u sva tri trimestra premda postoje prikazi slučajeva spontanih pobačaja prilikom operacija u prvom trimestru i preuranjenih porođaja nakon operacija u zadnjem trimestru.⁷ Liječenje UBC-a u trudnoći prikazano je u Tablici 1.

Dojenje ne povećava rizik za egzacerbaciju bolesti kod pacijentica s UBC-om. Dapače, postoje dokazi kako dojenje ima protektivan učinak za majku, a i podaci koji govore u prilog protektivnog učinka dojenja na nastanak UBC-a kod djece u ranoj dobi.^{8,9}

Aminosalicilati se apsorbiraju u crijevu i secerniraju u majčinom mlijeku, ali u prihvatljivo niskoj količini te se ti lijekovi smatraju sigurnim za korištenje tijekom dojenja.¹⁰ Kako se metronidazol i ciprofloksacin secerniraju u majčino mlijeko, oba lijeka valja izbjegavati za vrijeme laktacije, odnosno dojenja.¹ Kratkodjelujući kortikosteroidi, prednizol i prednizolon, postižu niske koncentracije u majčinom mlijeku te se ne smatraju rizičnim lijekovima za korištenje u trudnoći. Međutim, kako bi se smanjila ekspozicija dojenčeta kortikosteroidima, dojenje valja odgoditi minimalno 4 sata od uzimanja kortikosteroida.¹ Azatioprim i 6-merkaptopurin mogu se naći u mlijeku dojilje, ali njihova je koncentracija u mlijeku varijabilna, odnosno individualna.¹¹ Usprkos tome, prema dosadašnjim podacima smatraju se lijekovima niskog rizika za korištenje u trudnoći. Podaci o sigurnosti liječenja biološkom terapijom za sada su još ograničeni. Infliksimab i adalimumab izlučuju se u majčinom mlijeku, no ostaje nepoznato kolika je apsorpcija navedenog lijeka kod dojenčeta.^{12,13} Liječenje UBC-a za vrijeme dojenja prikazano je u Tablici 1.

Tablica 1 - Liječenje UBC-a kod trudnoće i dojenja*

Lijek	Trudnoća	Dojenje
Mesalazin	Niskog rizika	Niskog rizika
Sulfasalazin	Niskog rizika	Niskog rizika
Kortikosteroidi	Niskog rizika	Niskog rizika, preporuča se odgoda dojenja do 4 sata nakon uzimanja lijeka
Tiopurini	Niskog rizika, ograničeni podaci za 6-TG	Niskog rizika
Anti-TNF lijekovi	Niskog rizika, razmisliti o prekidu terapije oko 24. tjedna trudnoće kod pacijentice u remisiji	Vjerojatno niski rizik, ograničeni podaci
Metrotreksat	Kontraindiciran	Kontraindiciran
Talidomid	Kontraindiciran	Kontraindiciran
Metronidazol	Izbjegavati u prvom tromjesečju	Izbjegavati
Ciprofloksacin	Izbjegavati u prvom tromjesečju	Izbjegavati

LITERATURA

1. Van der Woude, C.J., Ardizzone, S., Bengtson, M.B., et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2015 Feb;9(2):107-24.
2. Willoughby, C.P., Truelove, S.C. Ulcerative-colitis and pregnancy. *Gut*, 1980;21:469-74.
3. Baiocco, P.J., Korelitz, B.I. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol*, 1984;6:211-6.
4. Bengtson, M.-B., Solberg, I.C., Aamodt, G., et al. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of off spring. *Inflamm Bowel Dis*, 2010;16:847-55.
5. Bortoli, A., Pedersen, N., Duricova, D., et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-Epi-Com study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;34:724-34.
6. Bross, G., Granath, F., Linder, M., Stephansson, O., ElMBERG, M., Kieler, H. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012;10:1246-52.
7. Visser, B.C., Glasgow, R.E., Mulvihill, K.K., Mulvihill, S.J. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg*, 2001;18:409-17.
8. Hansen, T.S., Jess, T., Vind, I., et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*, 2011;5:577-84.
9. Saavedra, J.M., Dattilo, A.M. Early development of intestinal microbiota: implications for future health. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012;41:717-31.
10. Diav-Citrin, O., Park, Y.H., Veerasuntharam, G., et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*, 1998;114:23-8.
11. Moretti, M.E., Verjee, Z., Ito, S., Koren, G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother*, 2006;40:2269-72.
12. Ben-Horin, S., Yavzori, M., Kopylov, U., et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*, 2011;5:555-8.
13. Ben-Horin, S., Yavzori, M., Katz, L., et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010;8:475-6.

DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI POSTUPNIK KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Rosana Troskot Perić, Dragan Jurčić

A) Dijagnostički postupnik kod bolesnika s ulceroznim kolitisom

Ulcerozni kolitis (UK) kronična je upalna bolest crijeva karakterizirana relapsno remitirajućim epizodama ograničenima na sluznicu kolona. Uglavnom započinje u rektumu te se u kontinuitetu i cirkumferentno širi proksimalno, tako da može zahvatiti cijeli kolon.¹ Simptomi, odnosno prisutna kronična dijareja, nije dovoljna za postavljanje dijagnoze UK-a, već je potrebno dodatnom obradom isključiti druge uzroke kolitisa. Dijagnostički postupnik uključuje: anamnestičke podatke, kliničku evaluaciju (simptomi), fizikalni pregled, laboratorijske pretrage, detaljni mikrobiološki pregled stolice, endoskopske pretrage, radio-loške pretrage i patohistološke nalaze dobivene endoskopskom biopsijom.²

Procjena aktivnosti (težine) i proširenosti UK-a

Kod potvrđene dijagnoze UK-a važna je procjena aktivnosti bolesti, odnosno težine i proširenosti (ekstenzije) bolesti.

Aktivnost bolesti UK-a klinički je podijeljena u sljedeće skupine: remisija, blagi, srednje teški i teški oblik¹, i za to se koristi klinička procjena, kao što je *Truelove-Witts score*.³ Dodatno, u rutinskoj praksi primjenjuje se kombinacija kliničkih i endoskopskih parametara, kao što je *Mayo score*^{4, 5}, a za endoskopske nalaze praktična je endoskopska procjena, npr. *Mayo subscore*^{4, 5}, *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)*^{6, 7} i dr.

U procjeni proširenosti (ekstenzije) bolesti ECCO konsenzus preporuča korištenje Montrealske klasifikacije.¹ Bazira se na endoskopskom nalazu koji makroskopski utvrđuje maksimalan doseg bolesti i klasificira se kao: E1-proktitis, E2-lijevostrani kolitis (do lijenalne-lijeve fleksure) i E3-ekstenzivni oblik (proksimalno od lijenalne fleksure, uključujući pankolitis).

Dijagnostički postupnik

Anamnestički podaci

Važno je uzeti detaljne anamnestičke podatke kako bi se isključili drugi uzroci kolitisa, kao npr. epidemiološki podaci o nedavnim putovanjima (infektivni kolitis), zatim podaci o primjeni antibiotika i nestero-idnih protuupalnih lijekova, podaci o ranijem zračenju zdjelice i trbuha i dr.

Kliničke značajke

Simptomi UK-a ovise o aktivnosti (težini) i proširenosti bolesti. Najčešće uključuju krvavo-sluzave proljevaste stolice, rektalno krvarenje i/ili rektalnu urgenciju. Prisutnost sistemskih simptoma, kao što su slabost, pothranjenost ili povišena tjelesna temperatura, značajka su težih stanja bolesnika.²

Fizikalni pregled

Kod bolesnika s UK-om fizikalni je pregled nespecifičan (npr. bol u truhu), a kod onih s blagim ili srednje teškim oblikom bolesti može biti bez osobitosti. Dodatno, u osoba kod kojih se nalaze promjene na drugim organima (npr. na očima, koži, hepatobilijarnom sustavu, koštano-mišićnom sustavu i dr.) diferencijalno-dijagnostički treba uzeti u obzir da se radi o ekstraintestinalnim komplikacijama UK-a koje mogu prethoditi pojavi crijevnih simptoma.

Laboratorijske pretrage

Prema ECCO smjernicama² inicijalne laboratorijske pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku, serumsku ureju i kreatinin, elektrolite, jetrene probe (bilirubin, alanin transferaza, aspartat transferaza, gama-glutamilttransferaza, alkalna fosfataza), serumsko željezo i rezerve željeza, kao što je feritin i C-reaktivni protein (CRP). Također, za određivanje težine UK-a koriste se laboratorijske pretrage, kao što su kompletna krvna slika, albumini u serumu, elektroliti, sedimentacija eritrocita i CRP.^{2, 3, 8, 9}

Pretrage stolice

U inicijalnom dijagnostičkom postupniku UK-a potrebno je isključiti infektivne uzroke kroničnog proljeva, kao što su npr. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Clostridium difficile* toksin A i B, *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli* O157:H7 E i dr. Ovisno o anamnestičkim podacima, svježi uzorci stolica mogu biti pregledani na amebe ili druge parazite.²

Biomarkeri

Od seroloških biomarkera najčešće se koriste perinuklearna anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela (engl. *Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies - pANCA*) i antitijela na *Saccharomyces cerevisiae* (engl. *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies - ASCA*), ali zbog ograničene osjetljivosti njihova rutinska upotreba nije opravdana. Od fekalnih markera može se koristiti kalprotektin, elastaze, laktoferin i dr., ali je kalprotektin najosjetljiviji marker i reflektira upalu sluznice crijeva u upalnim bolestima crijeva.^{10, 11}

Endoskopske pretrage

Endoskopska obrada može uključivati sljedeće pretrage: fleksibilnu rektosigmoidoskopiju, kolonoskopiju, ezofagogastroduodenoskopiju (EGD), enteroskopiju i endoskopsku videokapsulu (engl. *Wireless capsule endoscopy - WCE*).

Fleksibilna sigmoidoskopija i kolonoskopija. Kod sumnje na UK kolonoskopski pregled (po mogućnosti s terminalnom ileoskopijom - ileokolonoskopijom), uz segmentalne biopsije sluznice (uključujući rektum), poželjna je za postavljanje dijagnoze i isključivanje drugih uzroka kolitisa te za procjenu proširenosti bolesti.² Ileokolonoskopijom se utvrđuje stanje terminalnog ileuma i isključuje moguća Crohnova

bolest.⁶ Iako se kolonoskopiji daje prednost u odnosu na fleksibilnu sigmoidoskopiju, treba je izbjegavati kod bolesnika s teškim oblikom bolesti zbog veće mogućnosti nastanka komplikacija (npr. toksični megakolon, perforacija i dr.). Stoga je kod teškog oblika UK-a endoskopska obrada kolona ograničena na fleksibilnu sigmoidoskopiju s pregledom rektuma i distalnog dijela sigme.²

Endoskopske značajke kod UK-a. Za UK ne postoji specifičan endoskopski nalaz. Ipak, smatra se da su najkorisnije endoskopske značajke kontinuirane i konfluentne upalne promjene (uz jasnu demarkaciju od zdrave sluznice) i zahvaćenost rektuma.² Ostale promjene, kao što su frijabilnost sluznice, spontano krvarenje i duboke ulceracije, ukazuju na endoskopski teški oblik bolesti.^{6, 7} Može se zaključiti da je kolonoskopski nalaz kod bolesnika s UK-om nespecifičan, ali je bitan nalaz učinjenih biopsija kojima se potvrđuje kronična upala i isključuju drugi uzroci kolitisa.

Ezofagogastroduodenoskopija i biopsija sluznice indicirani su kod bolesnika sa simptomima gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava (npr. kod žgaravice, regurgitacije, boli u žličici i dr.).

Endoskopska videokapsula predstavlja napredak u slikovnim pretragama crijeva, ali potrebne su velike prospektivne studije za potvrdu njene važnosti u dijagnostici UK-a. Ova metoda potencijalno je korisna u daljnjoj kategorizaciji bolesnika s neklasificiranim kolitisom.¹²

Radiološke pretrage

Radiološka obrada može uključivati sljedeće pretrage: nativna snimka abdomena, irigografija, MSCT abdomena, MR abdomena, pasaža crijeva (enterokliza) i dr.

Kod sumnje na UK, radiološke pretrage nisu od dijagnostičkog značaja, ali mogu pokazati pojedine poremećaje. Tako se na *nativnoj snimci abdomena* može vidjeti zadebljanje sluznice kolona, zatim proksimalna konstipacija, odnosno fekalne mase, ali i značajna segmentalna dilatacija kolona (pokazatelj je teškog oblika bolesti).¹³ Druga radiološka pretraga, *irigografija*, može biti korisna u procjeni proširenosti bolesti, iako je manje osjetljiva u odnosu na kolonoskopiju. Stoga se ova pretraga koristi za otkrivanje komplikacija UK-a (npr. striktura i karcinoma) ili kao nadopuna kolonoskopiji ukoliko nije učinjena kompletna kolonoskopija zbog suženja crijeva.² Pretrage tankog crijeva, od radioloških je to *enterokliza*, a od endoskopskih ranije spomenuta WCE, rutinski se ne preporučuju u dijagnostici UK-a, ali se primjenjuju u slučajevima dijagnostičkih dilema s ciljem isključenja Crohnove bolesti.¹⁴

Ostale pretrage

Abdominalni ultrazvuk jeftin je, neinvazivan i jednostavan za primjenu. Međutim, ovisi o vještini ultrasoničara i slabo je specifičan u diferenciranju UK-a od ostalih uzroka kolitisa.¹⁵⁻¹⁷ Za Doppler su potrebne dodatne, prospektivne multicentrične studije koje bi odredile potencijalnu ulogu ove metode.

Scintigrafske pretrage nisu dio preporučenog dijagnostičkog postupka za UK.

Virtualna kolonografija pretraga je koja je u tehnološkom razvoju; ograničeni su podaci za njene dijagnostičke vrijednosti u UK-u i u ovom trenutku ne može zamijeniti kolonoskopiju.

