

Upalni biljezi u bolesnika s upalnom bolesti crijeva liječenih u KBC Split u razdoblju od siječnja 2022. godine do veljače 2023. godine

Režić, Tea

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:038318>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-30**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Tea Režić

**UPALNI BILJEZI U BOLESNIKA S UPALNOM BOLESTI
CRIJEVA LIJEČENIH U KBC SPLIT U RAZDOBLJU OD
SIJEČNJA 2022. GODINE DO VELJAČE 2023. GODINE**

Završni rad

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Tea Režić

**UPALNI BILJEZI U BOLESNIKA S UPALNOM BOLESTI
CRIJEVA LIJEČENIH U KBC SPLIT U RAZDOBLJU OD
SIJEČNJA 2022. GODINE DO VELJAČE 2023. GODINE**

**INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE TREATED AT
UNIVERSITY HOSPITAL OF SPLIT IN THE PERIOD FROM
JANUARY 2022 TO FEBRUARY 2023**

Završni rad/Bachelor's Thesis

Mentor:

Doc. dr. sc. Daniela Šupe Domić

Split, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
Medicinsko laboratorijska dijagnostika

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo
Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Mentor: doc. dr. sc. Daniela Šupe Domić

UPALNI BILJEZI U BOLESNIKA S UPALNOM BOLESTI CRIJEVA LIJEČENIH U KBC SPLIT U RAZDOBLJU OD SIJEČNJA 2022. GODINE DO VELJAČE 2023. GODINE

Tea Režić

Sažetak:

Cilj istraživanja: Glavni cilj ovog istraživanja bio je analizirati i usporediti vrijednosti upalnih biljega (broj leukocita, visoko osjetljivi C-reaktivni protein, brzina sedimentacije eritrocita, feritin te fekalni kalprotektin) kod oboljelih od upalne bolesti crijeva (IBD).

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 40 pacijenata kojima je dijagnosticiran IBD, kao i 40 kontrolnih sudionika. Pacijenti s IBD-om raspoređeni su u podgrupe obzirom na podtip bolesti i vrstu terapije koju primaju. Svi podaci ispitanika preuzeti su iz bolničko informacijskog sustava i statistički obrađeni koristeći računalni program MedCalc. Napravljena je statistička obrada laboratorijskih parametara te osnovnih antropometrijskih i kliničkih značajki ispitanika.

Rezultati: Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako nije bilo statistički značajne razlike u antropometrijskim obilježjima oboljelih od IBD-a i kontrolne skupine, osim u tjelesnoj visini (175.0 (171.0-183.0) vs. 181.5 (173.0-190.5); $p=0.024$). Uočena je povećana konzumacija alkohola ($p=0.002$) i kave ($p=0.004$) kod kontrolnih sudionika. Za mjerene upalne biljege uočena je statistički značajna razlika u razini feritina (39.5 (18.0-72.5) vs. 86.5 (32.5-132.0); $p=0.019$), dok za druge mjerene upalne biljege nije bilo statistički značajne razlike između oboljelih od IBD-a i kontrolne skupine. Analiza podataka nije pokazala statistički značajnu razliku u antropometrijskim karakteristikama obzirom na podtip bolesti. Kod ispitanika oboljelih od Crohnove bolesti (CD) znatno češće su se javljale ekstraintestinalne manifestacije (4 (20.0%) vs. 12 (60.0%); $p=0.011$), a također je kod oboljelih od CD-a uočena povećana konzumacija duhana ($p=0.018$) za razliku od oboljelih od ulceroznog kolitisa (UC). Nadalje, nije pronađena statistički značajna razlika u razinama ispitivanih upalnih biljega obzirom na podtip bolesti i vrstu terapije koju ovi pacijenti primaju.

Zaključak: Upalnu bolest crijeva karakterizira kronični upalni proces gastrointestinalnog trakta. Iako se u organizmu odvija upalna reakcija, ovim istraživanjem nisu uočene povišene vrijednosti upalnih biljega kod oboljelih od IBD-a. Laboratorijski parametri su nespecifični pokazatelj upalne bolesti crijeva, no treba ih uzeti u obzir pri postavljanju dijagnoze i procjeni aktivnosti bolesti te ih je potrebno tumačiti zajedno s kliničkom slikom pacijenta i rezultatima drugih dijagnostičkih postupaka.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva; Crohnova bolest; ulcerozni kolitis; upalni biljezi

Rad sadrži: 44 stranice, 6 slika, 8 tablica, 25 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split
University Department for Health Studies
Medical laboratory diagnostics

Scientific area: Biomedicine and health
Scientific field: Clinical medical sciences

Supervisor: doc. dr. sc. Daniela Šupe Domić

INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE TREATED AT UNIVERSITY HOSPITAL OF SPLIT IN THE PERIOD FROM JANUARY 2022 TO FEBRUARY 2023

Tea Režić

Summary:

Objectives: The main aim of this study was to analyze and compare the values of inflammatory markers (leukocyte count, highly sensitive C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, ferritin and fecal calprotectin) in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Subjects and methods: The study included 40 patients diagnosed with IBD, as well as 40 control participants. Patients with IBD are assigned into subgroups given the subtype of the disease and the type of therapy they receive. All data of the respondents were downloaded from the hospital information system and statistically processed using the MedCalc computer program. Statistical processing of laboratory parameters and basic anthropometric and clinical characteristics of the subjects was made.

Results: The results of this study showed that there was no statistically significant difference in anthropometric characteristics of patients with IBD and control group, except in body height (175.0 (171.0-183.0) vs. 181.5 (173.0-190.5); $p=0.024$). Increased consumption of alcohol ($p=0.002$) and coffee ($p=0.004$) was observed in the control participants. For measured inflammatory markers, a statistically significant difference in ferritin levels was observed (39.5 (18.0-72.5) vs. 86.5 (32.5-132.0); $p=0.019$), while for other measured inflammatory markers there was no statistically significant difference between IBD patients and the control group. The analysis of the data showed no statistically significant difference in anthropometric characteristics with respect to the subtype of the disease. In subjects suffering from Crohn's disease (CD), extraintestinal manifestations (4 (20.0%) vs. 12 (60.0%); $p=0.011$) were significantly more common, and also in CD patients, increased tobacco consumption ($p=0.018$) was observed, as opposed to patients with ulcerative colitis (UC). Furthermore, there was no statistically significant difference in the levels of inflammatory markers studied with regard to the subtype of the disease and the type of therapy these patients receive.

Conclusion: Inflammatory bowel disease is characterized by a chronic inflammatory process of the gastrointestinal tract. Although there is an inflammatory reaction in the body, this study did not show elevated values of inflammatory markers in patients with IBD. Laboratory parameters are a non-specific indicator of inflammatory bowel disease, but they should be taken into account when diagnosing and assessing the activity of the disease and should be interpreted together with the clinical picture of the patient and the results of other diagnostic procedures.

Keywords: inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; inflammatory markers

Thesis contains: 44 pages, 6 figures, 8 tables, 25 references

Original in: Croatian

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Upalna bolest crijeva	2
1.1.1. Epidemiologija	3
1.1.2. Etiologija i patogeneza	4
1.1.3. Klinička slika.....	7
1.1.4. Dijagnoza	9
1.1.5. Liječenje	12
1.2. Upalni biljezi u upalnoj bolesti crijeva.....	14
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	17
3. IZVORI PODATAKA I METODEDE	19
3.1. Ispitanici	20
3.2. Metode prikupljanja podataka	21
3.3. Statistička obrada podataka	22
4. REZULTATI.....	23
4.1. Osnovne karakteristike i upalni biljezi ispitanika.....	24
4.2. Osnovne karakteristike i upalni biljezi u IBD bolesnika.....	26
4.3. Razine upalnih biljega u IBD bolesnika prema terapiji.....	28
5. RASPRAVA	29
6. ZAKLJUČCI.....	32
7. LITERATURA	34
8. ŽIVOTOPIS.....	37
POPIS OZNAKA I KRATICA	39