Patohistološki nalaz

U ulceroznom kolitisu patohistološki nalaz koristi se u dijagnostici bolesti, u procjeni aktivnosti bolesti i otkrivanju žarišne epitelne displazije nakon potvrđene dijagnoze.² Patohistološke promjene ograničene su na sluznicu (mukozu) crijeva i u manjoj mjeri na submukozu. Može biti prisutan veliki broj mikroskop-

skih značajki koje se svrstavaju u tri skupine: prva su skupina poremećaji kriptalne arhitekture (npr. atrofija kripti, iregularnost površine i dr.), druga se odnosi na abnormalnosti epitela (npr. deplecija mucina, metaplazija Panethovih stanica i dr.), a treća su upalne promjene (npr. bazalna plazmocitoza - prisutnost plazma stanica oko kripti /duboki dio lamine proprije/ ili ispod kripti /subkriptalno/, poremećaji celularnosti ili gustoće lamine proprije, kriptalni apscesi i dr.). Treba znati da u ranom stadiju bolesti mogu nedostajati neke od ovih značajki, ali da njihova odsutnost ne isključuje dijagnozu UK-a.^{18, 19}

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza ulceroznog kolitisa uključuje druge bolesti sa simptomima kroničnog proljeva i krvarenja iz rektuma, kao što su:

- *Crohnova bolest* (CB). Tip CB-a koji zahvaća kolon vrlo je sličan ulceroznom kolitisu. U odnosu na UK, kod CB-a obično nema primjesa krvi u stolici, ali su vrlo često prisutne promjene u perianalnoj regiji, npr. analne fisure ili anorektalni apscesi te fistule. Za razliku od UK-a, kolonoskopski nalaz u CB-u pokazuje lokalizirane upalne promjene (takozvane *skip-lezije*), a patohistološki se nalaze granulomi. Također, kod bolesnika s desnostranim ulceroznim kolitisom povremeno se može naći ileitis (engl. *Backwash ileitis*) koji je vjerojatno uzrokovan refluksom sadržaja cekuma u ileum. Radi se o difuznoj upali za razliku od ileitisa u CB-u u kojem su promjene žarišnog izgleda.
- *Infektivni kolitis*. Kolitis uzrokovan mikroorganizmima klinički i endoskopski može jako nalikovati ulceroznom kolitisu. Stoga je kod bolesnika s UK-om obavezno provjeriti stolicu na bakterije i parazite te učiniti biopsiju crijeva za patohistološku analizu.
- *Kolitis uzrokovan lijekovima*. Važni su anamnestički podaci o upotrebi lijekova, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi, retinoidna kiselina, ipilimumab, zlato i dr.
- *Radijacijski kolitis*. Može se pojaviti tjednima i mjesecima nakon provedenog zračenja zdjelice ili trbuha. Ukoliko zahvaća rektum i sigmoidni dio kolona, kolonoskopski nalaz vrlo je sličan UK-u, ali se u biopsijskim uzorcima nalaze infiltrati eozinofila, promijenjeni epitel, fibroza i teleangiektazije.
- *Ishemijski kolitis i vaskulitisi*.
- *Maligna bolest* (neoplazma kolona).
- *Reakcija presatka protiv primatelja*. Može se pojaviti kod osoba s transplantiranom koštanom srži. Može se očitovati na mnogim organima, no ako se očituje na kolonu, onda se manifestira kroničnim proljevom.

Terapijski postupnik kod ulceroznog kolitisa

Terapijski postupnik kod ulceroznog kolitisa prema ECCO smjernicama^{20, 21} uzima u obzir:

- aktivnost (težina) bolesti (podjela na: S0 = remisija, S1 = blagi, S2 = srednje teški, S3 = teški oblik)
- proširenost bolesti (podjela na: E1 = proktitis, E2 = lijevostrani kolitis, E3 = kolitis proksimalnije od lijenalne fleksure, uključujući pankolitis)
- karakteristike bolesti: učestalost relapsa, tijek bolesti, odgovor na prethodnu terapiju, nuspojave lijekova i prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija.

U liječenju UK-a primjenjuju se sljedeće grupe lijekova:

- aminosalicilati (engl. *5-aminosalicylic acid* - 5-ASA) topički i/ili peroralno: sulfasalazin, mesalazin i dr.
- kortikosteroidi sistemski: prednison, prednisolon, metilprednisolon, hidrokortizon
- nesistemski kortikosteroid: budesonid-MMX
- imunosupresivi: tiopurini: azatioprin, 6-merkaptopurin, metotretsat
- anti-TNF terapija (engl. *Tumor necrosis factor*): infliksimab, adalimumab
- kalcineurinski inhibitori: ciklosporin, takrolimus.

Početno (inicijalno) liječenje aktivnog UK-a ovisi o težini (aktivnosti) i proširenosti bolesti. Cilj je inicijalnog liječenja indukcija, tj. uvođenje bolesnika u remisiju. Remisija bolesti definirana je kao kombinacija kliničkih parametara (broj stolica ≤ 3 na dan bez krvarenja) i endoskopskog nalaza (normalna sluznica crijeva).²² Tako se npr. za indukciju UK-a mogu koristiti topički/sistemske aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin) i topički/sistemske kortikosteroidi, a kod teškog oblika bolesti koji ne reagira na intravenozne kortikosteroide primjenjuje se ciklosporin ili anti-TNF terapija (npr. infliksimab, adalimumab) ili takrolimus.

Nakon inicijalnog, daljnje liječenje ovisi o karakteristikama same bolesti, kao što su učestalost relapsa, tijekom bolesti, odgovor na prethodnu terapiju i dr. Nakon uvođenja bolesnika u remisiju nastavlja se terapija održavanja remisije čiji je cilj klinički održavati remisiju bez kortikosteroida uz uredan endoskopski nalaz. Terapija održavanja remisije preporuča se svim bolesnicima (ev. izuzetak mogu biti oni s izrazito limitiranom proširenošću bolesti kod kojih se terapija može dati intermitentno). Relaps se definira kao pojava simptoma (npr. rektalno krvarenje, povećanje broja stolica i dr.) uz endoskopski nalaz promjena na sluznici kod bolesnika s utvrđenim UK-om koji su bili u remisiji.⁵ Međutim, izbor terapije održavanja određen je brojnim čimbenicima, kao što su proširenost bolesti, tijekom bolesti (odnosno učestalost relapsa), neuspjeh ranije terapije održavanja, težina najnovijeg relapsa, terapija koja je korištena u indukciji remisije u vrijeme zadnjeg relapsa, sigurnost terapije i prevencija karcinoma. U terapiji održavanja mogu se koristiti sljedeći lijekovi: oralni/topički aminosalicilati (5-ASA), dodatno azatioprin/merkaptopurin ili infliksimab/anti-TNF terapija; a sistemski ili topički kortikosteroidi mogu se dati jedno kraće vrijeme ako je potreban brz odgovor na terapiju. Opća preporuka je da terapija održavanja preparatima 5-ASA bude dugoročna jer to može smanjiti rizik od kolorektalnog karcinoma. Zaključno, terapijski pristup kod UK-a još je uvijek „*step-up*“, što znači da se terapija započinje s najmanje toksičnim lijekom.

Primjena terapije kod UK-a, ovisno o aktivnosti i proširenosti bolesti

Ulcerozni proktitis

Indukcija. Inicijalna terapija kod bolesnika s blagim i umjerenim oblikom ulceroznog proktitisa ili proktosigmoiditisa upotreba je preparata 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA). 5-ASA u obliku supozitorija (mesalazin 1 gram dnevno) djelotvorna je kod ulceroznog proktitisa, dok se kod proktosigmoiditisa preporuča topička upotreba u obliku klistira (mesalazin u obliku klizme). Ako bolesnik ne podnosi ili ne reagira na topičku primjenu 5-ASA, koristi se alternativni način liječenja koji uključuje oralnu 5-ASA ili kortikosteroide u obliku supozitorija, klistira ili nesistemske preparate kortikosteroida, kao što je budesonid. Refraktorni proktitis može zahtijevati primjenu imunosupresivne terapije (azatioprin) i/ili biološke terapije.

Terapija održavanja. Indicirana je kod većine bolesnika s ulceroznim proktitisom. Nastavlja se terapija topičkim 5-ASA. U obzir dolazi nastavak terapije oralnim 5-ASA, ali svakako je preporuka izbjeći primjenu kortikosteroida.

Lijevostrani kolitis

Indukcija:

Blaga do umjerena bolest. Bolesnike s blagim i umjerenim lijevostranim kolitisom i pankolitisom preporuča se liječiti kombiniranom terapijom topičkim 5-ASA (1 gram/dan) i oralnom 5-ASA (> 2 grama/dan, u jednoj dozi ili podijeljeno). Vrsta topičkog 5-ASA (supozitoriji ili klistir) ovisi o proširenosti bolesti. Alternativa mogu biti topički kortikosteroidi (budesonid-MMX). Ako simptomi ne reagiraju na kombiniranu terapiju, preporuča se upotreba oralnih kortikosteroida.

Teški oblik bolesti. Teški lijevostrani kolitis obično je indikacija za hospitalizaciju i primjenu sistemske terapije. Terapija održavanja. Terapija održavanja uključuje kombinaciju oralne i topičke 5-ASA. Bolesnicima kod kojih se ne može postići remisija, unatoč primjeni kortikosteroida ili u slučaju ulceroznog kolitisa ovisnog o steroidima, moraju se isključiti druge prateće bolesti.

Ekstenzivni ulcerozni kolitis, uključujući pankolitis

Indukcija:

Blaga do umjerena bolest. Kao i kod lijevostranog kolitisa, blagi i umjereni oblik ekstenzivnog UK-a inicijalno treba liječiti oralnim 5-ASA (> 2 grama/dan) te kombinirati s topičkim mesalazinom. Ako simptomi aktivnog kolitisa ne odgovaraju na terapiju 5-ASA, prikladna je primjena sistemskih kortikosteroida (početna doza prednizolona je 40 mg/dan).

Teška bolest. Indikacija je za hospitalizaciju i primjenu intenzivne terapije.

Teški oblik UK-a, neovisno o proširenosti bolesti, može zahtijevati hospitalizaciju radi primjene intenzivne terapije. Prema kliničkoj slici teški oblik karakteriziran je sljedećim parametrima^{3, 5}:

- ≥ 6 proljevastih stolica na dan uz rektalno krvarenje
- tahikardija (puls > 90/minuti) ili
- temperatura > 37.8 °C ili
- hemoglobin < 10.5 g/dl ili
- sedimentacija eritrocita > 30 mm/sat ili CRP > 30 mg/l.

Terapijski pristup kod teškog ulceroznog kolitisa uključuje sljedeće:

- Potvrda dijagnoze ulceroznog kolitisa. Isključenje drugih uzroka kolitisa i ranije primijenjene terapije koja je utjecala na simptome i težinu bolesti (npr. kod infektivnog kolitisa).
- Intravenski su kortikosteroidi osnova konvencionalne terapije: metilprednisolon u dozi 60 mg/24 sata ili hidrokortizon 100 mg/4x dnevno (kontinuirano ili u bolusu).
- Korekcija gubitaka tekućine, krvi i elektrolita.
- Profilaktička primjena niskomolekularnog heparina.
- Nutritivna potpora ako je bolesnik pothranjen. Najprikladnija je enteralna prehrana (ako je tolerira) jer u akutnom kolitisu enteralna prehrana ima manje komplikacija nego parenteralna.
- Primjena antibiotika ako se smatra da je prisutna infekcija (npr. kod prve, akutne atake, zatim nakon nedavnog boravka u bolnici i dr.) ili prije predviđenog operativnog zahvata.
- Topičku terapiju (kortikosteroidi ili mesalazin) zadržati ako je bolesnik tolerira.
- Treba uzeti u obzir da se prekine imunosupresivna terapija kad god je to moguće.
- Izbjegavati antikolinergike, antidijaroičke, nesteroidne antireumatike i opijate.

Praćenje stanja bolesnika s teškim UK-om svakodnevno je, a najbolje se objektivno ocjenjuje oko trećeg dana liječenja. Ukoliko unutar 5 do 7 dana intenzivne terapije bolesnik ne reagira na intravenozne kortikosteroide, kandidat je za kirurško liječenje (kolektomiju) ili za primjenu druge linije terapija, bilo ciklosporinom ili anti-TNF-om (infliksimab, adalimumab) ili takrolimusom. Nadalje, ukoliko na navedenu medikamentoznu terapiju nema poboljšanja unutar 4 do 7 dana, preporuča se kolektomija.

Terapija održavanja teškog oblika UK-a. Ovisi o terapiji kojom je postignuta remisija i preporuka je da se nastavi s tom terapijom. Može se raditi o aminosalicilatima i/ili imunomodulatorima, kao što je azatioprin. Također, ako je remisija postignuta anti-TNF terapijom, prikladno ju je nastaviti. Bez obzira na prethodnu primjenu kortikosteroida, važno je još jednom istaknuti da kortikosteroidi nisu terapija odr-

žavanja u ulceroznom kolitisu.

Terapijski postupnik kod posebnih (specifičnih) situacija vezanih za tijek i ponašanje ulceroznog kolitisa:

- Relaps (novi slučajevi): daje se terapija koja se pokazala ranije uspješnom; odluka o terapiji ovisit će i o tome koja je terapija ranije bila primijenjena.
- Rani relaps (<3 mjeseca od uvođenja indukcijske terapije): u obzir dolaze druge terapije indukcije; svakako dolaze u obzir azatioprin/merkaptopurin.
- Aktivni UK „ovisan“ o steroidima: primjena tiopurina (azatioprina/merkaptopurina).
- UK refraktoran na oralne steroide: primjena anti-TNF terapije (kao što su infliksimab, adalimumab i dr.) ili takrolimusa; razmisliti o kirurškom liječenju ili intravenoznim kortikosteroidima.
- UK refraktoran na imunomodulatore (tiopurine): anti-TNF terapija ili takrolimus; razmisliti o kolektomiji.

Od ostale terapije koja se može primijeniti u ulceroznom kolitisu navode se antibiotici (prvenstveno vezano za infektivne uzročnike), nikotin, niskomolekularni heparin, davanje parazita, riblje ulje, probiotici i dr.

Naputci za bolesnike s ulceroznim kolitisom

Iz prehrane bi se trebala izbaciti hrana koja pogoršava simptome, no tada treba uzimati njihov nadomjestak, multivitamine i folnu kiselinu. Ako se izbače i mliječni proizvodi, trebao bi se uzimati kalcij i vitamin D.

Potrebno je izbjegavati:

- mlijeko, jogurt, sir i druge mliječne proizvode
- kavu, čaj i sve ostale namirnice koje sadrže kofein
- alkohol
- voće i voćne sokove
- prženu, masnu i začinjenu hranu
- kruh od cjelovitog brašna
- kečap, senf, umake za salatu
- zelje, brokulu, cvjetaču
- crveno meso
- grah
- umjetne boje, okuse i zaslađivače.

Treba izbjegavati analgetike ibuprofen i naproksen, a može se uzimati paracetamol.

B) Dijagnostički postupnik kod bolesnika s Crohnovom bolesti

Uvod

Osim ulceroznog kolitisa, u upalne bolesti crijeva spada i Crohnova bolest (CB, engl. *Crohn's disease* - CD). Crohnova bolest poremećaj je nepoznate etiologije karakteriziran transmuralnom upalom gastrointestinalnog (GI) trakta uz upalne promjene u diskontinuitetu (skip-lezije). Transmuralna upala može uzrokovati fibrozu i strikture s kliničkom slikom opstrukcije ili, još češće, mikroperforacije i fistule. CB može zahvatiti bilo koji dio GI trakta, od usta do perianalne regije.²³

Crohnova bolest po svojim karakteristikama zahvaćenosti GI trakta i komplikacijama nešto je kompleksnija bolest u odnosu na ulcerozni kolitis te je kod CB-a dijagnostički i terapijski postupnik ipak složeniji.

Dijagnostički postupnik uključuje anamnestičke podatke, kliničku evaluaciju (simptomi), fizikalni pregled, laboratorijske pretrage, detaljni mikrobiološki pregled stolice, endoskopske pretrage, radiološke pretrage, patohistološke nalaze dobivene endoskopskim biopsijama i nalaze kirurških zahvata uz patohistološku dijagnozu (PHD).²³

Procjena aktivnosti (težine) i proširenosti Crohnove bolesti

Kod potvrđene dijagnoze CB-a važna je procjena aktivnosti, odnosno težine bolesti i proširenosti bolesti. Kod CB-a definirane su remisija i aktivna bolest koja se dijeli na blagi, srednje teški i teški oblik.²³ Za kliničku procjenu aktivnosti CB-a koristi se više indeksa aktivnosti, ali je za kliničku praksu preporuka ECCO konsenzusa²³ primjena „Indeksa aktivnosti Crohnove bolesti“ (engl. *Crohn's Disease Activity Index* - CDAI).²⁴ Prema CDAI-ju klinički je bolest podijeljena na sljedeće stupnjeve:

- CDAI 150 - 220 (blaga bolest) – odnosi se na ambulantne bolesnike bez značajnijih kliničkih simptoma ili bez gubitka na tjelesnoj masi preko 10 %
- CDAI 220 - 450 (umjerena bolest) – npr. bolesnici kod kojih liječenje blagog stupnja nije prošlo uspješno ili bolesnici s izraženijim simptomima poput vrućice, gubitka na masi, bolova u trbuhu, povremenih mučnina i povraćanja ili anemije
- CDAI > 450 (teška bolest) – npr. bolesnici koji učestalo povraćaju, imaju visoku temperaturu, znakove crijevne opstrukcije, izražene znakove peritonealnog podražaja, kaheksiju i bolesnici s izraženim simptomima unatoč kortikosteroidnoj ili biološkoj terapiji.

Remisija je definirana ako je CDAI < 150 (asimptomatska remisija – bolesnici bez simptoma, ukoliko im za održavanje remisije nisu potrebni steroidi).

Za procjenu endoskopske aktivnosti Crohnove bolesti razrađeno je više indeksa, a najčešće se u kliničkoj praksi koriste CDEIS (engl. *Crohn's Disease Index of Severity*)²⁵ i SES-CD (engl. *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*).²⁶

U procjeni proširenosti CB-a, ECCO konsenzus²⁴ predlaže podjelu na lokaliziranu (intestinalna CB koja zahvaća < 30 cm) i ekstenzivnu bolest (intestinalna CB koja zahvaća više od > 100 cm, neovisno o lokalizaciji). Dodatno, radi fenotipske klasifikacije CB-a, koristi se Montrealska klasifikacija^{1, 27} koja daje podatke o lokalizaciji i ponašanju (tijeku bolesti). Prema lokalizaciji CB se dijeli na:

- L1 = terminalni ileum
- L2 = kolon
- L3 = ileokolon
- L4 = gornji dio GI trakta
- L1 + L4.

Prema ponašanju (tijeku) bolesti CB se dijeli na sljedeće oblike:

- B1 = ne-strikurirajući ne-penetrirajući
- B2 = strikturirajući
- B3 = penetrirajući
- Bp = perianalne fistule i apscesi.

Dijagnostički postupnik

Anamnestički podaci

Kao i kod ulceroznog kolitisa, kod prisutne dijareje za CB-a važno je isključiti infektivne uzroke dijareje. Također, važni su podaci o intoleranciji na hranu, primjeni lijekova, obiteljskoj anamnezi i dr.

Kliničke značajke

Kliničke manifestacije Crohnove bolesti bitno su varijabilnije od manifestacija ulceroznog kolitisa i bolesnici mogu imati simptome više godina prije postavljanja dijagnoze. Simptomi CB-a različiti su i često atipični, ovise o lokalizaciji, tijeku i težini bolesti, ali i o ekstraintestinalnim manifestacijama i primjeni lijekova. Umor, gubitak na težini, vrućica, učestali proljevi s bolovima u trbuhu, ponekad makroskopski vidljiva krvarenja samo su neka od obilježja ove bolesti.

Fizikalni pregled

Kao i kod UK-a, fizikalni je pregled nespecifičan. Kod pojave promjena na drugim organima (ekstraintestinalne manifestacije), a prije pojave intestinalnih simptoma, potrebno je isključiti Crohnovu bolest.

Laboratorijske pretrage

Laboratorijski su nalazi nespecifični; treba tragati za parametrima akutne ili kronične upale i anemijom te otkrivati znakove malnutricije i malapsorpcije. Prema ECCO smjernicama²³, inicijalno laboratorijske pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku i CRP, ali je predloženo da se učine i npr. dodatne biokemijske pretrage (jetreni nalazi i sl.), serumsko željezo i odredi koncentracija vitamina B₁₂. Rutinski laboratorijski nalazi mogu biti u granicama referentnih vrijednosti, ali mogu otkriti i anemiju, leukocitozu, ubranu sedimentaciju eritrocita, povišeni CRP, deficit željeza, manjak vitamin B₁₂ i dr. Također, u kliničkoj procjeni težine bolesti kod CB-a koristi se CDAI²⁴, skor u kojem je jedan od parametara koji se obavezno određuje i hematokrit. Dodatno, za otkrivanje i praćenje crijevne upale koriste se biomarkeri, kao što je fekalni kalprotektin.^{28,29}

Pregled stolice

Preporuka je, kao i za UK, učiniti opsežan mikrobiološki pregled stolice, uključujući toksine *Clostridium difficile*.

Endoskopske pretrage

Endoskopska obrada uključuju sljedeće pretrage: kolonoskopiju s ileoskopijom, ezofagogastroduodenoskopiju, enteroskopiju, endoskopski ultrazvuk (kombinacija endoskopije i ultrazvuka), endoskopsku videokapsulu i endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju - ERCP (kombinacija endoskopske i radiološke pretrage).

Kolonoskopija s ileoskopijom (ileokolonoskopija). Prema ECCO smjernicama²³, kod sumnje na Crohnovu bolest potrebno je učiniti ileokolonoskopiju uz biopsije terminalnog ileuma, kao i biopsije sluznice kolona, kako endoskopski zahvaćenih područja kolona tako i područja koja izgledaju nepromijenjena.

Endoskopske značajke CB-a. Najkorisnije endoskopske značajke pojava su upalnih promjena u diskontinuitetu (skip-lezije), uredna sluznica unutar sluznice zahvaćene upalom, afte i ulceracije, kaldrasti izgled sluznice, fistule i analne/perianalne lezije. Makroskopski izgled sluznice crijeva može pomoći u razlikovanju CB-a od UK-a, osobito ako je učinjena ileoskopija. U procjeni endoskopske aktivnosti CB-a najčešće koristimo dva indeksa: CDEIS²⁵ i SES-CD²⁶ koji analiziraju pojedine endoskopske parametre i težinu njihovih promjena (npr. vaskularni crtež, krvarenje, ulkuse, suženja crijeva, zahvaćenost površine promjenama i dr.), zasebno za svaki segment kolona, uključujući i ileum, uz konačni ukupni zbroj bodova i endoskopsku ocjenu težine bolesti.

Kako se kod CB-a radi o transmuralnoj upali, endoskopskim pregledom nije moguće procijeniti aktivnost upale čitave debljine stijenke crijeva. Potrebno je učiniti dodatne slikovne pretrage, kao što je MR enterografija.

Ezofagogastroduodenoskopija (EGD). Ova je pretraga obavezna u dijagnostici CB-a. Smatralo se da je tzv. proksimalna Crohnova bolest (bolest jednjaka, želuca, dvanaesnika i jejunuma) rijetka, ali se ipak otkriva češće zbog bolje dijagnostike gornjeg dijela probavne cijevi.

Enteroskopija. Enteroskopija dvostrukim balonom (engl. *Double balloon enteroscopy* - DBE) ima veću osjetljivost u odnosu na radiološke pretrage u detekciji lezija tankog crijeva u CB-u.³⁰ Ujedno omogućuje uzimanje uzoraka za patohistološku analizu i/ili izvođenje raznih intervencija, uključujući dilatacije stenoza.

Endoskopska videokapsula. Kao i DBE, endoskopska videokapsula (engl. *Small bowel capsule endoscopy* - SBCE) ima veću osjetljivost u odnosu na radiološke metode (CT/MR) u dijagnozi lezija tankog crijeva u CB-u, osobito površinskih lezija.³¹ Ova metoda omogućuje direktnu vizualizaciju sluznice crijeva, minimalno je neugodna i lako izvodiva nakon što se radiološkim metodama isključi značajna stenoza crijeva. Nadalje, ukoliko postoji i dalje sumnja na Crohnovu bolest, a nalazi ileokolonoskopije i radioloških pretraga uredni su, potrebno je učiniti SBCE. Zaključno, indikacije za SBCE ograničene su na bolesnike s već dokazanim CB-om za daljnje praćenje tijeka bolesti.²³

Endoskopski ultrazvuk (engl. *Endoscopic ultrasound* - EUS). Kod ove se pretrage radi o kombinaciji endoskopije i ultrazvuka, a kod CB-a se može primijeniti za procjenu transmuralne upale.

Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP). Kombinacija je endoskopske i radiološke pretrage. Kod CB-a se izvodi kod sumnje na ekstraintestinalne komplikacije bolesti, kao što je primarni sklerozirajući kolangitis (PSC).

Radiološke pretrage

Za postavljanje dijagnoze CB-a inicijalno se koriste endoskopske pretrage (kolonoskopija s ileoskopijom). Za procjenu proširenosti i sijela bolesti korisne su endoskopske (kolonoskopija s ileoskopijom, EGD, enteroskopija i dr.) i radiološke pretrage (CT/MR enterografija, enterokliza i dr.).

CT/MR enterografija. Kod CB-a ova je metoda trenutno standard za procjenu tankog crijeva jer može otkriti proširenost, sijelo i aktivnost bolesti, a koristi se u i procjeni težine bolesti i u otkrivanju ekstraluminalnih komplikacija, kao što su apscesi i fistule, te upalnih konglomerata.^{32,33} MR se preferira u odnosu na CT zbog izostanka zračenja, što je osobito važno kod mlađih bolesnika s CB-om koji će ponavljati enterografiju više puta tijekom trajanja bolesti.

Enterokliza. Radiološka je metoda kojom se detektira zahvaćenost crijeva (proširenost i sijelo bolesti) i penetrirajuće lezije kod CB-a. Ipak, zbog niže osjetljivosti ove metode preferira se CT/MR enteroskopija ukoliko je dostupna.

Irigografija. Metodom dvostrukog kontrasta pregledava se kolon i mogu se vidjeti promjene, kao što su skip-lezije, strikture, fistule i dr.

Ostale pretrage

Transabdominalni ultrazvuk uz Doppler. Ove pretrage mogu biti korisne u otkrivanju CB-a koji je ograničen na ileum, ali uz dosta ograničenja koje ove metode imaju (npr. slaba vizualizacija zbog meteorizma).

Scintigrafske metode. Njihova primjena ograničena je zbog zračenja i limitirane osjetljivosti.

CT/MR kolonografija. Za sada su ograničena iskustva primjene ove metode kod CB-a.

Patohistološki nalaz

Kao što smo već istaknuli, kod sumnje na Crohnovu bolest potrebno je učiniti ileokolonoskopiju s uzimanjem serije bioptičkih uzoraka, ne samo s promijenjenih područja već i s područja na kojima sluznica izgleda nepromijenjena. Prema ECCO smjernicama²³, općenito prihvaćene mikroskopske značajke koje omogućuju dijagnozu CB-a su fokalni kronični upalni infiltrat i neujednačena upala, kriptalne nepravilnosti i granulomi (koji nisu povezani s upalom i destrukcijom kripti). Granulomi su jedan od najkarakterističnijih značajki histološkog nalaza kod CB-a, ali se ipak relativno rijetko nađu u endoskopskim bioptičkim uzorcima. Uz to, važno je isključiti i druge uzroke kolitisa (npr. infektivne) kod kojih mogu biti prisutni granulomi u patohistološkom nalazu. Nadalje, izostanak nekih histoloških značajki koje su karakterističnije za UK, kao što su atrofija sluznice s gubitkom kripti, poremećaj kriptalne arhitekture i dr., mogu pomoći u potvrdi dijagnoze Crohnove bolesti.^{34, 35} Dodatno, promjene sluznice ileuma govore u prilog CB-a, iako je potrebno isključiti da se ne radi o "Backwash ileitisa" koji se javlja kod desnostranog ulceroznog kolitisa.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza Crohnove bolesti ovisi o njejoj lokalizaciji i proširenosti. Diferencijalna dijagnoza CB-a koja je lokalizirana u kolonu i tankom crijevu uključuje ulcerozni kolitis, sindrom iritabilnog crijeva, infektivni kolitis, ishemijski kolitis, intoleranciju laktuloze i dr.:

- **Ulcerozni kolitis.** Zbog razlike u terapijskom pristupu nužno je razlikovati UK od CB-a koji zahvaća kolon. U prilog Crohnovoj bolesti idu sljedeće karakteristike: lezije tankog crijeva, očuvan rektum (bez endoskopskih promjena), fokalne lezije sluznice, fistule, perianalna bolest, odsustvo makroskopski vidljivog krvarenja i patohistološki nalaz granuloma.
- **Sindrom iritabilnog crijeva (SIC).** Za ovaj čest funkcijski GI poremećaj karakteristična je kronična bol u trbuhu povezana s poremećajima pražnjenja crijeva, ali bez organskog supstrata.
- **Infektivni kolitis.** Kod bolesnika s dijarejom nužno je razmotriti prisutnost raznih mikrobioloških uzročnika, kao što su *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O157:H, *Yersinia*, *Chlamidia trachomatis*, a zatim raznih parazita, kao što su amebe i dr. Ukoliko su bolesnici nedavno koristili antibiotike, treba isključiti i *Clostridium difficile*. Ako je riječ o imunokompromitiranom bolesniku, nužno je uzeti biopsijski uzorak i uraditi analizu na citomegalovirus (CMV).
- **Apendicitis.**

- **Divertikuloza kolona i divertikulitis.**
- **Ishemijski kolitis.**
- **Tumori crijeva** (kolorektalni karcinom, limfom crijeva, neuroendokrini i dr.).
- **Kronična ishemija.**
- **Endometrioza i dr.**

Kod proksimalne Crohnove bolesti (lokalizirana u želucu i dvanaesniku) u diferencijalnoj dijagnozi važno je isključiti infekciju *Helicobacter pylori*, gastroezofagealnu refluksnu bolest, peptičnu ulkusnu bolest, tumore proksimalnog dijela probavne cijevi (npr. karcinom jednjaka/želuca/dvanaesnika, MALT limfom i dr.), sarkoidozu, tuberkulozu, infektivne uzroke (npr. *Giardia lamblia*) i dr.