1. UVOD

1.1. UPALNA BOLEST CRIJEVA

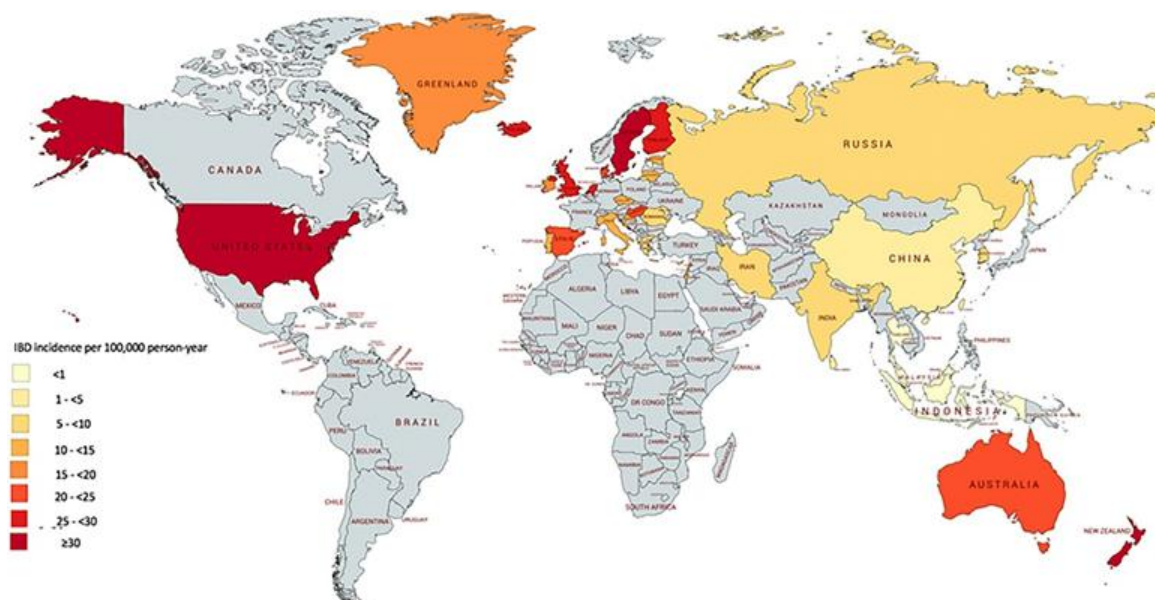
Upalna bolest crijeva (IBD, engl. *Inflammatory Bowel Disease*) označava dva glavna poremećaja, odnosno idiopatsku kroničnu upalnu bolest gastrointestinalnog sustava: ulcerozni kolitis (UC, engl. *Ulcerative Colitis*) i Crohnovu bolest (CD, engl. *Crohn's Disease*). Ulcerozni kolitis zahvaća rektum i 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).

Postavljanje dijagnoze ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti treba se temeljiti na kombinaciji kliničkih podataka, laboratorijskih pretraga, endoskopskih, histoloških te radioloških medicinskih postupaka. Nedeterminirani kolitis (IC, engl. *Indeterminate Colitis*) odnosi se na 10-15% slučajeva upalne bolesti crijeva kod kojih se javlja nemogućnost postavljanja pouzdane dijagnoze unatoč obavljenoj kolektomiji. Ovaj oblik upalne bolesti crijeva potrebno je razlikovati od neklasificirane upalne bolesti crijeva (IBDU, engl. *Inflammatory Bowel Disease, Type Unclassified*). IBDU je termin koji označava upalu debelog crijeva, ali bez jasnih histoloških kriterija za UC i CD (2).

Upalna bolest crijeva rezultat je interakcije genetskih i okolišnih čimbenika koji utječu na imunološki odgovor, a uzrokuju probavne smetnje i upale gastrointestinalnog trakta. Neki od simptoma uključuju proljev, bol u trbuhu, rektalno krvarenje i gubitak težine. Kliničku sliku zaokružuju ekstraintestinalne manifestacije na zglobovima, očima i koži, koje mogu nastati i prije bolesti crijeva (3).

1.1.1. Epidemiologija

Incidencija i prevalencija CD i UC u porastu su diljem svijeta kako u pedijatrijskoj tako i u odrasloj populaciji. Godišnja incidencija Crohnove bolesti najveća je u Sjevernoj Americi i iznosi 20,2 na 100 000 stanovnika, dok je godišnja incidencija ulceroznog kolitisa najveća u Europi i iznosi 24,3 na 100 000 stanovnika. Prevalencija upalne bolesti crijeva najveća je u Europi i iznosi 505 na 100 000 stanovnika za UC i 322 na 100 000 stanovnika za CD. Mnogo niža prevalencija javlja se u drugim dijelovima svijeta. Ranija istraživanja pokazala su kako su incidencija i prevalencija za IBD povezane s urbanim načinom života u sjevernijim područjima. Međutim, IBD se sve više pojavljuje u Južnoj Koreji, Indiji, Kini, Libanonu, Iranu, Tajlandu, što je u korelaciji s pojačanom industrijalizacijom i urbanizacijom tih područja. Istraživanja pokazuju kako su sve veće stope incidencije IBD-a u zemljama kao što su Australija i Novi Zeland. Učestalost IBD-a je počela rasti u drugim područjima s niskom incidencijom, poput Azije i zemalja u razvoju. Kako se IBD pojavljuje u zemljama u razvoju, prvo se pojavljuje UC, a zatim slijedi trend porasta CD-a. Ovi podaci podupiru argument da su način života i okolišni čimbenici važni kofaktori u etiologiji IBD-a (4).



Slika 1. Incidencija upalne bolesti crijeva prema populacijskim studijama od 2010. do 2019. (Izvor: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.14872>)

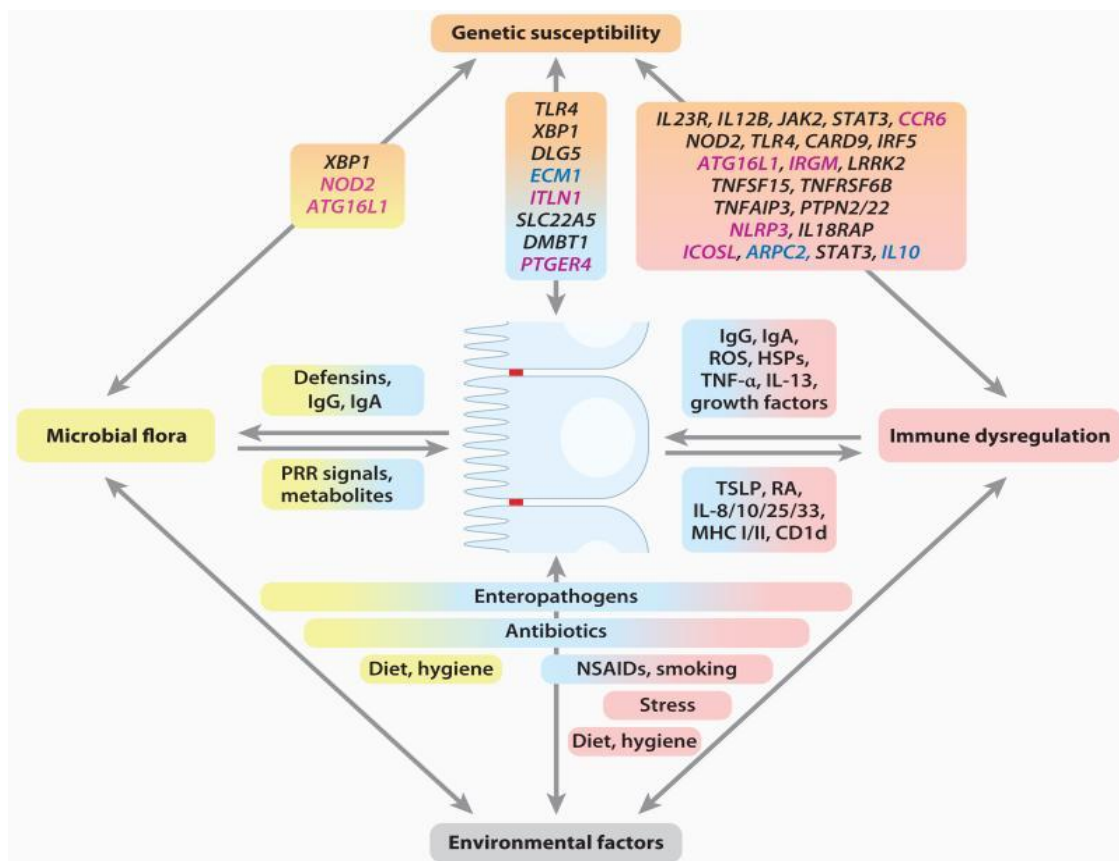
Za Republiku Hrvatsku ne postoje cjelovite studije o incidenciji i prevalenciji upalne bolesti crijeva, već pojedinačne studije za određene županije. U Primorsko-goranskoj županiji u razdoblju od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2004. incidencija za UC iznosila je 4,3 na 100 000 stanovnika, a za CD 7,0 na 100 000 stanovnika. Najveća stopa incidencije zabilježena je u dobnoj skupini 35-44 godine za UC i dobnoj skupini 25-34 godine za CD. Istraživanje je pokazalo kako je učestalost IBD-a bila veća u urbanom nego u ruralnom području, s iznimkom na otocima (5).

U Hrvatskoj je pojavnost IBD-a u posljednjem desetljeću u stalnom porastu. Studija provedena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2006. do 2014. godine pokazala je šesterostruki porast godišnje incidencije ove bolesti. Incidencija za CD iznosila je 4,1 na 100 000 stanovnika. Nadalje, spolne razlike nisu bile značajne, a početak CD-a je bio najčešći u dobnoj skupini od 18 do 30 godina. Što se tiče kliničke slike, većina bolesnika imala je teški oblik ove bolesti. Ova studija je također pokazala da je veći porast zastupljenosti IBD-a u gradu i na otocima (6).