Terapijski postupnik kod Crohnove bolesti

Uvod

Prema ECCO smjernicama³⁶, terapijski postupnik kod Crohnove bolesti uzima u obzir sljedeće:

- aktivnost bolesti: podjela na blagu, umjerenu i tešku
- proširenost bolesti: L1 = terminalni ileum, L2 = kolon, L3 = ileokolon, L4 = gornji dio GI trakta, L1 + L4
- tijek (ponašanje) bolesti: B1 = ne-strikurirajući ne-penetrirajući oblik, B2 = strikturirajući, B3 = penetrirajući oblik, Bp = perianalne fistule i apscesi
- prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija
- dosadašnji tijek bolesti i odgovor na dosadašnju terapiju (kod ranije liječene bolesti); prethodne komplikacije bolesti i terapije.

Pristup kod svakog bolesnika s CB-om mora biti individualan. Osnovni ciljevi su indukcija (uvođenje u remisiju), a zatim i održavanje remisije bolesti. Odluka o izboru terapije različita je kod indukcije u odnosu na terapiju održavanja remisije bolesti.

Kod CB-a su najčešće u upotrebi sljedeće skupine lijekova:

- 5-aminosalicilati (5-ASA): sulfasalazin, mesalazin i dr.
- antibiotici: ciprofloksacin, metronidazole
- sistemski kortikosteroidi: prednison, prednisolon, metilprednisolon, hidrokortizon
- nesistemski kortikosteroidi: budesonid
- imunomodulatori: tiopurini: azatioprin, 6-merkaptopurin; metotreksat
- anti-TNF lijekovi: infliksimab, adalimumab i dr.

U odnosu na UK, kod bolesnika s CB-om trebalo bi ranije započeti s potentnijim lijekovima (npr. imunomodulatorima, biološkom terapijom) zbog drugačijeg tijeka bolesti i sprečavanja nastanka komplikacija.

Primjena terapije kod Crohnove bolesti

Općenito, dva su glavna pristupa u liječenju Crohnove bolesti: "step-up" i "top-down". "Step-up" je model kod kojega se liječenje započinje manje potentnim lijekovima koji često imaju manje potencijalnih nuspojava. Ovaj model liječenja (može se nazvati i ubrzani "step-up" - engl. *accelerated step-up*) koristi se kod blage i umjerene bolesti s malo rizičnih čimbenika. Ukoliko ne dođe do poboljšanja, prelazi se na potentnije lijekove koji nerijetko imaju ozbiljnije nuspojave. Za bolesnike s blagim i umjerenim CB-om primjereno je liječenje izvan bolnice (ambulantno), a izbor lijekova ovisi o lokalizaciji lezije. "Top-down" terapija koristi se kod prisutnih rizičnih čimbenika za tešku bolest, nastoji se spriječiti ovisnost o kortikosteroidima te što prije uvesti imunomodulatore ili biološku terapiju. Za strikturirajući i penetrirajući

oblik bolesti, kod fistula, apscesa i dr. treba učiniti ranu operaciju te primjenu anti-TNF profilakse.

Ileocekalno lokaliziran CB

Indukcija

Prema ECCO smjernicama³⁶, preporučena početna (inicijalna) terapija za blago aktivan ileocekalno lokaliziran CB je nesistemska kortikosteroid budesonid u dnevnoj dozi od 9 mg. Za istu lokalizaciju, a umjerenom aktivnom bolešću preporuča se primjena budesonida (9 mg/dnevno) ili sustavnih kortikosteroida (u dozi 0,75 do 1 mg/kg tjelesne težine). Također, kod sumnje na septičke komplikacije mogu se dodati antibiotici. Međutim, teške oblike ileocekalno lokaliziranog CB-a poželjno je inicijalno liječiti sistemskim kortikosteroidima. Bolje prepoznavanje rizičnih čimbenika za progresiju bolesti spustilo je prag za davanje anti-TNF terapije. S obzirom na specifičnost ove lokalizacije glede dugotrajne uspješnosti kirurške terapije, treba razmotriti odluku o davanju anti-TNF terapije. Npr. infliksimab i adalimumab indicirani su kod bolesnika s umjerenom i teškom aktivnom bolešću koji su refraktorni na kortikosteroide, ovisni o kortikosteroidima ili ne toleriraju kortikosteroide.

Kod onih koji imaju relaps bolesti, prikladna je opcija biološka terapija s ili bez imunomodulatora. Kod nekih sa znakovima aktivne bolesti u obzir dolazi ponovno uvođenje kortikosteroida s imunomodulatorima, a za neke bolesnike i kirurško liječenje.

Crohn kolitis

Indukcija

Za bolesnike s Crohn kolitisom inicijalna terapija mogu biti aminosalicilati (npr. sulfasalazin i dr., u dozi 4 grama na dan), ali samo kod blago aktivne bolesti, ili se mogu primijeniti sistemski kortikosteroidi. Kao i kod ileocekalno lokalizirane bolesti, i kod ovih bolesnika s relapsom prikladna je opcija biološka terapija s ili bez imunomodulatora. Kod nekih sa znakovima aktivne bolesti u obzir dolazi ponovno uvođenje kortikosteroida s imunomodulatorima, a za neke bolesnike prije uvođenja imunomodulatora ili biološke terapije treba razmotriti kirurško liječenje. Zanimljivo je da je klinički lakše ocijeniti aktivnost i težinu bolesti kolona nego je to slučaj s tankim crijevom, što je i razlog da se čini da bolest kolona bolje reagira na anti-TNF terapiju nego bolest tankoga crijeva.

Ekstenzivna bolest tankog crijeva (ako je zahvaćeno više od 100 cm tankog crijeva)

Indukcija

Inicijalna je terapija primjena sistemskih kortikosteroida i imunomodulatora (tiopurini, metotreksat). Također, pokazalo se da je anti-TNF terapija djelotvornija ako se aplicira ranije u tijeku bolesti, a kako je bolest tankoga crijeva često karakterizirana progresivnim tijekom (npr. striktura, fistule, apscesi, malnutricija), bolesnicima koji imaju lošu prognozu treba što ranije dati anti-TNF terapiju. Za one koji imaju relapse potrebna je primjena biološke terapije s ili bez azatioprina (imunomodulatora). Također, kod bolesnika s Crohn kolitisom prikladna je primjena nutritivne potpore zbog izraženih nutritivnih deficita.³⁷ U ranim fazama bolesti treba razmotriti i kirurško liječenje. Ovdje treba upozoriti da kirurška terapija ekstenzivne bolesti tankoga crijeva može dovesti do sindroma kratkog crijeva. Isto tako je važno djelotvorno održavati remisiju nakon operativnih zahvata.

Ezofagealni i gastroduodenalni CB

U liječenju ezofagealnog i gastroduodenalnog CB-a osnovna su terapija inhibitori protonske pumpe, a ako je potrebno, dodaju se sistemski kortikosteroidi i imunomodulatori (tiopurini ili metotreksat). Kod teške i refraktorne bolesti daje se anti-TNF terapija, a kod opstruktivnih simptoma dolazi u obzir dilatacija ili kirurško liječenje.

Tablica 1 - Lijekovi za održavanje remisije kod Crohnove bolesti

Lijekovi	Crohnova bolest
Aminosalicilati	-nisu djelotvorni kao terapija održavanja nakon remisije inducirane lijekovima -kao terapija održavanja nakon resekcije tankog crijeva: u dozi > 2 grama/dnevno, početi s terapijom unutar 2 tjedna nakon operacije, najmanje 2 godine
Kortikosteroidi	-nemaju ulogu u održavanju remisije ni u UK-u ni u CB-u
Tiopurini	-efikasni su u održavanju remisije CB-a
Metotreksat	-efikasan u održavanju remisije CB-a
Anti-TNF terapija	-može se dati kao terapija održavanja remisije

Terapija održavanja remisije kod Crohnove bolesti

U održavanju remisije kod CB-a kortikosteroidi nemaju ulogu i ne bi se smjeli davati. Nadalje, aminosalicilati nisu djelotvorni kao terapija održavanja nakon remisije inducirane lijekovima. S druge strane, imunomodulatori (tiopurini, metotreksat) efikasni su u održavanju remisije. Anti-TNF terapija može se dati kao terapija održavanja remisije (Tablica 1). Kod bolesnika kod kojih je indukcija remisije postignuta biološkom terapijom, indicirana je primjena biološke terapije u održavanju remisije. Terapiju održavanja anti-TNF lijekom treba primjenjivati najmanje godinu dana nakon verificirane duboke remisije bolesti (kliničke i endoskopske remisije).³⁸

U nastavku preporuke ECCO smjernica³⁶ navode da se kod azatioprina kao terapije održavanja remisije terapija može prekinuti četiri godine nakon postignute remisije. Za metotreksat ili anti-TNF terapiju nema preporuke za dužinu primjene terapije održavanja: može se davati prolongirana terapija, ali treba razmotriti potencijalne rizike i koristi od navedene terapije.

Dodatan problem u liječenju CB-a predstavlja fistulirajući oblik ove bolesti.³⁹ Fistulirajući oblik CB-a odnosi se na perianalne fistule i neperianalne fistule, kao što su fistule između pojedinih crijevnih vijuga (entero-enteralne), između crijeva i drugih organa (npr. s mokraćnim mjehurom, vaginom i dr.) i između crijeva i trbušne stijenke (enterokutane). Na odluku o terapijskom pristupu u ovom obliku CB-a utječu sljedeći čimbenici: podrijetlo fistula i anatomske odnose, dominantne promjene u crijevima (upala ili stenoza), prisutnost apscesa, sistemski simptomi i poremećaj kvalitete života te procjena nutritivnog statusa. Različite se klasifikacije perianalnih fistula koriste (npr. Parksova klasifikacija koja je pogodna

kirurzima kod odluke o načinu kirurškog liječenja)⁴⁰, ali u praksi najkorisnija je podjela na jednostavne i komplicirane fistule.⁴¹ Prema ECCO konsenzusu³⁹, za jednostavne perianalne fistule važno je znati jesu li asimptomatske ili simptomatske te dodatno isključiti postojanje apscesa. Ako su fistule simptomatske (npr. komunikacija s mokraćnim mjehurom, vaginom, drugim organima, trbušnom stijenkom), one se moraju obavezno zatvoriti. Uz to, treba dodati antibiotike, kao što su metronidazol ili ciprofloksacin. U pravilu, za jednostavne perianalne fistule daju se antibiotici kao prva linija, azatioprin/merkaptopurin kao druga linija, a anti-TNF terapija (npr. infliksimab i dr.) kao treća linija terapije. Kod kompliciranih oblika potrebno je kirurško liječenje, odnosno zatvaranje fistula, a kao važan prvi korak u terapiji drenaža je perianalnih apscesa. Zaključno, za kompleksne perianalne fistule preporuča se sljedeće: kirurško liječenje, liječenje aktivnog luminalnog CB-a u kombinaciji s kirurškim liječenjem fistule, antibiotici i azatioprin/merkaptopurin kao prva linija terapije u kombinaciji s kirurškom terapijom te anti-TNF terapija (npr. infliksimab, adalimumab) kao druga linija terapije. U terapiji održavanja remisije mogu se koristiti sljedeći načini liječenja: azatioprin/6-merkaptopurin, anti-TNF terapija (npr. infliksimab, adalimumab) ili drenaža *Seton* ili kombinacija drenaže i farmakoterapije. Terapija održavanja provodi se barem godinu dana.

Kirurško liječenje Crohnove bolesti

Bolesnik s CB-om ne može se izliječiti kirurškim zahvatima, ali je kirurška terapija često potrebna kod ovih bolesnika.³⁶ Postoje čvrsti dokazi da opsežne resekcije crijeva više nisu potrebne i potencijalno su štetne.⁴²

Indikacije za kirurško liječenje kod CB-a mogu biti vezane za promjene u tankom crijevu ili u debelom crijevu (Crohn kolitis) i mogu se podijeliti u dvije skupine:

- komplikacije bolesti, kao što su opstrukcije, fistule, toksični megakolon, perforacija i dr.
- neučinkovita medikamentozna terapija, intraktabilna bolest, komplikacije medikamentozne terapije i dr.

Važno je istaknuti da kod komplicirane Crohnove bolesti (npr. kod simptomatskih fistula, opstrukcija crijeva i sl.) kirurško liječenje dolazi u obzir u relativno ranoj fazi bolesti („*top-down*“ pristup).⁴³ Ipak je preporuka da se izbjegavaju resekcije crijeva, izvode minimalne resekcije ako je neophodno, i da se primjenjuje strikturoplastika kad god je to moguće. Potrebna je dobra suradnja gastroenterologa, abdominalnog kirurga i ostalih specijalista uključenih u liječenje bolesnika s CB-om da bi se donijela optimalna odluka o kirurškom liječenju, vremenu izvođenja i vrsti kirurškog zahvata.

Zaključno, ciljevi terapije kod upalnih bolesti crijeva, i u ulceroznom kolitisu i u Crohnoj bolesti, indukcija su i održavanje remisije, cijeljenje sluznice (engl. *mucosal healing*), održavanje prehrane (nutricije), održavanje kvalitete života i za one koji trebaju kirurški zahvat izbor optimalnog trenutka za kiruršku intervenciju.

LITERATURA

1. Silverberg, M.S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I.D., Bernstein, C.N., Brant, S.R., et al. 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(Suppl A):5–36.
2. Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2012;6(10):965-90.
3. Truelove, S.C., Witts, L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*, 1955;2:1041–8.
4. Schroeder, K.W., Tremaine, W.J., Ilstrup, D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 1987;317:1625-9.
5. D'Haens, G., Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Geboes, K., Hanauer, S.B., Irvine, E.J., et al. 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.
6. Travis, S.P.L., Schnell, D., Krzeski, P., et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity [UCEIS]. *Gut*, 2012;61:535–42.
7. Travis, S.P.L., Schnell, D., Krzeski, P., et al. Reliability and initial validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Gastroenterology*, 2013;145:987–95.
8. Kornbluth, A., Sachar, D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2004;99:1371–85.
9. Brown, S.R., Haboubi, N., Hampton, J., George, B., Travis, S.P. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis*, 2008;10:8–29.
10. Konikoff, M.R., Denson, L.A. Role of faecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2006;12:524–34.
11. Van Rheenen, P.F., van de Vijver, E., Fidler, V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*, 2010; 341:c3369.
12. Maunoury, V., Savoye, G., Bourreille, A., Bouhnik, Y., Jarry, M., Sacher-Huvelin, S., et al. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis*, 2007;13:152–5.
13. Latella, G., Vernia, P., Viscido, A., Frieri, G., Cadau, G., Cocco, A., et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2002;97:1169–75.
14. Bourreille, A., Ignjatovic, A., Aabakken, L., Loftus, E.V., Jr., Eliakim, R., Pennazio, M., et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*, 2009;41:618–37.
15. Hollerbach, S., Geissler, A., Schiegl, H., Kullmann, F., Lock, G., Schmidt, J., et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol*, 1998;33:1201–8.
16. Maconi, G., Ardizzone, S., Parente, F., Bianchi, P.G. Ultrasonography in the evaluation of extension, activity, and follow-up of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*, 1999;34:1103–7.
17. Parente, F., Greco, S., Molteni, M., Cucino, C., Maconi, G., Sampietro, G.M., et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003;18:1009–16.
18. Seldenrijk, C.A., Morson, B.C., Meuwissen, S.G., Schipper, N.W., Lindeman, J., Meijer, C.J. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*, 1991;32:1514–20.
19. Bentley, E., Jenkins, D., Campbell, F., Warren, B. How could pathologists improve the initial diagnosis

- of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol*, 2002;55:955–60.
20. Dignass, A., Lindsay, J.O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J.F., Allez, M., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohn's Colitis*, 2012;6(10):991-1030.
21. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*, 2017; 11:1-24.
22. Travis, S.P., Dinesen, L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol*, 2010;30:17–20.
23. Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., Beaugerie, L., Karagiannis, J., Allez, M., et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*, 2010;4(1):7-27.
24. Best, W.R., Bectel, J.M., Singleton, J.W. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology*, 1979;77:843-6.
25. Mary, J.Y., Modigliani, R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*, 1989;30:983-9.
26. Daperno, M., D'Haens, G., van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., Sostegni, R., Rocca, R., Pera, A., Gevers, A., Mary, J.Y., Colombel, J.F., Rutgeerts, P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*, 2004;60:505-12.
27. Satsangi, J., Silverberg, M.S., Vermeire, S., Colombel, J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006;55:749–53.
28. Gaya, D.R., Lyon, T.D., Duncan, A., Neilly, J.B., Han, S., Howell, J., et al. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM*, 2005;98(6):435–41.
29. D'Inca, R., Dal, P.E., Di, L.V., et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*, 2007;22(4):429–37.
30. Seiderer, J., Herrmann, K., Diepolder, H., Schoenberg, S.O., Wagner, A.C., Göke, B., et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol*, 2007;42(11):1376–85.
31. Voderholzer, W.A., Beinhoelzl, J., Rogalla, P., Murrer, S., Schachschal, G., Lochs, H., et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut*, 2005;54(3):369–73.
32. Wold, P.B., Fletcher, J.G., Johnson, C.D., Sandborn, W.J. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy—feasibility study. *Radiology*, 2003;229(1):275–81.
33. Horsthuis, K., Bipat, S., Bennink, R.J., Stoker, J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta analysis of prospective studies. *Radiology*, 2008;247(1):64–79.
34. Seldenrijk, C.A., Morson, B.C., Meuwissen, S.G., Schipper, N.W., Lindeman, J., Meijer, C.J. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*, 1991;32:1514–20.
35. Bentley, E., Jenkins, D., Campbell, F., Warren, B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol*, 2002;55:955–60.
36. Dignass, A., van Assche, G., Lindsay, J.O., Lémann, M., Söderholm, J., Colombel, J.F., et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis*, 2010;4(1):28-62.
37. Krznarić, Z., Kolacek, S., Bender, D.V., Kelečić, D.L., Cuković-Cavka, S., Sinčić, B.M., i sur. Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnoj bolesti. *Liječ Vjesn*, 2010;132(1-2):1-7.
38. Vucelić, B., Čuković-Čavka, S., Banić, M., Bilić, A., Borzan, V., Duvnjak, M., i sur. Hrvatski konsenzus o

- liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom *Acta Med Croatica*, 2013;67:75-87.
39. Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W., van der Woude, C.J., Sturm, A., De Vos, M., et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis*, 2010;4(1):63-101.
40. Parks, A.G., Gordon, P.H., Hardcastle, J. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*, 1976;63:1–12.
41. Bell, S.J., Williams, A.B., Wiesel, P., Wilkinson, K., Cohen, R.C., Kamm, M.A. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003;17:1145–51.
42. Heuman, R., Boeryd, B., Bolin, T., Sjødahl, R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*, 1983;70:519–21.
43. Aratari, A., Papi, C., Leandro, G., Viscido, A., Capurso, L., Caprilli, R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007;26(10):1303–12.

ULOGA PREHRANE KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Andrijana Hranj, Anto Dominković, Marinko Marušić

Upalne bolesti crijeva, u koje spadaju Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, kronična su upalna stanja gastrointestinalnog sustava koja se razlikuju prema stupnju zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava i značajkama upale. Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog sustava, dok upala kod ulceroznog kolitisa počinje u rektumu i ograničena je na kolon. Iako su provedena brojna istraživanja, etiologija upalnih bolesti crijeva još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da do njih dolazi uslijed interakcije više čimbenika, od kojih su najbitniji genetska predispozicija, utjecaj okoline, crijevni mikroorganizmi i imunološki odgovor pojedinca.¹⁻³

Prehrana ima višestruko značenje za upalne bolesti crijeva: kao jedan od čimbenika okoline ima potencijalnu ulogu u etiologiji ovih bolesti, no istovremeno je i jedna od središnjih komponenti liječenja, kao primarna ili kao potporna terapija.⁴ Učinkovitost prehrambenih modifikacija u održavanju remisije i sprečavanju egzacerbacije bolesti također je predmet istraživanja.

Uloga prehrane u etiologiji upalnih bolesti crijeva

Iako je incidencija upalnih crijevnih bolesti još uvijek najveća u Europi i Sjevernoj Americi, tijekom nekoliko posljednjih desetljeća u cijelom svijetu uočen je porast broja slučajeva.⁵⁻⁷ Budući da se pokazalo da incidencija upalnih crijevnih bolesti u nerazvijenim zemljama raste s industrijalizacijom i prelaskom s tradicionalnog načina života na urbani, postavljena je hipoteza da više različitih faktora, kao što su poboljšanje higijenskih uvjeta, korištenje antibiotika i promjene u načinu prehrane, dovode do promjena sastava crijevne mikroflore i utječu na stanje imunološkog sustava povećavajući rizik obolijevanja.

Istraživanjem uloge prehrane dobiveni su proturječni rezultati. Većina studija pokazala je da veći unos vlakana, voća i povrća ima zaštitni učinak, no dio istraživanja nije uspio dokazati povezanost.² Konzumacija omega-3 masnih kiselina prema većini autora pokazuje zaštitni učinak, ali istraživanje provedeno u Japanu utvrdilo je da postoji veći rizik pojave Crohnove bolesti s povećanom konzumacijom omega-3 masnih kiselina.⁸⁻¹¹ Više istraživanja pokazalo je da povećana konzumacija crvenog mesa, omega-6 masnih kiselina, zasićenih masnih kiselina i rafiniranih ugljikohidrata povećava rizik razvoja upalnih crijevnih bolesti.^{11,12}

Smatra se da dojenje smanjuje rizik pojave upalnih bolesti crijeva, s time da je rizik pojave bolesti veći i kod djece koja su dojena kraći vremenski period u usporedbi s onom koja su dulje dojena. Moguća objašnjenja protektivnog djelovanja dojenja uključuju ulogu majčinog mlijeka u stvaranju otpornosti protiv mikroorganizama i antigena iz hrane te u stimulaciji razvoja gastrointestinalne sluznice s njezinim imunološkim svojstvima, kao i odgođeni susret s kravljim mlijekom i ostalim alergenima.^{13,14}

Prehrambeni status pacijenata s upalnim bolestima crijeva

Gubitak tjelesne mase, proteinsko-energetska malnutricija te deficit vitamina i minerala uobičajeni su u akutnoj fazi bolesti. Stupanj pothranjenosti ovisi o trajanju, aktivnosti i proširenosti bolesti. Smatra se da između 20 i 85 % pacijenata s upalnim bolestima crijeva ima nutritivne deficite koji su posljedica nedovoljnog unosa i apsorpcije hrane i povećane energetske potrošnje za vrijeme bolesti. Malnutricija je češća kod oboljelih od Crohnove bolesti zato što upala može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog

sustava, uključujući i tanko crijevo u kojem se odvija apsorpcija najvećeg dijela nutrijenata.¹⁵

Uzroci koji dovode do nutritivnih deficita i pothranjenosti smanjeni su unos hrane, povećane nutritivne potrebe, malapsorpcija koja može biti posljedica operativnog zahvata ili upale crijevne sluznice te s njom povezanog proljeva i interakcije lijekova s hranom.

Konzumacija hrane često je povezana s pojavom bolnih i neugodnih simptoma pa pacijenti gube apetit ili svojevrijedno smanjuju unos hrane.

Za razliku od 20 do 30 % oboljelih od ulceroznog kolitisa koji će se tijekom života morati podvrgnuti operativnom uklanjanju oboljelog dijela crijeva, kod Crohnove bolesti ova se brojka penje na 50 do 70 %. Budući da se vrlo često uklanja velik dio tankog crijeva, može doći do sindroma kratkog crijeva, odnosno stanja u kojem preostali dio crijeva ne može dovoljno efikasno apsorbirati određene nutrijente iz hrane, ovisno o tome koji je i koliki segment tankog crijeva uklonjen.

Od lijekova koji smanjuju apsorpciju nutrijenata iz hrane najvažniji su kortikosteroidi i aminosalicilati. Duža terapija kortikosteroidima može dovesti do smanjenja mišićne mase, hiperglikemije, dijabetesa, osteopenije, osteoporoze, oštećenja jetre i bubrega, a kod djece može doći do zaostajanja u rastu i razvoju.

Aminosalicilati kod manjeg dijela pacijenata mogu izazvati mučninu i proljeve. Jedan od njih, sulfasalazin, antagonist je folne kiseline i smanjuje njezinu apsorpciju, što može dovesti do anemije.

Prehrambeni deficiti koji se na vrijeme ne uoče i ne korigiraju mogu dovesti do ozbiljnih posljedica, kao što su anemija, osteoporoza, kompromitirani imunološki sustav te zaostajanje u rastu i razvoju kod djece i adolescenata.

Najčešći prehrambeni deficiti kod upalnih bolesti crijeva

Kalorije

Nedovoljan energetske unos posljedica je malapsorpcije, povećanih energetske potreba za vrijeme infekcije i upale i gubitka apetita do kojeg dolazi zbog straha od pojave simptoma kao što su bolovi u abdomenu i proljev nakon konzumacije hrane.

Proteini

Do deficita proteina može doći zbog smanjenog unosa hrane, povećanog gubitka proteina iz gastrointestinalnog sustava uzrokovanog upalom i zbog povećanog katabolizma, uzrokovanog terapijom steroidnim lijekovima ili infekcijom. Negativna dušična ravnoteža prisutna je kod više od 50 % bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću.¹⁶

Tekućina i elektroliti

Deficiti se obično javljaju zbog proljeva i kod sindroma kratkog crijeva. Kod oboljelih od Crohnove bole-

sti opisani su deficiti kalija, magnezija, kalcija i fosfata.

Magnezij i cink

Sindrom kratkog crijeva i obilni proljevi najčešće dovode do manjka magnezija i cinka.

Kalcij

Terapija kortikosteroidima, deficit vitamina D, smanjena konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda, malapsorpcija i proljev mogu dovesti do deficita kalcija.

Željezo

Smanjeni unos hranom, malapsorpcija i krvarenja u probavnom traktu dovode do manjka ovog minerala. Neka istraživanja pokazala su da i više od 50 % bolesnika s ulceroznim kolitisom pati od manjka željeza.

Selen

Smanjena koncentracija selena uočena je kod pacijenata kojima je resekcijom uklonjeno više od 200 centimetara tankog crijeva.

Vitamini topivi u mastima

Deficit vitamina topivih u mastima povezan je s prisutnošću i obujmom steatoreje te sa smanjenom količinom žučnih soli.

Vitamin D

Nedostatak je uglavnom posljedica terapije kortikosteroidima. Više od polovice oboljelih od Crohnove bolesti ima nisku koncentraciju 25 hidroksi-vitamina D u serumu pa stoga kod otprilike 45 % bolesnika dolazi do razvoja osteopenije ili osteomalacije.^{16,17}

Vitamini topivi u vodi

Manjak vitamina topivih u vodi najčešće je posljedica kirurške resekcija terminalnog ileuma gdje dolazi do njihove apsorpcije.

Vitamin B₁₂

Kirurška resekcija terminalnog ileuma, koji je mjesto apsorpcije vitamina B₁₂, i terapija sulfasalazinom mogu dovesti do snižene koncentracije ovog vitamina.

Folna kiselina

Manjak folne kiseline uglavnom je posljedica smanjenog unosa hranom i terapije sulfasalazinom i metotreksatom, pa se pacijentima koji su na terapiji ovim lijekovima ili kojima je dokazan deficit folne kiseline

preporučuje suplementacija. Ovo je posebno važno kod trudnica i općenito žena u reproduktivnoj dobi jer je folna kiselina nužna za pravilan razvoj živčanog sustava novorođenčeta i sprečavanje teškog defekta neuralne tube, tzv. spine bifide. Pacijentima se ne preporučuje niti konzumacija alkohola jer on ometa apsorpciju folne kiseline. Manjak folne kiseline povezuje se s povećanim rizikom nastanka karcinoma kolona.^{15,18}

Dijetoterapija aktivnog oblika bolesti

Prehrana kod aktivnog oblika bolesti može imati ulogu primarne ili potporne terapije, a osim oralnog unosa hrane često se primjenjuju enteralna i parenteralna prehrana. Kao primarna terapija koja smanjuje upalu i inducira remisiju kod Crohnove bolesti koristi se prvenstveno enteralna prehrana, dok ulogu potporne terapije uz lijekove mogu imati sva tri oblika prehrane.