1.1.2. Etiologija i patogeneza

Značajan napredak u području medicine u proteklih nekoliko desetljeća uvelike je povećao razumijevanje patofiziologije IBD-a, posebno u području imunologije i povećao mogućnosti za istraživanje drugih terapijskih pristupa. Međutim, još uvijek postoje nepoznanice o patogenezi ove bolesti i pokretačima crijevne upale u različitim podskupinama pacijenata s IBD-om koja zahtijevaju daljnja istraživanja. Povezanosti između proupalnih i protuupalnih imunoloških stanica i molekula te različite genetske osjetljivosti, crijevne mikrobiote i čimbenika okoliša (npr. prehrana, pušenje i stres) kontinuirano se procjenjuju kako bi se omogućilo sveobuhvatno razumijevanje patogeneze IBD-a. Ova su istraživanja ključna ne samo za razvoj novih strategija liječenja, već i za identifikaciju biomarkera za dijagnozu, praćenje i prognostiku ili predviđanje napredovanja bolesti i ishoda liječenja (7).

U fiziološkim uvjetima, homeostaza normalno postoji između komenzalne mikrobiote, epitelnih stanica koje oblažu unutrašnjost crijeva (intestinalne epitelne stanice) i imunoloških stanica unutar tkiva. Na svaki od ova tri glavna odjeljka domaćina koji funkcioniraju zajedno kao integrirana cjelina (mikrobiota, intestinalne epitelne stanice i imunološke stanice) utječu specifični okolišni (npr. pušenje, antibiotici, enteropatogeni) i genetski čimbenici koji, u podložnih bolesnika, kumulativno i interaktivno remete homeostazu, što na taj način kulminira u kronično stanje disregulirane upalne bolesti crijeva. Smatra se da je IBD posljedica poremećenog imunološkog odgovora na komenzalnu mikrobiotu unutar crijeva.



Slika 2. Patogeneza upalne bolesti crijeva (Izvor: <https://europepmc.org/article/MED/20192811>)

U većine pacijenata, IBD se smatra poligenim poremećajem koji dovodi do više kliničkih podskupina unutar UC i CD. Različiti pristupi uključujući analizu povezanosti i cjelogenomske studije povezanosti koji su usmjereni na identifikaciju jednonukleotidnih polimorfizama povezanih s bolešću unutar ljudskog genoma i, u novije vrijeme, sekvenciranje cijelog genoma razjasnilo je mnoge genetske čimbenike koji utječu na rizik za nastanak ovih bolesti. Cjelogenomske studije povezanosti su identificirale 163 genetska lokusa od kojih je 100 uočeno da su povezani s oba fenotipa bolesti. Ostatak je specifičan za CD (30 lokusa), UC (20 lokusa) i nedeterminirani kolitis (13 lokusa).

Nadalje, uočeno je da su mnogi identificirani genetski čimbenici rizika povezani s rizikom za druge imunološki posredovane bolesti, što sugerira da su srodni imunogenetski putevi uključeni u patogenezu više različitih poremećaja koji objašnjavaju zajedničku reakciju na slične vrste bioloških terapija i moguću istodobnu pojavu ovih poremećaja. Bolesti i genetski čimbenici rizika koji su isti kao i kod IBD-a uključuju reumatoidni artritis (TNFAIP3), psorijazu (IL23R, IL12B), ankilozantni spondilitis (IL23R), dijabetes melitus tip 1 (IL10, PTPN2), astmu (ORMDL3) i sistemski lupus eritematosus (TNFAIP3, IL10).

Do danas definirane regije humanoga genoma za koje se smatra da posreduju u riziku od IBD-a istaknuli su važnost nekoliko uobičajenih mehanizama bolesti. Oni uključuju sljedeće: one gene koji su povezani s temeljnim staničnim biološkim procesima (npr. XBP1, ORMDL3, OCTN); one povezane s urođenim imunitetom i autofagijom (npr. NOD2, ATGI16L1, IRGM, JAK2, STAT3); oni koji su povezani s regulacijom adaptivne imunosti (npr. IL23R, IL12B, IL10, PTPN2), koji reguliraju ravnotežu između proupalnih i protuupalnih (regulacijskih) citokina; i, konačno, oni koji su uključeni u razvoj i rješavanje upalnih procesa (npr. MST1, CCR6, TNFAIP3, PTGER4). Neki od ovih gena povezani su sa specifičnim podtipovima bolesti kao što je povezanost između NOD2 gena i stenozirajućeg fenotipa CD-a ili ATGI16L1 i fistulizirajućeg fenotipa CD-a. Genetička istraživanja imaju sve veću ulogu u postavljanju dijagnoze, određivanju prognoze te praćenju terapijskih odgovora kod bolesnika s IBD-om (8).

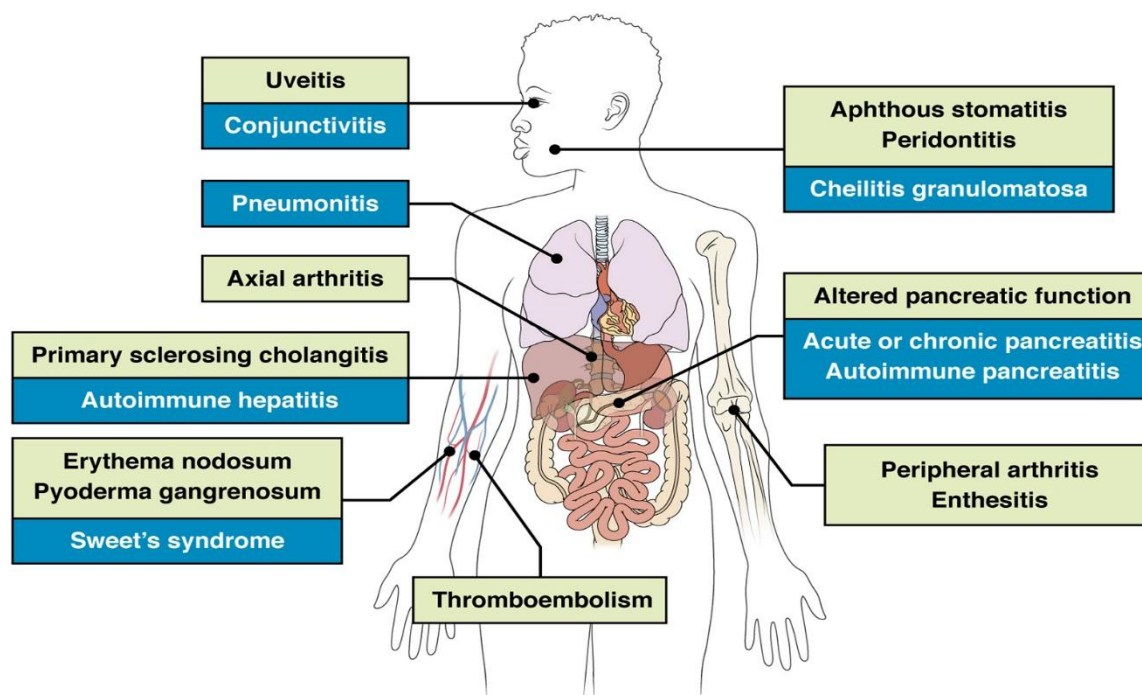
1.1.3. Klinička slika

Glavni simptomi UC-a su proljev, rektalno krvarenje, tenezmi, izlučivanje sluzi i grčevita bol u trbuhu. Ozbiljnost simptoma korelira s opsegom bolesti. Iako se UC može pojaviti akutno, simptomi su obično prisutni tjednima do mjesecima. Proljev i krvarenje mogu biti toliko povremeni i blagi da bolesnik u početku uopće ne traži liječničku pomoć. Pacijenti s proktitisom obično izlučuju svježnu krv ili krvlju umrljanu sluz pomiješanu sa stolicom. Kada se pojavi teži oblik bolesti, pacijenti imaju tekuću stolicu koja sadrži krv, gnoj i fekalne tvari. Proljev je često noćni i/ili nakon jela. Iako jaka bol nije istaknuti simptom, neki pacijenti mogu osjetiti nejasnu nelagodu u donjem dijelu trbuha ili blage središnje grčeve u trbuhu. Ostali simptomi kod umjerenog do teškog oblika bolesti uključuju anoreksiju, mučninu, povraćanje, vrućicu i gubitak težine (8).

Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, pa mjesto same bolesti utječe na kliničke manifestacije. Budući da je najčešće mjesto upale terminalni ileum, uobičajena klinička prezentacija ileokolitisa je bol u donjem desnom kvadrantu i proljev. Ponekad početna prezentacija oponaša akutni apendicitis jer se javlja izražena bol u desnom donjem kvadrantu, palpabilna masa, vrućica i leukocitoza. Bolovi obično nestaju nakon defekacije. Obično se primjećuje niska tjelesna temperatura. Visoka temperatura ukazuje na stvaranje intraabdominalnog apscesa. Gubitak težine je čest - obično 10-20% tjelesne težine - i razvija se kao posljedica proljeva, anoreksije i straha od jela zbog bolova koji se nakon toga pojavljuju. Opstrukcija crijeva može imati nekoliko oblika. U ranim stadijima bolesti, edem crijevnih stijenki i spazam uzrokuju povremene opstruktivne manifestacije i pojačane simptome boli nakon jela. Tijekom nekoliko godina, perzistentna upala postupno napreduje te se smanjuje proljev i zamjenjuje ga kronična opstrukcija crijeva. Nutritivni nedostaci također mogu biti posljedica slabog unosa i crijevnih gubitaka proteina i drugih nutrijenata. Intestinalna malapsorpcija može uzrokovati anemiju, hipoalbuminemiju, hipokalcijemiju, hipomagnezijemiju, koagulopatiju i hiperoksaluriju. Mnogi pacijenti trebaju oralno i često intravenozno uzimati željezo. Obilno krvarenje nije tako često kao kod UC-a i pojavljuje se u otprilike polovice bolesnika s isključivo bolešću debelog crijeva. Strikture se mogu pojaviti u debelom crijevu u 4-16% bolesnika i uzrokovati simptome crijevne opstrukcije.

Bolest debelog crijeva može fistulizirati u želudac ili dvanaesnik, uzrokujući fekalentno povraćanje, ili u proksimalni ili srednji dio tankog crijeva, uzrokujući malapsorpciju. Deset posto žena s Crohnovom bolesti razvit će rektovaginalnu fistulu. Perianalna bolest pogađa otprilike jednu trećinu bolesnika s Crohnovom bolesti, a očituje se inkontinencijom, velikim hemoroidalnim izljevima, analnim strikturama, anorektalnim fistulama i perirektalnim apscesima. Simptomi i znakovi bolesti gornjeg gastrointestinalnog trakta (GI trakt, engl. *Gastrointestinal tract*) uključuju mučninu, povraćanje i epigastričnu bol. Bolesnici obično imaju gastritis negativan na *Helicobacter pylori* (3,8).

IBD nije ograničen samo na crijeva, već se mogu pojaviti i ekstraintestinalne manifestacije ove bolesti. Ekstraintestinalne manifestacije (EIM, engl. *Extraintestinal Manifestation*) najčešće zahvaćaju zglobove (periferne i aksijalne artropatije), kožu (nodozni eritem, pyoderma gangrenosum, Sweetov sindrom, aftozni stomatitis), hepatobilijarni trakt (primarni sklerozirajući kolangitis) i oko (episkleritis, uveitis). Rjeđe EIM zahvaća pluća, srce, gušteraču ili krvožilni sustav. EIM u IBD-u prijavljuju se s učestalošću u rasponu od 6% do 47% (9).



Slika 3. Česte (zelena boja) i rijetke (plava boja) ekstraintestinalne manifestacije IBD-a
(Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8564770/>)

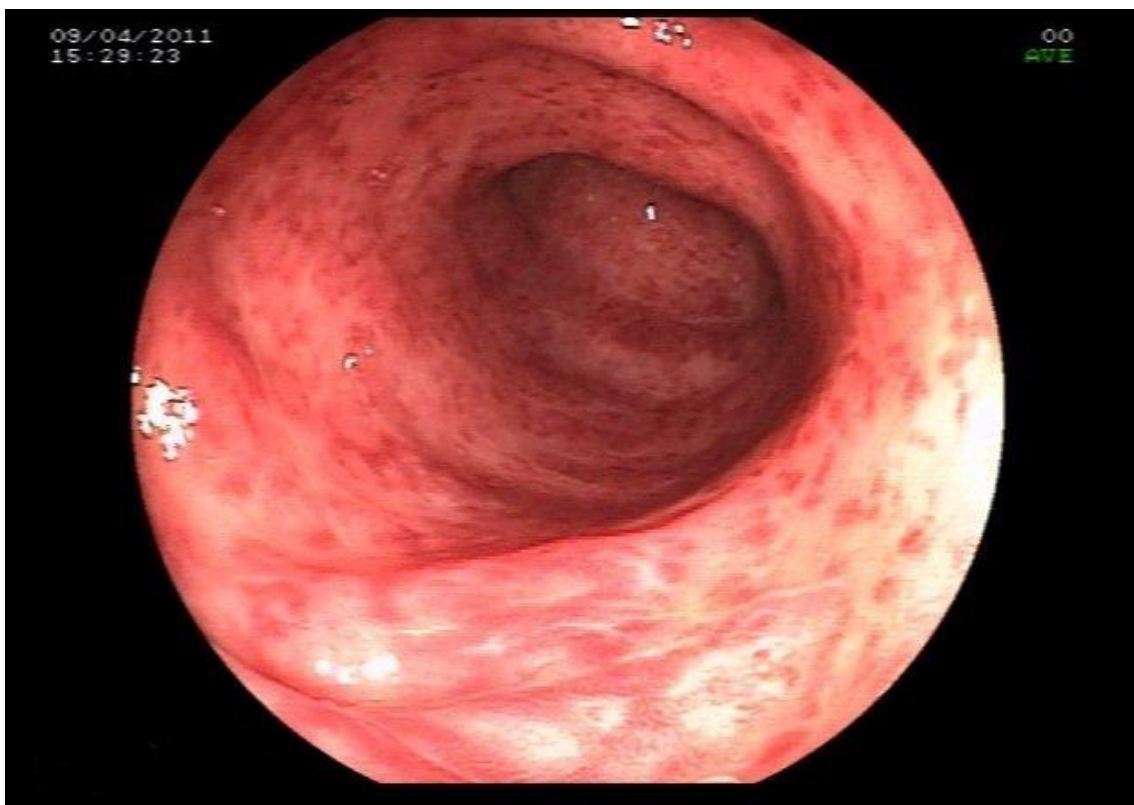
1.1.4. Dijagnoza

Dijagnoza upalne bolesti crijeva rezultat je detaljne anamneze i fizikalnog pregleda pacijenta. Simptomi koji se javljaju kod pacijenata nisu dovoljno specifični jer je riječ o bolovima u trbuhu, proljevu, gubitku tjelesne mase te krvarenju. Stoga je potrebno napraviti laboratorijske, radiološke te endoskopske pretrage kako bi se zaključilo radi li se o upalnoj bolesti crijeva ili nekoj drugoj bolesti (3).

Ulcerozni kolitis može biti povezan s porastom reaktanata akutne faze, odnosno s CRP-om, brojem trombocita i brzinom sedimentacije eritrocita (ESR, engl. *Erythrocyte Sedimentation Rate*) te smanjenjem hemoglobina. Fekalni kalprotektin je vrlo osjetljiv i specifičan marker za otkrivanje crijevne upale. Razine fekalnog kalprotektina dobro koreliraju s histološkom upalom i koriste za isključivanje aktivne upale u odnosu na simptome iritabilnog crijeva ili prekomjernog rasta bakterija. Kod pacijenata koji boluju od UC-a razina serumskog albumina će pasti prilično brzo, a može biti prisutna i leukocitoza, ali nije specifičan pokazatelj aktivnosti bolesti (8).

Endoskopija s biopsijama jedini je način postavljanja dijagnoze ulceroznog kolitisa. Kolonoskopija s pregledom terminalnog ileuma preporuča se bolesnicima sa sumnjom na upalnu bolest crijeva. Klasični endoskopski nalazi kod ulceroznog kolitisa uključuju eritem, gubitak normalnog vaskularnog uzorka, granularnost, erozije, krvarenje i ulceracije. Potrebno je uzeti najmanje dvije biopsije iz šest različitih područja (terminalni ileum, uzlazni, poprečni, silazni, sigmoidni kolon i rektum).