Prioritet dijetoterapije uspostavljanje je i održavanje dobrog prehrambenog statusa pacijenta i zaustavljanje gubitka tjelesne i mišićne mase pa je stoga vrlo važno što preciznije odrediti prehrambeni status te energetske i proteinske potrebe pacijenta. Osim o prehrambenom statusu, izbor dijetoterapije ovisi o ozbiljnosti napadaja bolesti, stupnju zahvaćenosti crijeva, intenzitetu proljeva, prisutnosti krvarenja u probavnom sustavu i eventualnim prethodnim operacijama.

Određivanje prehrambenog statusa pacijenata s upalnim bolestima crijeva

Za određivanje prehrambenog statusa mogu se koristiti antropometrijski pokazatelji, kao što su tjelesna masa i tjelesna visina, indeks tjelesne mase (ITM), gubitak tjelesne mase, debljina kožnog nabora, obujam nadlaktice i obujam mišića nadlaktice. Prednost ovih mjerenja je što su brza i relativno jednostavna, a nedostatak je što ne pružaju potpunu i točnu informaciju o prehrambenom statusu pacijenta. Poznato je da pacijenti mogu imati ITM koji je u normalnom rasponu ili čak ukazuje na prekomjernu tjelesnu masu, a da je istovremeno prisutan gubitak mišićne mase i drugi prehrambeni deficiti.

Informacije o prehrambenom statusu mogu se upotpuniti određivanjem biokemijskih indikatora proteinskog statusa, od kojih se najčešće koriste serumski *albumin*, *prealbumin* i *transferin*.

Smanjene vrijednosti albumina povezane su s povećanim morbiditetom, smrtnošću i duljim boravkom u bolnici. Albumin ima dugačko vrijeme poluživota (oko 20 dana) pa nije dobar pokazatelj kratkoročnog pogoršanja proteinskog statusa niti može brzo pokazati kolika je uspješnost prehrambenih intervencija u ispravljanju proteinske malnutricije. Treba imati na umu da vrijednosti albumina padaju u akutnoj fazi upale pa snižene vrijednosti ne ukazuju nužno na proteinsku malnutriciju, već mogu biti posljedica upalnih reakcija, dok povišene vrijednosti mogu biti posljedica dehidracije ili terapije kortikosteroidima.

Za razliku od albumina, prealbumin ima kratko vrijeme poluživota (2 dana) pa je bolji indikator kratkoročnih promjena unosa nutrijenata. Kao i kod albumina, vrijednosti mu mogu biti snižene zbog upale. Snižena koncentracija prealbumina prisutna je i kod bolesti jetre, kao što su hepatitis i ciroza, kod malapsorpcije i kod hipertireoze, a povišene kod bolesti bubrega i Hodgkinove bolesti.

Transferin ima vrijeme poluživota od 8 do 10 dana i smatra se dobrim indikatorom proteinskog statusa, ali samo u odsutnosti upale i deficita željeza. Kod deficita željeza koncentracija se u serumu povećava, dok se kod upale smanjuje, tako da niti ovaj protein nije pouzdan pokazatelj proteinskog statusa kod upalnih bolesti crijeva.

Kako bi se detektirali pacijenti kojima prijete pothranjenost, razvijeni su brojni upitnici kojima se obavlja

probir ugroženih pacijenata i prema potrebi pruža im se nutritivna potpora. Preporučuje se korištenje validiranih upitnika, kao što su NRS 2002 (*Nutritional Risk Screening*, odnosno upitnik za procjenu nutritivnog rizika iz 2002. godine), SGA (*Subjective Global Assessment* ili subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa) i MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool* ili univerzalni obrazac za procjenu malnutricije). Ovim upitnicima procjenjuje se rizik od pothranjenosti putem podataka o indeksu tjelesne mase, nenamjernom gubitku tjelesne mase, stadiju bolesti i unosu hrane.

Potrebe za energijom, proteinima i mikronutrijentima kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva

Smatra se da su energetske potrebe pacijenata s upalnim bolestima crijeva slične kao i kod zdrave populacije te se uglavnom preporučuje energetski unos od 25-30 kcal/kg tjelesne mase dnevno.^{5, 16, 19}

Točnije određivanje energetske potrebe odraslih moguće je korištenjem Harris-Benedictove ili Mifflin-St. Jeorove jednadžbe za računanje energetske potrošnje u mirovanju (REE = *resting energy expenditure*).

Harris-Benedictova jednadžba

Za muškarce:

$$REE = 66,473 + 13,752 \times \text{tjelesna masa (kg)} + 5,003 \times \text{tjelesna visina (cm)} - 6,755 \times \text{dob (godine)}$$

Za žene:

$$REE = 665,096 + 9,563 \times \text{tjelesna masa (kg)} + 1,850 \times \text{tjelesna visina (cm)} - 4,676 \times \text{dob (godine)}$$

Mifflin-St. Jeorova jednadžba

Za muškarce:

$$REE = 10 \times \text{tjelesna masa (kg)} + 6,25 \times \text{tjelesna visina (cm)} - 5 \times \text{dob (godine)} + 5$$

Za žene:

$$REE = 10 \times \text{tjelesna masa (kg)} + 6,25 \times \text{tjelesna visina (cm)} - 5 \times \text{dob (godine)} - 161$$

Dobiveni rezultat množi se faktorom stresa zbog bolesti koji iznosi od 1,3 do 1,5.

Iako su jednadžbe za računanje energetske potrošnje najčešće dovoljne za procjenu odgovarajućeg energetskeg unosa, kod nekih pacijenata njihovim korištenjem nije moguće postići zadovoljavajući prehrambeni status. U takvim slučajevima preporučuje se korištenje indirektne kalorimetrije kao mnogo pouzdanijeg indikatora energetske potrebe.¹⁹

Određivanje energetske potrošnje dojenčadi, djece i adolescenata vrlo je važno kako bi se spriječilo zaostajanje u rastu i razvoju. Dojenčadi je potrebno i do 120 kcal/kg tjelesne mase, a adolescentima do 80 kcal/kg tjelesne mase.²⁰

U aktivnoj fazi bolesti potreban je povećan unos proteina. Odraslim pacijentima preporučuje se dnevni unos od oko 1,2-1,5 g proteina/kg tjelesne mase, dok dnevne potrebe dojenčadi, djece i adolescenata iznose 2,0-2,5 g proteina/kg tjelesne mase.^{19,20} Procjena potreba za proteinima ovisi o prisutnosti gubitka mišićnog tkiva i o biokemijskim parametrima proteinskog statusa.

Kao što je već navedeno, kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva česti su deficiti različitih mikronutrijenata, pa se stoga preporučuje redovita kontrola kako bi se manjak vitamina i minerala na vrijeme uočio i korigirao.¹⁹

Enteralna prehrana

Pod enteralnom prehranom podrazumijevamo unos nutrijenata izravno u želudac ili u početne dijelove tankog crijeva putem sonde. U enteralnu prehranu u širem smislu možemo ubrojiti i oralne nutritivne suplemente koji se konzumiraju kao dopuna uobičajenoj prehrani.

Enteralne pripravke ili formule možemo podijeliti na monomerne, oligomerne i polimerne. Polimerne formule sadrže intaktne proteine, ugljikohidrate u obliku polimera glukoze i lipide kao dugolančane ili kombinacija dugolančanih i srednjelančanih triglicerida. Oligomerni pripravci sadrže proteine hidrolizirane do aminokiselina ili kraćih peptida, ugljikohidrate u obliku jednostavnih šećera i parcijalno hidroliziranih maltodekstrina ili polimera glukoze, a masti dolaze kao dugolančani ili kombinacija dugolančanih i srednjelančanih triglicerida. Monomerni pripravci sastoje se od aminokiselina, monosaharida, disaharida, minimalnih količina masti u obliku srednjelančanih triglicerida i esencijalnih masnih kiselina te neznatnih količina natrija i kalija.²¹

Iako je enteralna prehrana učinkovita u postizanju remisije kod 50-60 % pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti, terapija kortikosteroidima efikasnija je pa se odraslim bolesnicima enteralna prehrana preporučuje kao primarna terapija samo u slučajevima kad je terapija lijekovima kontraindicirana.¹⁹ U ostalim slučajevima enteralna prehrana ima ulogu dodatne terapije uz lijekove, prvenstveno za poboljšavanje ili održavanje zadovoljavajućeg prehrambenog statusa, posebno kod pothranjenih bolesnika i bolesnika s upalnom stenozom crijeva.

Bolesnicima oboljelima od ulceroznog kolitisa enteralna prehrana preporučuje se samo kao potporna terapija za korekciju nutritivnih deficita.

Smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam preporučuju korištenje oralnih nutritivnih suplemenata kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva ako je potrebno dodatno unijeti do 600 kcal dnevno uz uobičajenu prehranu. Ako je potrebno suplementirati više od 600 kcal dnevno i to tijekom duljeg razdoblja, pacijentima oboljelima od Crohnove bolesti preporučuje se enteralna prehrana putem sonde, dok se prehrana sondom oboljelima od ulceroznog kolitisa preporučuje samo u iznimnim slučajevima, kao što su toksični megakolon ili perforacija kolona.¹⁶

Kod pedijatrijske populacije enteralna prehrana predstavlja primarnu terapiju aktivnog oblika Crohnove bolesti. Njena prednost pred terapijom kortikosteroidima u tome je što smiruje upalni proces, potiče zacjeljivanje crijevne sluznice, dovodi do remisije, ispravlja posljedice pothranjenosti, kao što su zaostajanje u rastu i razvoju, a nema brojnih nuspojava povezanih s ovim lijekovima.¹⁶

Budući da nisu primijećene razlike u učinkovitosti između polimernih, oligomernih ili monomernih pripravaka u enteralnoj prehrani, uglavnom se primjenjuju standardni polimerni pripravci s umjerenim sadržajem masti.¹⁹ Prednost polimernih pripravaka je što su jeftiniji i imaju bolja organoleptička svojstva.

Za vrijeme totalne enteralne prehrane pacijentima se isključuje sva ostala hrana i tekućine, osim vode. Do kliničkog odgovora može doći već nakon 10 dana te je moguće i da pacijent uđe u remisiju, no istraživanja su pokazala da do zacjeljivanja sluznice dolazi tek nakon 8 i više tjedana enteralne prehrane.²² Duljina trajanja isključive enteralne prehrane nije bila jednaka u svim istraživanjima koja su dokazala njezinu efikasnost u uvođenju bolesti u remisiju, no u većini studija radilo se o razdobljima od 4 do 8 tjedana.²³

Parenteralna prehrana

Parenteralnom prehranom zaobilazi se gastrointestinalni sustav, a nutrijenti se unose direktno u krvne žile putem infuzije.

Parenteralna prehrana indicirana je samo kod pacijenata koji ne toleriraju oralni unos hrane niti enteralne pripravke, kad oralni ili enteralni unos nije siguran ili se njime ne može postići odgovarajući unos nutrijenata te kod nefunkcionalnog, nedostupnog ili perforiranog crijeva.

Parenteralna prehrana ne preporučuje se ni kao primarna terapija niti za održavanje remisije kod upalnih bolesti crijeva. Većina istraživanja pokazala je da totalna parenteralna prehrana s odmaranjem crijeva nije nužna i da ne pomaže u bržem postizanju remisije.

Kod oboljelih od Crohnove bolesti najčešće indikacije za parenteralnu prehranu uključuju opstrukciju crijeva, sindrom kratkog crijeva i enterokutane fistule, dok se kod ulceroznog kolitisa parenteralna prehrana preporučuje samo pothranjenim pacijentima i pacijentima kojima prijeti pothranjenost prije ili nakon kirurškog zahvata, ako ne toleriraju oralni niti enteralni unos hrane.^{19,24}

Parenteralna prehrana ima ulogu u korekciji ili prevenciji pothranjenosti i u slučajevima kad je oralni ili enteralni unos moguć, ali nije dovoljan. Tada se zajedno koriste oralni, enteralni i parenteralni unos nutrijenata kako bi se postigao bolji prehrambeni status pacijenta.²³

Oralna prehrana

Iako ne postoji jedinstvena dijeta za oboljele od upalnih bolesti crijeva koja bi mogla pomoći u postizanju remisije kod pacijenata s aktivnim oblikom bolesti, vrlo je bitno da ovi pacijenti prođu kroz probir na malnutriciju i u slučaju malnutricije dobiju odgovarajuću nutritivnu potporu, uključujući i individualne upute o prehrani.¹⁹

Pacijentima u akutnoj fazi bolesti, za koje se procijeni da mogu započeti s oralnim unosom hrane, u početku se preporučuje prehrana bez laktoze i sa što manjom količinom vlakana. Hranu je bolje rasporediti u više manjih obroka jer se pokazalo da je na taj način lakše ostvariti adekvatan unos nutrijenata. Laktoza je disaharid koji se nalazi u mlijeku i u manjoj količini u mliječnim proizvodima koji mnogi pacijenti u aktivnoj fazi bolesti slabo podnose. Konzumacija namirnica koje ju sadrže kod njih dovodi do nadimanja, flatulencije, grčeva i proljeva. Smatra se da se ovi simptomi javljaju zato što upaljena crijevna sluznica luči manje enzima laktaze potrebnog za razgradnju laktoze. Sa smirivanjem napadaja bolesti i regeneracijom crijevnih sluznica obično se vraća i sposobnost stvaranja laktaze. Kao i kod određenog postotka zdravih osoba, i kod dijela pacijenata s upalnim bolestima crijeva trajno je prisutan manjak laktaze pa oni i u razdoblju mirovanja bolesti moraju ograničavati unos mlijeka i mliječnih proizvoda.

Konzumacija namirnica bogatih vlaknima (svježe i neoguljeno voće i povrće s visokim sadržajem vlakana, mahunarke, integralne žitarice i njihove prerađevine) u početku je ograničena zato što vlakna kao neprobavljivi sastojci hrane dospijevaju u debelo crijevo gdje postaju supstrat crijevnim mikroorganizmima. Crijevni ih mikroorganizmi razgrađuju do kratkolančanih masnih kiselina i plinova koji izazivaju iste simptome kao i neprobavljena laktoza.

Ograničena je i konzumacija pikantne i jako začinjene ili pržene hrane, kave i ostalih napitka koji sadrže kofein, kao i svake namirnice koja određenom pacijentu izaziva probleme.

Ako je prisutna steatoreja, unos masnoća treba ograničiti. Kako bi se zadovoljile energetske potrebe, dio masnoća može se zamijeniti srednjelančanim masnim kiselinama koje se apsorbiraju izravno u portalnu cirkulaciju i transportiraju do jetre gdje se oksidiraju. Zbog malapsorpcije masnoća potrebno je kontrolirati i korigirati deficit vitamina topivih u mastima, ako do njega dođe.

S poboljšavanjem stanja, u prehranu se polako uključuju namirnice s manjom količinom vlakana i laktoze. Važno je naglasiti da namirnice koje stvaraju poteškoće nisu iste za sve pacijente, kao i da je brzina napretka u proširivanju dijeta dodavanjem većeg broja namirnica vrlo individualna.

I dalje je potrebno pratiti prehrambeni status pacijenta i ispravljati uočene deficite. Kod nekih pacijenata niti nakon normaliziranja prehrane nije moguće postići zadovoljavajući unos nutrijenata. U takvim slučajevima treba razmotriti suplementaciju multivitaminskim preparatima i oralnim nutritivnim suplementima.

Dijetoterapija upalnih bolesti crijeva u remisiji bolesti

Cilj je dijetoterapije u razdobljima remisije učiniti prehranu što raznovrsnijom uključivanjem većeg broja namirnica iz svih prehrambenih skupina kako bi se omogućio optimalan unos energije, proteina i ostalih makro i mikronutrijenata.

Prehrambeni status pacijenata u remisiji bolesti

Kod većine pacijenata moguće je postići normalan prehrambeni status zadovoljavajućim unosom energije i nutrijenata, iako se i u remisiji mogu nastaviti problemi, kao što su gubitak apetita i nedovoljan unos hrane.

Pothranjenost se javlja kod manjeg broja pacijenata kao posljedica malapsorpcije zbog kirurških zahvata, sindroma kratkog crijeva te bakterijskog prerastanja, i to uglavnom kod oboljelih od Crohnove bolesti. Kod njih češće dolazi do smanjene gustoće kostiju i gubitka mišićne mase, čak i kad prema indeksu tjelesne mase nisu pothranjeni ili imaju prekomjernu tjelesnu masu.

Za razliku od aktivne faze bolesti, pacijentima je u remisiji dovoljan unos proteina od oko 1 grama/kg tjelesne mase dnevno, što odgovara preporukama za zdravu populaciju.¹⁹

Specifični deficiti najčešće su posljedica terapije lijekovima. Kao što je već spomenuto, terapija steroidima dovodi do smanjene koncentracije vitamina D u serumu, čije posljedice mogu biti osteopenija i osteoporoza. Kod oboljelih od Crohnove bolesti povećan je rizik prijeloma kostiju pa se zato svim pacijentima na terapiji steroidnim lijekovima preporučuje praćenje razine vitamina D i kalcija u serumu te suplementacija prema potrebi.^{16,19}

Od ostalih deficita, kod pacijenta na terapiji sulfasalazinom može doći do anemije kao posljedice nedostatka željeza, folne kiseline i vitamina B₁₂. Deficit vitamina B₁₂ prisutan je i kod pacijenata kojima je resekcijom uklonjen dio terminalnog ileuma u kojem dolazi do njegove apsorpcije. U tom slučaju suplementacija se provodi putem injekcija koje se obično daju jednom mjesečno ili putem nosnih sprejeva.

Uloga enteralne i parenteralne prehrane

Suplementarna enteralna prehrana može pomoći u korekciji nutritivnih deficita kod Crohnove bolesti.

Neka istraživanja pokazala su da nastavak korištenja suplementarne enteralne prehrane i nakon aktivne faze bolesti produžuje period do pojave relapsa, a kod djece i adolescenata oralni nutritivni suplementi mogu povoljno utjecati na rast i produljiti razdoblje remisije bolesti. Za sada nema dovoljno podataka koji bi ukazivali na pozitivan utjecaj enteralne prehrane u održavanju remisije kod ulceroznog kolitisa pa se ona u tu svrhu ne preporučuje.^{16, 19}

Parenteralna prehrana ne preporučuje se za održavanje remisije kod upalnih bolesti crijeva, već je indicirana uglavnom kod pacijenata sa sindromom kratkog crijeva kod kojih je znatno smanjen apsorpcijski kapacitet crijeva.¹⁹ Iako se kod većine pacijenata preostali dio tankog crijeva nakon određenog vremena adaptira te je uz suplementaciju moguće postići zadovoljavajući unos nutrijenata, kod dijela pacijenata dolazi do trajnog kroničnog zatajenja crijeva pa su oni doživotno ovisni o parenteralnoj prehrani.

Oralna prehrana

Smatra se da u razdobljima remisije nije potrebno provođenje nikakve specifične dijeta.¹⁹ Pacijenti često nasumično eliminiraju određene namirnice iz straha da će one dovesti do pojave simptoma pa i dalje postoji rizik nutritivnih deficita. Kao i kod aktivnog oblika bolesti, ne preporučuje se konzumacija masne, pržene i pikantne hrane. Mlijeko i mliječni proizvodi važan su izvor proteina i kalcija pa je njihovu konzumaciju potrebno ograničiti samo pacijentima koji pate od nedostatka enzima laktaze. Čak i ti pacijenti uglavnom dobro podnose mliječne proizvode, kao što su jogurt i sirevi, koji sadrže manje laktoze od mlijeka.

Vlakna su sastojci hrane koji imaju mnoge pozitivne učinke na ljudsko zdravlje pa se zato restrikcija njihove konzumacije preporučuje samo u vrijeme pogoršanja bolesti. Trajna je restrikcija potrebna ako je prisutna striktura kako bi se smanjio rizik opstrukcije crijeva i smanjili popratni simptomi. U ostalim slučajevima, kad je bolest u mirovanju, poželjno je polako povećavati unos vlakana do preporučene količine koja iznosi 25 g na dan za žene i 38 g na dan za muškarce. Vrlo je važno postupno, tijekom nekoliko tjedana, povećavati količinu vlakana u hrani zato što prebrza konzumacija prevelike količine vlakana može dovesti do stvaranja plinova u crijevima, napuhavanja i grčeva u abdomenu.

Kod pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva, posebno kod onih sa sindromom kratkog crijeva, češće se nego kod ostatka populacije javljaju bubrežni kamenci. Pacijentima koji su skloni stvaranju oksalatnih kamenaca urinarnog trakta može se savjetovati restrikcija konzumacije namirnica bogatih oksalatima u koje spadaju kakao, čokolada, crni čaj, kava, pivo, jagode, maline, kupine, borovnice, orašasti plodovi, špinat, blitva i ostalo tamnozeleno lisnato povrće, cikla, grah i soja.¹⁹ Visoke doze suplemenata vitamina C (više od 2 mg na dan) mogu se u organizmu metabolizirati u oksalate pa također nisu preporučljive.

Kako bi se pacijentima olakšao prelazak s početne, vrlo restriktivne dijeta na raznovrsniju prehranu koja bi istovremeno produljila trajanje remisije, osmišljeno je više dijeta, od kojih je evaluiran učinak eliminacijsko-reintrodukcijske dijeta, LOFFLEX dijeta, specifične ugljikohidratne dijeta i FODMAP dijeta: a) Eliminacijsko-reintrodukcijska dijeta uključuju pažljivo i sporo uvođenje u prehranu jedne po jedne namirnice na dan i isključivanje onih namirnica koje dovode do pojave simptoma.

Učinkovitost eliminacijsko-reintrodukcijske dijeta u održavanju remisije kod Crohnove bolesti potvrđena je randomiziranom kontroliranom studijom koja je pokazala da je kod pacijenata koji su je provodili remisija trajala dulje i u razdoblju praćenja od dvije godine bilo je manje relapsa nego u kontrolnoj grupi, iako je stopa relapsa bila velika u obje grupe (62 % u usporedbi sa 79 % u kontrolnoj grupi).²⁴

b) Alternativa ovoj dijeti je tzv. LOFFLEX (*low-fibre, fat-limited exclusion*) reintrodukcijska dijeta, odno-

sno dijeta s niskim sadržajem vlakana i limitiranom količinom masnoća. LOFFLEX dijeta temelji se na opažanju da kod pacijenata s Crohnovom bolešću često dolazi do pojave simptoma nakon konzumacije hrane s visokim udjelom vlakana i masnoće. Ova dijeta uključuje bržu reintrodukciju različitih namirnica, umjesto jedne po jedne namirnice. Dijeta započinje osnovnom fazom koja se sastoji od hrane za koju je vjerojatnost izazivanja simptoma najmanja. Dnevno je dopuštena konzumacija masnoća u količini do 50 grama i do 10 grama vlakana, a isključene su još neke namirnice koje često dovode do pojave simptoma, kao što su kvasac i kava. Osnovna faza traje najmanje dva tjedna, nakon čega slijedi reintrodukcijaska faza u kojoj se jedna po jedna uključuju namirnice za koje je veća vjerojatnost izazivanja simptoma. Reintrodukcijaska faza traje nekoliko mjeseci, a cilj je da prehrana pacijenta bude što raznovrsnija te da su istovremeno isključene sve namirnice koje dovode do pojave simptoma bolesti.²⁶

c) SCD (*specific carbohydrate diet*) ili specifična ugljikohidratna dijeta temelji se na pretpostavci da pacijenti s upalnim bolestima crijeva zbog nefunkcionalnosti enzima disaharidaza potrebnih za probavu i apsorpciju namirnica koje sadrže veću količinu disaharida i amilopektina mogu optimalno apsorbirati samo monosaharide. U ovoj su dijeti dopuštene namirnice koje sadrže monosaharide, dok su disaharidi i većina polisaharida isključeni. Dopuštena je konzumacija orašastih plodova, nekih mliječnih proizvoda koji ne sadrže laktozu, mesa, jaja, maslaca, biljnih ulja i gotovo svih vrsta voća i povrća koje sadrži više linearnog polimera glukoze, amiloze, nego razgranatog polimera, amilopektina. Zabranjene su namirnice koje sadrže saharozu, maltozu, izomaltozu i laktozu, zatim žitarice i pseudožitarice te njihovi proizvodi, krumpir, mlijeko, sirevi s visokim sadržajem laktoze, soja i većina prehrambenih aditiva.²⁷ Istraživanja učinkovitosti ove dijeta uglavnom su bila retrospektivna te su provedena na pedijatrijskoj populaciji s Crohnovom bolešću, a u manjoj mjeri na oboljelima od ulceroznog kolitisa i na odraslim pacijentima. Pokazalo se da SCD dovodi do poboljšanja kliničkih i laboratorijskih parametara kod nekih pacijenata s upalnim bolestima crijeva, no potrebno je više kvalitetnih prospektivnih studija kako bi se u potpunosti ocijenila uspješnost i sigurnost ove dijeta.²⁷⁻³⁰

d) U FODMAP dijeti (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) ograničena je konzumacija namirnica koje sadrže fermentabilne oligosaharide (fruktane i galaktane), disaharide (laktozu), monosaharide (fruktozu) i polirole (ksilitol, sorbitol i manitol). Nakon što dospiju u debelo crijevo, ovi spojevi svojim osmotskim efektom izazivaju povećani ulazak tekućine te postaju supstrati crijevnoj mikroflori koja ih razgrađuje do plinova, što sve zajedno dovodi do flatulencije i proljeva.

Ova je dijeta prvenstveno namijenjena pacijentima s funkcijskim poremećajima gastrointestinalnog sustava, kao što je sindrom iritabilnog crijeva. Budući da i kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva može doći do simptoma koji nisu posljedica isključivo upalnih procesa već i funkcijskih poremećaja, provedena je pilot studija koja je pokazala da je kod više od polovice ispitanika došlo do poboljšanja simptoma, kao što su bolovi u abdomenu, proljev i napuhnutost.³¹ Nedostatak je FODMAP dijeta što je vrlo restriktivna pa postoji mogućnost pojave nutritivnih deficita koji su ionako problem kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva te se zato ne smije provoditi bez nadzora liječnika i nutricionista ili dijetetičara. Osim toga, treba uzeti u obzir da se ovom dijetom iz prehrane isključuju prebiotički aktivni spojevi, što može dovesti do promjene u sastavu crijevnih mikroorganizama i do ekspanzije potencijalno proinflammatornih bakterija.

Omega-3 masne kiseline

U omega-3 masne kiseline spadaju eikozapentaenska (EPA) i dokozaheksaenska (DHA) kiselina, koje su prirodno prisutne u masnoj ribi, kao što su haringa, inćuni, losos, sardina, skuša i pastrva, te alfa-linolenska kiselina (ALA) koju nalazimo u lanenim sjemenkama i lanenom ulju, orasima i orahovom ulju, repičinom ulju, chia sjemenkama, soji i sojinom ulju i u manjim količinama u ostalim orašastim plodovima i njihovim uljima.

Činjenica da omega-3 masne kiseline djeluju protuupalno potaknula je provođenje studija koje bi pokazale opravdanost suplementacije omega-3 masnim kiselinama u prevenciji, liječenju i održavanju remisije upalnih bolesti crijeva, no rezultati nisu dosljedni. Iako su neki radovi pokazali da prehrana bogata omega-3 masnim kiselinama štiti od ulceroznog kolitisa te da prehrana s većom zastupljenošću DHA štiti od Crohnove bolesti, druga su istraživanja pokazala da su omega-3 masne kiseline kao terapija kod pacijenata s ulceroznim kolitisom inferiorne sulfasalazinu i eventualno mogu poslužiti kao dopunska terapija uz sulfasalazin za smanjivanje oksidativnog stresa.¹² Također se pokazalo da omega-3 masne kiseline vjerojatno nemaju nikakav utjecaj na održavanje remisije kod upalnih bolesti crijeva.^{19,32}

Probiotici i prebiotici

Poznato je da se mikrobna populacija oboljelih od upalnih crijevnih bolesti po svom sastavu razlikuje od crijevne mikroflore zdravih osoba. Dokazano je da je koncentracija bakterija Bacteroidetes i Firmicutes smanjena, dok je koncentracija actinobakterija i proteobakterija povećana.^{33,34} Crijevna mikroflora pacijenata pokazuje promijenjenu metaboličku aktivnost sa smanjenim stvaranjem kratkolančanih masnih kiselina, od kojih je najbitniji butirat koji štiti crijevni epitel od upale i ubrzava njegovo zacjeljivanje te je važan kao izvor energije za kolonocite.

Iako još uvijek nije jasno je li disbioza uzrok ili posljedica upalnih bolesti crijeva, smatra se da manipulacija crijevnom mikrobiotom oboljelih ima terapijski potencijal, a jedan od načina na koji se može utjecati na nju korištenje je probiotika, prebiotika i njihovih mješavina, sinbiotika.

Probiotici su živi mikroorganizmi koji primijenjeni u adekvatnoj količini imaju povoljne učinke na zdravlje domaćina, a prebiotici su neprobavljivi fermentabilni spojevi koji selektivno stimuliraju rast jedne ili više bakterijskih vrsta u crijevu i na taj način pozitivno utječu na zdravlje organizma domaćina.