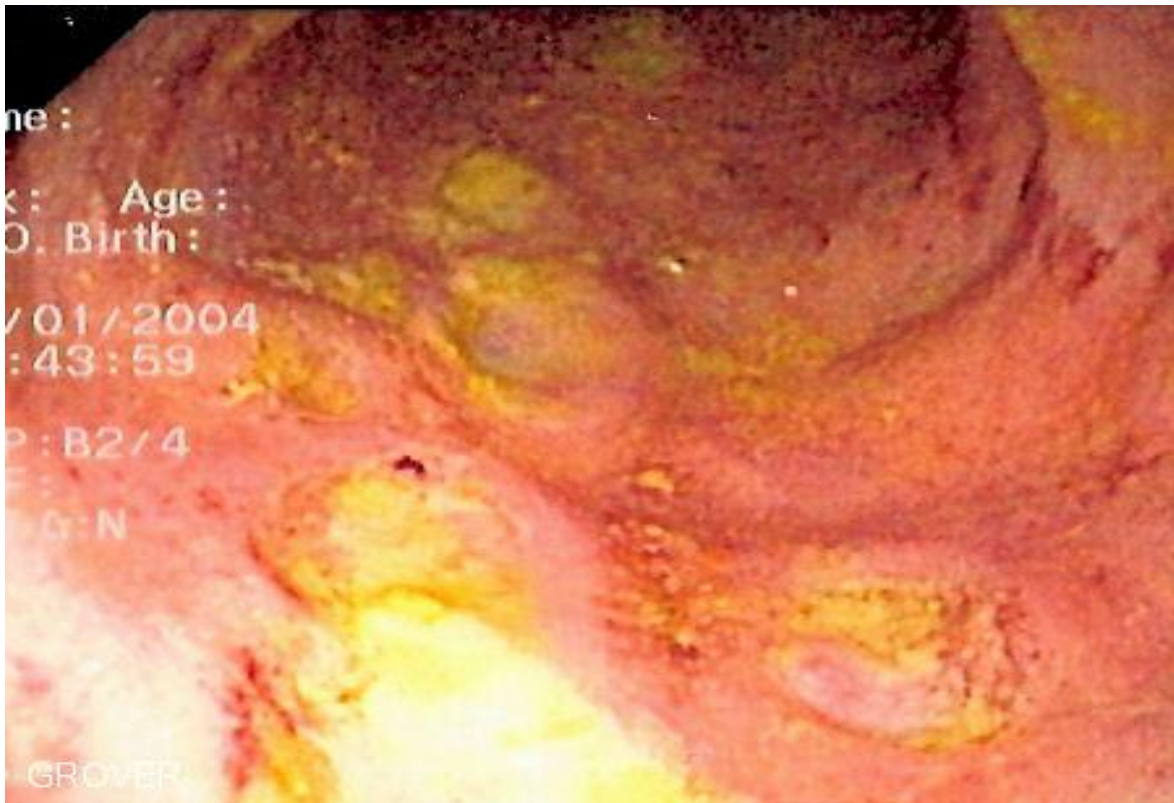
Radiološke pretrage poput kompjuterizirane tomografije (CT, engl. *Computed Tomography*) i magnetske rezonance (MRI, engl. *Magnetic Resonance Imaging*) mogu pokazati zadebljani kolon, ali nisu dovoljno osjetljive ili specifične da bi bile značajan dijagnostički alat (10).



Slika 4. Početni endoskopski znakovi ulceroznog kolitisa – eritem i edem sluznice
(Izvor: <https://www.intechopen.com/chapters/18752>)

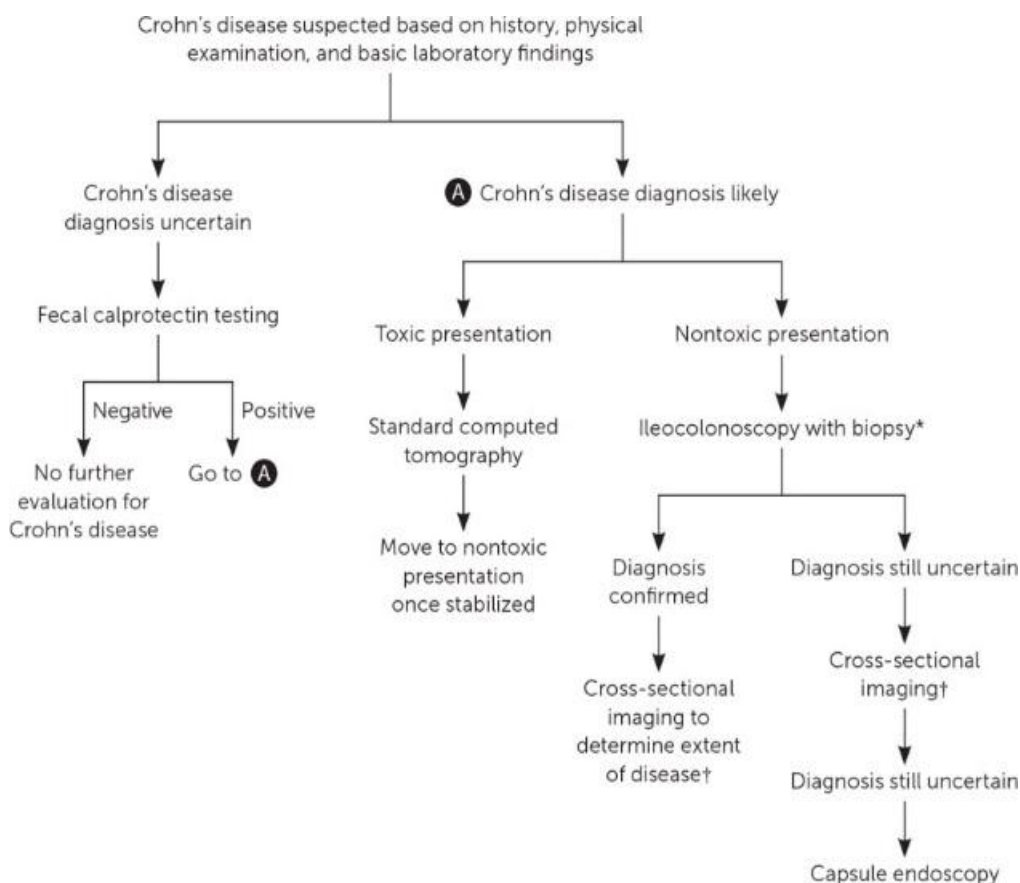
Laboratorijske abnormalnosti koje se javljaju kod CD-a uključuju povišene vrijednosti ESR-a i CRP-a. Kod teže kliničke slike, nalazi uključuju hipoalbuminemiju, anemiju i leukocitozu (8). Fekalni kalprotektin je neinvazivni test koji se koristi za isključivanje Crohnove bolesti kod odraslih (osjetljivost od 83% do 100%; specifičnost od 60% do 100%) i djece (osjetljivost od 95% do 100%; specifičnost od 44% do 93%) i može ih poštedjeti invazivnijih testiranja kao što su endoskopske pretrage.

Endoskopija je ključni alat za dijagnosticiranje i praćenje Crohnove bolesti. Endoskopski postupci omogućuju izravnu vizualizaciju i pristup lumenu crijeva. Izravna vizualizacija omogućuje prepoznavanje karakterističnih lezija, praćenje uspjeha terapije i probir kolorektalnog karcinoma (11). Endoskopske značajke CD-a uključuju ulceracije, gubitak normalne građe sluznice, fistule i lezije. Kolonoskopija omogućuje pregled i biopsiju masovnih lezija ili striktura te biopsiju terminalnog ileuma. Uzimanje uzorka tkiva biopsijom od iznimne je važnosti za patohistološku dijagnostiku čime se omogućava postavljanje konačne dijagnoze (8).



Slika 5. Endoskopski prikaz Crohnove bolesti na kojem se uočava duboka ulceracija
(Izvor: https://hr.wikipedia.org/wiki/Crohnova_bolest)

Slikovne pretrage uključujući CT i MRI došle su u prvi plan u liječenju Crohnove bolesti. Sve su ove tehnike korisne i pružaju sličnu točnost za postavljanje početne dijagnoze, praćenje aktivnosti bolesti i prepoznavanje komplikacija (npr. fistula, apscesa). Ove pretrage nadopunjuju endoskopiju jer mogu identificirati ekstraluminalnu patologiju i pregledati GI trakt koji nije dostupan endoskopskim postupcima. Ako pacijent može tolerirati kontrastno opterećenje, prednost se daje CT-u. CT omogućuje najdosljednije rezultate, ali ima lošu stranu obzirom na izloženost zračenju. Prilikom magnetske rezonance pacijent nije izložen zračenju, ali ta je pretraga skupa te može biti ograničene dostupnosti. Odabir pretrage koja će se primijeniti ovisi o pacijentovoj dobi, statusu trudnoće, trenutnom kliničkom stanju, stručnosti i dostupnosti (11).



Slika 6. Algoritam za dijagnosticiranje Crohnove bolesti (Izvor: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/1201/p661.html>)

1.1.5. Liječenje

Liječenje kronične upalne bolesti crijeva zahtijeva individualno osmišljene terapijske strategije. IBD se liječi medikamentozno, a ukoliko postoji potreba može se liječiti i kirurški u težim kliničkim slučajevima. Liječenje treba uvijek prilagoditi lokalizaciji, proširenosti i tijeku bolesti kod pojedinog pacijenta, uz daljnje prilagodbe prema kliničkom odgovoru na odabranu terapiju (12).

Liječenje bolesti uključuje primjenu nekoliko skupina lijekova, a to su 5–aminosalicilna kiselina, kortikosteroidi, antibiotici i probiotici, imunomodulatori koje ubrajamo u konvencionalnu terapiju te biološki lijekovi. Važnost u liječenju ovih bolesti također ima i prehrana. Rezultati su pokazali da hrana ne uzrokuje bolest, ali neka hrana pogoršava simptome. Neke od najčešćih namirnica koje pogoršavaju simptome uključuju alkohol, kavu, bezalkoholna pića, začinjenu hranu, grah, masnu hranu, orašaste plodove, sjemenke, nerafinirano voće i povrće, crveno meso i mliječne proizvode. S druge strane, učenje tehnika upravljanja stresom može poboljšati simptome IBD-a (3).