Smatra se da probiotici i prebiotici dovode do terapijskog učinka kod upalnih bolesti crijeva putem više različitih mehanizama. Istraživanja su pokazala da mijenjaju sastav crijevnih mikroorganizama i njihova metabolička svojstva povećavajući produkciju kratkolančanih masnih kiselina, što dovodi do snižavanja pH vrijednosti crijeva i inhibicije rasta patogenih mikroorganizama. Velik broj probiotičkih sojeva može stvarati antibakterijske supstance, kao što su vodikov peroksid i mliječna kiselina, ili mogu potaknuti epitelne stanice na stvaranje i izlučivanje antimikrobnih peptida. Probiotičke bakterije zauzimaju mjesta vezivanja na površini epitelnih stanica i na taj način potiskuju patogene bakterije te mogu smanjiti intestinalnu permeabilnost za mikroorganizme i druge patogene.³⁵

U istraživanjima djelotvornosti probiotika kod upalnih bolesti crijeva najčešće su korišteni preparati mikroorganizama *Escherichia coli* Nissle 1917, VSL#3, *Lactobacillus rhamnosus* GC, *Bifidobacterium* i *Saccharomyces boulardii*.

Rezultati su pokazali da se preparat VSL#3, koji je smjesa bakterija *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* i *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, može preporučiti kao terapijska opcija prevencije pouchitisa (upale kirurški stvorenog ilealnog spremnika) kod pacijenata s ulceroznim kolitisom kojima je izvedena kolektomija i analna anastomoza.^{19,36}

Ako ipak dođe do pojave pouchitisa, probiotička mješavina VSL#3 je terapijska opcija u slučaju zakazivanja antibiotske terapije.¹⁹

VSL#3, kao i probiotička bakterija *Escherichia coli* Nissle 1917, pokazali su u više istraživanja blagotvoran utjecaj na postizanje i održavanje remisije kod blažeg do srednje teškog oblika ulceroznog kolitisa. Smatra se da su u održavanju remisije vjerojatno jednako efikasni kao i terapija mesalazinom, pa se mogu koristiti umjesto ovog lijeka kod pacijenata koji su intolerantni ili alergični na 5-aminosalicilate ili kao dodatak standardnoj terapiji kako bi se produljilo razdoblje remisije.^{19,22}

Istraživanja upotrebe probiotika i prebiotika u terapiji aktivne Crohnove bolesti ili za održavanje remisije za sada nisu dala zadovoljavajuće rezultate te se njihova upotreba u ovu svrhu ne preporučuje.^{19,37,38}

Rezultati provedenih istraživanja teško su usporedivi jer su korišteni razni oblici probiotičkih preparata s različitim sojevima u različitim kombinacijama i dozama. Ipak se može zaključiti da probiotici i prebiotici imaju terapijski potencijal u liječenju upalnih bolesti crijeva, ali je potrebno provođenje dodatnih, kvalitetnih kliničkih studija kako bi se točno definirali pojedini probiotički mikroorganizmi i njihove kombinacije i doze koje su najefikasnije u terapiji crijevne upale.

ZAKLJUČAK

Prehrana ima značajnu ulogu u liječenju upalnih bolesti crijeva, kao primarna ili kao potporna terapija. Ne postoji jedinstvena dijeta koja bi se mogla primijeniti kod svih oboljelih, nego je nužan individualan pristup svakom pacijentu. Enteralna prehrana pokazala se učinkovitom kao primarna terapija Crohnove bolesti, prvenstveno kod djece. Važna je i uloga prehrane u korekciji nutritivnih deficita koji se javljaju kod mnogih oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Potencijalnu djelotvornost probiotika, prebiotika i omega-3 masnih kiselina u sprečavanju i liječenju upalnih bolesti crijeva još treba dokazati kliničkim studijama.

LITERATURA

1. Shanahan, F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*, 2001; 10: 622-35.
2. Molodecky, N.A., Kaplan, G.G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010 May;6(5):339-46.
3. Loddo, I., and Romano, C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front. Immunol*, 2015 Nov2;6:551.
4. Campos, F.G., Waitzberg, D.L., Teixeira, M.G., Mucerino, D.R., Kiss, D.R., Habr-Gama, A. Pharmacological nutrition in inflammatory bowel disease. *Nutr Hosp*, 2003; 18: 57-64.
5. Kappelman, M.D., Moore, K.R., Allen, J.K., Cook, S.F. 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.
6. Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., Lakatos, P.L. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*, 2013;7: 322-37.
7. Molodecky, N.A., Soon, I.S., Rabi, D.M., Ghali, W.A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H.W., Kaplan, G.G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012; 142:46-54.
8. Amre, D.K., D'Souza, S., Morgan, K., Seidman, G., Lambrette, P., Grimard, G., Israel, D., Mack, D., Ghadirian, P., Deslandres, C., Chotard, V., Budai, B., Law, L., Levy, E., Seidman, E.G. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*, 2007 Sep;102(9):2016-25. Epub 2007 Jul 7. Erratum in: *Am J Gastroenterol*, 2007 Nov;102(11):2614.
9. Chan, S.S., Luben, R., Olsen, A., Tjonneland, A., Kaaks, R., Lindgren, S., Grip, O., Bergmann, M.M., Boeing, H., Hallmans, G., Karling, P., Overvad, K., Venø, S.K., van Schaik, F., Bueno-de-Mesquita, B., Oldenburg, B., Khaw, K.T., Riboli, E., Hart, A.R. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014 Apr;39(8):834-42.
10. Sakamoto, N., Kono, S., Wakai, K., Fukuda, Y., Satomi, M., Shimoyama, T., Inaba, Y., Miyake, Y., Sasaki, S., Okamoto, K., Kobashi, G., Washio, M., Yokoyama, T., Date, C., Tanaka, H. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*, 2005 Feb;11(2):154-63.
11. Bernstein, C.N., Shanahan, F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2008; 57: 1185-91.
12. Barbalho, S.M., Goulart Rde, A., Quesada, K., Bechara, M.D., de Carvalho Ade, C. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? *Ann Gastroenterol*, 2016 Jan-Mar; 29(1):37-43.
13. Klement, E., Cohen, R.V., Boxman, J., Joseph, A., Reif, S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2004 Nov; 80(5):1342-52.
14. Bergstrand, O., Hellers, G. Breast-feeding during infancy in patients who later develop Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 1983; 18: 903-6.
15. Goh, J., O'Morain, C.A. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003 Feb;17(3):307-20.
16. Lochs, H., Dejong, C., Hammarqvist, F., Hebuterne, X., Leon-Sanz, M., Schütz, T., van Gemert, W., van Gossum, A., Valentini, L. DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Lübke, H., Bischoff, S., Engelmann, N., Thul, P. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology, Clin Nutr*, 2006 Apr;25(2):260-74.
17. Tilg, H., Moschen, A.R., Kaser, A., Pines, A., Dotan, I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*, 2008; 57: 684-94.
18. Garcia-Manzanares Vazquez de Agredos, A., Alvarez Hernandez, J., Maqueda Villaizan, E. Soporte nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. u: Bellido D, De Luis D, editors *Manual de Nutricion y Metabolismo*. Madrid: Diaz de Santos, 2006: 333-48.
19. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stadelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321-347.
20. Nelms, M. Diseases of the Lower Gastrointestinal Tract. u: Nelms, M., Sucher, K., Lacey, K., Long Roth, S. *Nutrition Therapy and Pathophysiology*, Wadsworth, Cengage Learning 2e, 2011, 2007: 376-436.
21. Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D. *Prehrana oboljelih od upalnih bolesti crijeva*. Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis, Zagreb, 2011.
22. O'Sullivan, D. Inflammatory bowel disease. u: Gandy J. *Manual of Dietetic Practice*. Wiley-Blackwell; 5th Edition edition, 2014:442-50.
23. Donnellan, C.F., Yann, L.H., Lal, S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013 May;6(3):231-42.
24. Van Gossum, A., Cabre, E., Hébuterne, X., Jeppesen, P., Krznaric, Z., Messing, B., Powell-Tuck, J., Staun, M., Nightingale, J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: *gastroenterology. Clin Nutr*, 2009 Aug;28(4):415-27.
25. Riordan, A.M., Hunter, J.O., Cowan, R.E., et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet*, 1993; 342:1131-4.
26. Woolner, J., Parker, T., Kirby, G., and Hunter, J. The development and evaluation of a diet for maintaining remission in Crohn's disease. *J Hum Nutr Diet*, 1998; 11
27. Kakodkar, S., Farooqui, A.J., Mikolaitis, S.L., Mutlu, E.A. The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series *J Acad Nutr Diet*, 2015 Aug;115(8):1226-32.
28. Suskind, D.L., Wahbeh, G., Gregory, N., Vendettuoli, H., Christie, D. Nutritional therapy in pediatric Crohn disease: the specific carbohydrate diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014 Jan;58(1):87-91.
29. Cohen, S.A., Gold, B.D., Oliva, S., Lewis, J., Stallworth, A., Koch, B., Eshee, L., Mason, D. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014 Oct;59(4):516-21.
30. Obih, C., Wahbeh, G., Lee, D., Braly, K., Giefer, M., Shaffer, M.L., Nielson, H., Suskind, D.L. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition*, 2015 Nov 30. pii: S0899-9007(15)00389-5.
31. Gearry, R.B., Irving, P.M., Barrett, J.S., Nathan, D.M., Shepherd, S.J., Gibson, P.R. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis*, 2009 Feb;3(1):8-14.
32. Lev-Tzion, R., Griffiths, A.M., Leder, O., Turner, D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Feb 28;2:CD006320.
33. Walters, W.A., Xu, Z., Knight, R. Meta-analyses of humangut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett*, 2014; 588:4223-33.
34. Frank, D.N., St Amand, A.L., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz, N., Pace, N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007 Aug 21;104(34):13780-5.
35. Orel, R., Kamhi Trop, T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2014 Sep 7;20(33):11505-24.
36. Pardi, D.S., D'Haens, G., Shen, B., Campbell, S., Gionchetti, P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15:1424-31.

37. Butterworth, A.D., Thomas, A.G., Akobeng, A.K. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 Jul 16;(3):CD006634.
38. Rolfe, V.E., Fortun, P.J., Hawkey, C.J., Bath-Hextall, F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 Oct 18;(4):CD004826.

Primjer jelovnika kod upalnih bolesti crijeva

DORUČAK	MEĐUOBROK	RUČAK	MEĐUOBROK	VEČERA
biljni čaj, rižin kreker, margarinski namaz light, marmelada od marelice	kompot od jabuka	kuhana teletina, tjestenina s umakom od mrkve, salata od kuhane cikle	kašica od breskve s keksima	kuhani oslić, blitva s krumpirom
bijeli kruh, svježi nemasni sir, pileća prsa u ovitku	frape od nemasnog jogurta i banane	junetina pirjana u vlastitom soku, riža s tikvicama, salata od kuhane mrkve	kompot od ananasa	pileći ujušak s povrćem (krumpir, mrkva, tikvice) i noklicama od pšenične krupice
pšenična krupica na sojinom ili rižinom mlijeku	pečene jabuke (nakon pečenja ukloniti koru)	tjestenina s mljevenim nemasnim mesom, salata od kuhane mrkve	okruglice od sira i pšenične krupice	rižoto s purećim fileom, blitvom i tikvicama, salata od kuhane cikle
pecivo od bijelog brašna, svježi nemasni sir, kuhano jaje	kompot od bresaka	kuhana junetina, pire krumpir, pire špinat	puding od vanilije na nemasnom mlijeku	tjestenina s pilećim fileom, tikvicama i mrkvom, salata od cikle
biljni čaj, dvopek, margarinski namaz light, džem od breskve	frape od marelice s rižinim mlijekom	riblja juha, kuhana škarpina, tikvice s krumpirom	krema od banane i svježeg nemasnog sira	teleći ujušak s povrćem (krumpir, mrkva, tikvice) i noklicama od pšenične krupice
bijeli kruh, svježi nemasni sir s bioaktivnim jogurtom light, pureća prsa u ovitku	kašica od jabuke s keksima	puretina pirjana u vlastitom soku, riža s mrkvom, salata od kuhane cikle	kompot od marelica	kuhana junetina, tjestenina s umakom od rajčice bez sjemenki i kože, salata od kuhane mrkve
pecivo od bijelog brašna, kuhano jaje, šunka sa smanjenim udjelom masnoće	kukuruzni žganci s jogurtom light	obrana juha, pileći file na naglo, pire krumpir, salata od kuhane cikle	pire od banane i jabuke	pastrva pečena u alufoliji, mrkva i tikvice s krumpirom

Ovo je primjer jelovnika kod bolesti u remisiji, nakon početne faze koja se sastoji od čaja, nemasne bistre juhe, kuhanog nemasnog mesa, kuhane riže i tjestenine i pasiranog kuhanog povrća (krumpir i mrkva).

Preporučuje se dnevni unos hrane rasporediti u više manjih obroka koji se konzumiraju svaka 3 do 4 sata.

Voće i povrće treba biti oguljeno, s uklonjenim košticama i sjemenkama i termički obrađeno.

Nemasno mlijeko i mliječni proizvodi dopušteni su ako ih pacijent dobro podnosi. Kod pacijenata s intolerancijom laktoze preporučuje se konzumacija mlijeka bez laktoze i biljnih zamjena za mlijeko, kao što su sojino i rižino mlijeko.

Kao izvor proteina treba konzumirati nemasno mlado meso (piletina, puretina, teletina i junetina) i nemasnu ribu, kao što je oslić, škarpa, brancin, orada, pastrva i sl. U manjim količinama može se konzumirati masnija riba (losos, tuna i skuša).

Kao izvor ugljikohidrata preporučuju se rafinirane žitarice: bijela riža, kruh, peciva i tjestenina od bijelog brašna te pšenična i kukuruzna krupica.

Namirnice treba pripremati kuhanjem, pirjanjem uz podlivanje vodom i pečenjem s vrlo malo masnoće, npr. u aluminijskoj foliji. Kao izvor masnoće preporučuju se biljna ulja (suncokretovo i maslinovo ulje) ili margarinski namazi sa smanjenom količinom masnoće.

Ne preporučuje se konzumacija masnih, prženih i pikantnih namirnica.

Impresum:

IZDAVAČ:

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku, KB "Sveti Duh", Zagreb

LEKTOR I KOREKTOR:

Krasnodor Mikša

GRAFIČKO OBLIKOVANJE I PRIPREMA ZA TISAK:

Zlata Bilić, Eo dizajn d.o.o., Zagreb

TISAK:

Grafotisak d.o.o., Grude, BiH

NAKLADA:

1000 KOM.

ISBN:

978-953-6201-22-8