Najvažniji faktor u liječenju IBD-a je brzo postizanje remisije, a odabir terapije održavanja remisije ovisi o tijeku bolesti i djelotvornosti lijekova korištenih za indukciju remisije i održavanju remisije. Kod pacijenata koji su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju, primjenjuju se biološki lijekovi. Primjena biološke terapije predstavlja značajan preokret u liječenju oboljelih od IBD-a. U početku je biološka terapija bila rezervirana samo za umjereno do teško bolesne pacijente kod kojih druge terapijske strategije nisu bile uspješne. Međutim, sada se obično daje kao početna terapija za bolesnike s umjerenim do teškim oblikom ove bolesti kako bi se spriječile moguće komplikacije. Pacijenti koji dobro reagiraju na biološku terapiju ostvaruju poboljšanje kliničkih simptoma; bolja kvaliteta života; manje invaliditeta, umora i depresije; manje operacija i hospitalizacija. Biološki lijekovi koji se primjenjuju za liječenje IBD-a ciljano djeluju na upalne stanice i molekule uključene u patogenezu bolesti. Ovi lijekovi sadrže jednu ili više aktivnih supstancija sintetiziranih iz bioloških materijala, odnosno iz živih organizama ili kultura stanica, najčešće gljivica, bakterija ili stanica sisavaca. Proizvode se tehnologijom rekombinantne DNA.

Tablica 1. Podjela bioloških lijekova

Anti-TNF-α	Infliksimab, adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, onercept
Antiintegrinski lijek	Vedolizumab, natalizumab
Anti-IL-12/23	Ustekinumab
JAK-inhibitor	Tofacitinib

Prva biološka terapija odobrena za CD bio je infliksimab, kimerno monoklonsko protutijelo IgG1, koje je sada također odobreno za liječenje umjereno do teško aktivnog UC. Podjednake učinkovitosti i sličnog spektra nuspojava je i biološki lijek adalimumab. Adalimumab je rekombinantno ljudsko monoklonsko IgG1 protutijelo koje sadrži samo ljudske peptidne sekvence i ubrizgava se supkutano. Adalimumab veže TNF i neutralizira njegovu funkciju blokiranjem interakcije između TNF- α i njegovog receptora na površini stanice. Stoga se čini da ima sličan mehanizam djelovanja kao infliksimab, ali s manjom imunogenošću. Adalimumab je odobren za liječenje umjerenog do teškog CD-a, kao i za liječenje umjereno do teško aktivnog UC. Ova dva lijeka su najdulje prisutna na tržištu i odobrena su za liječenje oboljelih od IBD-a u Republici Hrvatskoj. Osim ovih lijekova, HZZO je u Republici Hrvatskoj odobrio i vedolizumab, ustekinumab, golimumab i tofacitinib (8,13,14).

1.2. UPALNI BILJEZI U UPALNOJ BOLESTI CRIJEVA

Mjerenje upalnih biljega ima dvije funkcije, otkrivanje akutne upale koja može ukazivati na neku specifičnu bolest ili se pomoću njih može pratiti pacijentovo stanje, odnosno može se pratiti odgovor na određenu terapiju. Povišene razine upalnih biljega mogu se naći u mnogim stanjima, osobito infekcijama, autoimunim bolestima i određenim vrstama karcinoma (15).

Reaktanti akutne faze su biljezi upale koji pokazuju značajne promjene u serumskoj koncentraciji tijekom upale. To su također važni medijatori koji se proizvode u jetri tijekom akutnih i kroničnih upalnih stanja. Reaktanti akutne faze mogu se klasificirati kao pozitivni ili negativni, ovisno o njihovim koncentracijama u serumu tijekom upale. Pozitivni reaktanti akutne faze su povećani, a njihove koncentracije rastu tijekom upale, za razliku od negativnih reaktanata akutne faze čije se koncentracije smanjuju za vrijeme upale. Pozitivni reaktanti akutne faze uključuju prokalcitonin, CRP, feritin, fibrinogen, hepcidin i serumski amiloid A, dok negativni uključuju albumin, prealbumin, transferin, protein koji veže retinol i antitrombin (16).

Procjena aktivnosti bolesti u bolesnika s IBD-om važna je kako u kliničkoj praksi tako i u kliničkim ispitivanjima. Biološki markeri aktivnosti bolesti koriste se za procjenu aktivnosti bolesti i predviđanje recidiva u bolesnika s IBD-om. To uključuje serološke markere kao što su reaktanti akutne faze, citokini i adhezijske molekule te fekalne markere kao što su kalprotektin i laktoferin. ESR i CRP su najčešće korišteni biljezi za procjenu aktivnosti upalnih bolesti crijeva (17).

ESR je jednostavni hematološki test koji se često izvodi i može ukazati na upalnu aktivnost u tijelu. ESR nije specifičan ni za jednu bolest, već se koristi u kombinaciji s drugim testovima za određivanje prisutnosti povećane upalne aktivnosti. Tijekom vremena razvilo se nekoliko metoda za izvođenje testa, međutim referentna metoda za mjerenje ESR-a koju je predložio Međunarodni odbor za standardizaciju u hematologiji temelji se na nalazima koje je opisao Westergren prije jednog stoljeća. Westergrenova metoda mjeri udaljenost (u milimetrima) na kojoj crvena krvna zrnca u antikoaguliranoj punoj krvi padaju na dno uspravne, produljene epruvete tijekom jednog sata zbog utjecaja gravitacije. Normalna vrijednost ESR-a za muškarce je 0 do 15 mm/sat, a za žene 0 do 20 mm/sat (16,18).

Budući da koncentracije mnogih serumskih proteina variraju u bolesnika s IBD-om i kako neki imaju dugi poluživot, ESR ne reagira brzo na promjenu kliničkog stanja. Vrijednosti ESR-a smanjuju se tek nakon nekoliko dana čak i slučajevima kada nastupi brzo kliničko poboljšanje. Stoga je ESR gruba procjena aktivnosti bolesti. U ulceroznom kolitisu, gdje se klinička, endoskopska i histološka aktivnost koriste za procjenu ukupne bolesti, korelacija između ESR i aktivnosti bolesti je dobra. U Crohnovoj bolesti, ESR je manje točna mjera aktivnosti bolesti. ESR se povećava s povećanjem aktivnosti bolesti, ali to više korelira s bolešću debelog crijeva i ne odražava aktivnost kod bolesti tankog crijeva (17).

CRP je upalni biljeg koji se sintetizira u hepatocitima pod utjecajem citokina interleukina-6. Ovaj protein ima veću osjetljivost od ESR-a, te je izravna mjera upalnog odgovora. Nije specifičan ni za jednu bolest ili organ i ima poluživot od 24 sata. Normalni raspon za CRP je između 2 i 10 mg/L. Razina ovog proteina počinje rasti nakon 4 do 6 sati i dostiže vrhunac nakon 36 do 50 sati od početka upalnog procesa. Razine CRP-a mogu se povećati 100 do 1000 puta tijekom akutne upale (16).

Kratki poluživot čini CRP vrijednim markerom za otkrivanje i praćenje aktivnosti bolesti kod CD-a. Kod CD-a, serumske razine CRP-a dobro koreliraju s aktivnošću bolesti i s drugim markerima upale kao što su serumski amiloid, IL-6 i fekalni kalprotektin. Nasuprot tome, UC je povezan s nižim vrijednostima CRP-a unatoč aktivnoj upali. Povećan CRP (> 45 mg/L) u bolesnika s IBD-om s velikom sigurnošću predviđa potrebu za kolektomijom. Također, ispitivanja s anti-TNF i anti-adhezijskim molekulama pokazala su da visoki CRP predviđa bolji odgovor na te lijekove što je od iznimne važnosti pri odabiru terapije (19).

Povećan broj leukocita predstavlja najraniji laboratorijski pokazatelj infekcije. U virusnim infekcijama dolazi do porasta broja limfocita, dok u bakterijskim infekcijama raste broj neutrofila. No, porast broja leukocita ne predstavlja značajan biljeg aktivnosti bolesti kod IBD-a jer na taj porast utječu i drugi čimbenici kao što su sistemska primjena glukokortikosteroida, imunosupresiva te prisutnost apscesa.

Obzirom da serumski markeri mogu biti povišeni u raznim stanjima, fekalni markeri upale kao što su kalprotektin i laktoferin specifičniji su za dijagnozu i procjenu IBD-a. Kalprotektin je protein koji veže kalcij i ima antimikrobna svojstva. Ovaj protein je stabilan u fecesu i nekoliko dana nakon izlučivanja. Lako se mjeri u stolici komercijalno dostupnim imunoenzimskim testovima (17).

Referentne vrijednosti za kalprotektin za muškarce i žene su <50 μ g/g. Fekalni kalprotektin ima odgovarajuću osjetljivost i specifičnost za identifikaciju onih pacijenata koji boluju od IBD-a. To je neinvazivni test kojim se mogu izbjeći neugodne endoskopske pretrage. Cilj liječenja IBD-a je postići cijeljenje sluznice, što se neinvazivno može identificirati normalizacijom fekalnog kalprotektina. Također, porast fekalnog kalprotektina može predvidjeti neposredan klinički recidiv IBD-a, što omogućuje brzo započinjanje liječenja. Kalprotektin je najčešće proučavani fekalni marker upale GI trakta, ali posljednjih godina pojavili su se i drugi markeri koji bi se mogli pokazati superiornijim ili pružiti komplementarne informacije. To uključuje druge proteine eksprimirane u citoplazmi neutrofila, kao što su laktoferin, S100A12, polimorfonuklearna elastaza i M2-PK, koji je izoforma piruvat kinaze koju eksprimiraju stanice koje se brzo dijele (20).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Usporediti vrijednosti ispitivanih upalnih biljega (broj leukocita, hs-CRP, feritin, fekalni kalprotektin, ESR) između oboljelih od IBD-a i kontrolne skupine
2. Usporediti vrijednosti ispitivanih upalnih biljega između oboljelih od Crohnove bolesti u odnosu na oboljele od ulceroznog kolitisa
3. Usporediti vrijednosti ispitivanih upalnih biljega između bolesnika koji se liječe biološkom terapijom i onih liječenih konvencionalnom terapijom

3. IZVORI PODATAKA I METODE

3.1.ISPITANICI

U istraživanje je uključeno 40 bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od siječnja 2022. godine do veljače 2023. godine. Podatci pacijenata prikupljeni su iz bolničko informacijskog sustava. Ispitna skupina obuhvaćala je 20 bolesnika s Crohnovom bolesti i 20 bolesnika s ulceroznim kolitisom, dok je kontrolna skupina obuhvaćala 40 zdravih ispitanika. U kontrolnoj skupini provjereni su dostupni medicinski podatci radi isključivanja sindroma iritabilnog kolona te moguće intolerancije na laktozu i gluten.

Tablica 2. Kriteriji uključenja/isključenja ispitanika u studiju

Kriteriji uključenja ispitanika u studiju	Kriteriji isključenja ispitanika u studiju
Trajanje bolesti najmanje 3 godine	Šećerna bolest
Stabilna aktivnost bolesti zadnja 3 mjeseca	Arterijska hipertenzija
Ispitanici stariji od 18 godina	Kardiovaskularna bolest
	Bubrežna bolest
	Pulmonalna bolest
	Bolest jetre
	Maligna bolest
	Drugi kronični upalni poremećaji
	Uzimanje kortikosteroida posljednja 3 mjeseca

3.2.METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA

U ovom istraživanju analizirane su osnovne antropometrijske i kliničke značajke ispitanika. Prikupljeni su podatci o dobi i spolu ispitanika, tjelesnoj masi i visini, kao i o navikama ispitanika (konzumacija alkohola, konzumacija kave te pušenje). Također su prikupljeni i analizirani podatci o obiteljskoj anamnezi na kolorektalni karcinom i upalnu bolest crijeva te podatci o ekstraintestinalnim manifestacijama pacijenata i primjeni biološke terapije.

Osim toga, napravljena je i statistička obrada laboratorijskih parametara. Sakupljeni su podatci o kompletnoj krvnoj slici, vrijednostima hs-CRP-a, ESR-a, feritina te podatci o vrijednostima fekalnog markera kalprotektina. Vrijednosti fekalnog kalprotektina i ESR-a analizirane su samo kod oboljelih od IBD-a. Razine ispitivanih upalnih biljega izražene su u definiranim jedinicama i s definiranim referentnim intervalima, a određene su u istom laboratoriju Zavoda za medicinsko-biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split. Svi podatci ispitanika preuzeti su iz bolničko informacijskog sustava i statistički obrađeni koristeći računalni program MedCalc.

Tablica 3. Referentni intervali ispitivanih upalnih biljega za odrasle

REFERENTNI INTERVALI	
	Leukociti: $3.4 - 9.7 \times 10^9/L$
	ESR: Žene od 20 do 50 godina 4 - 24 mm/3.6ks
	Žene > 50 godina 5 - 28 mm/3.6ks
	Muškarci od 20 do 50 godina 2 - 13 mm/3.6ks
	Muškarci > 50 godina 3 - 23 mm/3.6ks
	hs-CRP: < 5.0 mg/L
	Feritin: Žene 13 - 150 ng/mL
	Muškarci 30 - 400 ng/mL
	Fekalni kalprotektin: < 50 $\mu g/g$

3.3.STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička obrada podataka napravljena je pomoću računalnog programa MedCalc (verzija 22.009). Kolmogorov-Smirnovljevim testom određena je normalnost distribucije varijabli. Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je Chi-kvadrat test, a prikazane su kao cijeli brojevi i postotak. S druge strane, usporedba između numeričkih varijabli provedena je koristeći Student t-test za one varijable s normalnom distribucijom te koristeći Mann-Whitney U test za one varijable s nenormalnom distribucijom. Numeričke varijable su prikazane kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija ili kao medijan i interkvartilni raspon. Razina statističke značajnosti bila je postavljena na $p < 0.05$.

4. REZULTATI

4.1.OSNOVNE KARAKTERISTIKE I UPALNI BILJEZI ISPITANIKA

U istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika u antropometrijskim obilježjima ispitivanih skupina, osim u tjelesnoj visini (175.0 (171.0-183.0) vs. 181.5 (173.0-190.5); $p=0.024$) (Tablica 4). Pronađena je statistički značajna razlika u navikama ispitanika, odnosno u konzumaciji alkohola (27.5%, N=11 vs. 62.5%, N=25; $p=0.002$) i konzumaciji kave (40.0%, N=16 vs. 72.5%, N=29; $p=0.004$) (Tablica 4).

Tablica 4. Osnovne karakteristike ispitivane i kontrolne skupine

Varijable	IBD skupina (N=40)	Kontrolna skupina (N=40)	<i>p</i>
Dob (godine)	40.0 (29.5-50.5)	37.5 (27.0-47.5)	0.355**
Muški spol	25 (62.5%)	27 (67.5%)	0.641***
Tjelesna masa (kg)	75.45 ± 14.88	81.65 ± 14.51	0.063*
Tjelesna visina (cm)	175.0 (171.0-183.0)	181.5 (173.0-190.5)	0.024**
Pozitivna obiteljska anamneza na CRC	8 (20.0%)	5 (12.5%)	0.366***
Pozitivna obiteljska anamneza na IBD	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0.169***
Konzumacija alkohola	11 (27.5%)	25 (62.5%)	0.002***
Konzumacija kave	16 (40.0%)	29 (72.5%)	0.004***
Pušenje	5 (12.5%)	7 (17.5%)	0.534***

Numeričke varijable su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon), dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli broj (postotak).

Kratica: CRC - kolorektalni karcinom.

* Student t-test za nezavisne uzorke.

** Mann-Whitney U test.

*** Chi-kvadrat test.

Za mjerene upalne biljege uočena je statistički značajna razlika u razini feritina (39.5 (18.0-72.5) vs. 86.5 (32.5-132.0); $p=0.019$), dok za druge mjerene upalne biljege nije bilo statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine (Tablica 5).

Tablica 5. Upalni biljezi ispitivane i kontrolne skupine

Varijable	IBD skupina (N=40)	Kontrolna skupina (N=40)	<i>p</i>
Broj leukocita ($\times 10^9/L$)	6.2 (5.1-7.3)	6.4 (5.4-7.1)	0.751**
hs-CRP (mg/L)	1.3 (0.5-3.7)	0.7 (0.4-1.4)	0.056**
Feritin ($\mu g/L$)	39.5 (18.0-72.5)	86.5 (32.5-132.0)	0.019**
Fekalni kalprotektin (mg/kg)	152.5 (56.0-223.3)	-	-
ESR (mm/3.6ks)	8.0 (5.0-10.7)	-	-

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).
** Mann-Whitney U test.

4.2. OSNOVNE KARAKTERISTIKE I UPALNI BILJEZI U IBD BOLESNIKA

Analiza podataka nije pokazala statistički značajnu razliku u antropometrijskim karakteristikama u IBD bolesnika. Kod ispitanika oboljelih od Crohnove bolesti znatno češće su se javljale ekstraintestinalne manifestacije (4 (20.0%) vs. 12 (60.0%); $p=0.011$) (Tablica 6). Također je pronađena statistički značajna razlika u navikama pušenja (0 (0.0%) vs. 5 (25.0%); $p=0.018$) (Tablica 6).

Tablica 6. Osnovne antropometrijske karakteristike i glavna obilježja bolesti u IBD podgrupama

Varijable	Ulcerozni kolitis (N=20)	Crohnova bolest (N=20)	<i>p</i>
Dob (godine)	44.90 ± 16.37	39.15 ± 14.56	0.248*
Muški spol	12 (60.0%)	13 (65.0%)	0.747***
Tjelesna masa (kg)	78.15 ± 13.42	72.75 ± 16.10	0.257*
Tjelesna visina (cm)	175.0 (172.5-181.5)	175.0 (169.5-185.5)	0.704**
Pozitivna obiteljska anamneza na CRC	3 (15.0%)	5 (25.0%)	0.435***
Pozitivna obiteljska anamneza na IBD	2 (10.0%)	2 (10.0%)	1.000***
Konzumacija alkohola	3 (15.0%)	8 (40.0%)	0.080***
Konzumacija kave	7 (35.0%)	9 (45.0%)	0.524***
Pušenje	0 (0.0%)	5 (25.0%)	0.018***
Ekstraintestinalne manifestacije	4 (20.0%)	12 (60.0%)	0.011***
Biološka terapija	12 (60.0%)	14 (70.0%)	0.513***

Numeričke varijable su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon), dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli broj (postotak).

* Student t-test za nezavisne uzorke.

** Mann-Whitney U test.

*** Chi-kvadrat test.

Pri laboratorijskoj analizi nije pronađena statistički značajna razlika u razinama upalnih biljega kod bolesnika oboljelih od ulceroznog kolitisa u odnosu na oboljele od Crohnove bolesti (Tablica 7).

Tablica 7. Upalni biljezi u IBD podgrupama

Varijable	Ulcerozni kolitis (N=20)	Crohnova bolest (N=20)	<i>p</i>
Broj leukocita (x10 ⁹ /L)	6.1 (5.5-7.1)	6.5 (4.9-7.4)	0.871**
hs-CRP (mg/L)	1.5 (0.9-3.2)	0.8 (0.3-5.6)	0.473**
Feritin (µg/L)	37.5 (17.5-68.0)	41.5 (19.5-115.0)	0.337**
Fekalni kalprotektin (mg/kg)	82.5 (8.5-203.0)	196.5 (41.5-446.5)	0.164**
ESR (mm/3.6ks)	7.0 (3.5-12.0)	8.0 (3.0-16.5)	0.745**

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).
 ** Mann-Whitney U test.

4.3.RAZINE UPALNIH BILJEGA U IBD BOLESNIKA PREMA TERAPIJI

Analizirajući laboratorijske parametre nije pronađena statistički značajna razlika u razinama ispitivanih upalnih biljega između ispitanika koji primaju biološku terapiju i onih ispitanika koji nisu na biološkoj terapiji (Tablica 8).

Tablica 8. Usporedba razine upalnih biljega u IBD podgrupama prema terapiji

Varijable	Ispitanici na biološkoj terapiji (N=26)	Ispitanici koji nisu na biološkoj terapiji (N=14)	<i>p</i>
Broj leukocita (x10 ⁹ /L)	6.2 (5.0-7.4)	6.2 (5.4-7.0)	0.820**
hs-CRP (mg/L)	1.1 (0.4-2.3)	2.4 (0.5-4.3)	0.173**
Feritin (μg/L)	39.0 (21.0-73.0)	41.0 (17.0-67.0)	0.712**
Fekalni kalprotektin (mg/kg)	67.0 (9.0-225.0)	213.5 (96.0-785.0)	0.051**
ESR (mm/3.6ks)	6.5 (3.0-11.0)	10.0 (5.0-32.0)	0.105**

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).
** Mann-Whitney U test.

5. RASPRAVA

Postavljanje dijagnoze kod sumnje na upalnu bolest crijeva obuhvaća složen proces koji uključuje kliničku sliku, laboratorijske, patohistološke, endoskopske i radiološke pretrage. Konvencionalne pretrage pri postavljanju dijagnoze IBD-a i procjeni proširenosti bolesti uključuju kolonoskopiju, ezofagogastroduodenoskopiju, endoskopiju kapsulom, ileoskopiju te kompjutoriziranu tomografiju i magnetsku rezonanciju. Gastrointestinalni endoskopski zahvati su invazivni i zahtijevaju primjenu sedacije ili opće anestezije. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonanca su visoko osjetljive i specifične metode za dijagnostiku i praćenje bolesti, no njihov najveći nedostatak je primjena ionizirajućeg zračenja kod CT-a te visoka cijena i nemogućost snimanja bolesnika s metalnim implantatima kod MRI metode. Nespecifični simptomi poput gubitka težine, boli u trbuhu ili proljeva mogu upućivati na dijagnozu IBD-a, ali i druge gastrointestinalne bolesti. Stoga je ponekada teško odlučiti koji pacijenti zahtijevaju opsežne, invazivne pretrage.

Razni laboratorijski testovi uključujući hemoglobin, broj trombocita i leukocita, brzinu sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein, albumin, feritin i fekalni kalprotektin naširoko se koriste kao preliminarni testovi probira za IBD. U aktivnoj bolesti javlja se ubrzana sedimentacija eritrocita te povišene vrijednosti CRP-a i fibrinogena. Također u akutnoj fazi bolesti pronalazimo povećani broj leukocita i trombocita, povišene vrijednosti jetrenih enzima te snižene vrijednosti albumina. Nadalje, mnoga istraživanja navode fekalni kalprotektin kao osjetljiv i specifičan marker čije se povišene vrijednosti javljaju kod pacijenata oboljelih od upalne bolesti crijeva, a isto tako najbliže korelira s endoskopskom aktivnošću bolesti. Laboratorijski testovi pružaju korisne informacije pri sumnji na IBD, ali se ne može u potpunosti osloniti na njih zbog mogućih lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Stoga je potrebno napraviti daljnje pretrage ukoliko je klinička sumnja na IBD velika (21–23).

Iako mnoge studije ukazuju na povišene vrijednosti upalnih markera kod pacijenta oboljelih od upalne bolesti crijeva, ovim istraživanjem nisu dokazane te tvrdnje (17,19,20,24,25). U svrhu ovog istraživanja prikupljeni su podaci od 40 bolesnika oboljelih od IBD-a i 40 zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu skupinu. Prikupljeni su podaci o kompletnoj krvnoj slici, vrijednostima hs-CRP-a, ESR-a, feritina te fekalnog markera kalprotektina.

Naime, ovom studijom nije dokazana statistički značajna razlika osim kod vrijednosti feritina koje su bile niže kod IBD skupine ($p=0.019$). Takvi rezultati studije mogu biti posljedica malog broja ispitanika te malog broja analiziranih upalnih markera. Naspram toga, ovi rezultati studije mogu ukazivati i na dobru kontrolu bolesti primjenjujući odgovarajuću terapiju.

6. ZAKLJUČCI

Laboratorijske pretrage su nespecifični pokazatelj upalne bolesti crijeva, no treba ih uzeti u obzir pri postavljanju dijagnoze i procjeni aktivnosti bolesti. Potrebno je ispitati parametre akutne ili kronične upale te parametre koji otkrivaju znakove anemije, malnutricije i malapsorpcije. Najčešće laboratorijske pretrage koje se provode za otkrivanje i praćenje tijeka upalne bolesti crijeva uključuju kompletnu krvnu sliku, CRP, ESR, serumsko željezo i feritin, vrijednosti jetrenih enzima, koncentraciju vitamina B₁₂ te fekalni kalprotektin. Mnoga provedena istraživanja su otkrila da se kod oboljelih od upalne bolesti crijeva javlja leukocitoza, anemija, ubrzana sedimentacija eritrocita, povišene vrijednosti CRP-a i fekalnog kalprotektina te deficit željeza i vitamina B₁₂. Međutim, u ovom istraživanju nisu potvrđene dosadašnje spoznaje o povišenim vrijednostima upalnih biljega kod oboljelih od IBD-a. Ovu studiju potrebno je proširiti većim brojem ispitanika, kao i većim brojem analiziranih upalnih biljega kako bi se dobili pouzdaniji rezultati. Također, rezultate laboratorijskih parametara potrebno je tumačiti zajedno s kliničkom slikom pacijenta i rezultatima drugih dijagnostičkih postupaka.

7. LITERATURA

1. Vucelić B. Gastroenterologija i hepatologija. 2002
2. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol*. 2004 Dec;57(12):1233–44.
3. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22.
4. Long M, Ponder. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *CLEP*. 2013 Jul;237.
5. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Apr;41(4):437–44.
6. Despalatović BR, Bratanić A, Radić M, Jurišić Z, Tonkić A. Epidemiological trends of inflammatory bowel disease (IBD) in Split-Dalmatia County, Croatia from 2006 to 2014. *Eur J Intern Med*. 2017 Dec;46:e17–9.
7. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. 2019 Dec 1;2019:e7247238.
8. Harrison's Principles Of Internal Medicine, 19 E (2015) [Internet]. [cited 2023 May 18]. Available from: <http://archive.org/details/HarrisonsPrinciplesOfInternalMedicine19E>
9. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92.
10. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756–70.
11. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Dec 1;98(11):661–9.
12. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;113(5):72–82.
13. Vucelić B. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. 2013;
14. Milaković D, Crnčević Urek M. Biološka terapija u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva. *Med Flum (Online)*. 2020 Jun 1;56(2):137–46.
15. Watson J, Round A, Hamilton W. Raised inflammatory markers. *BMJ*. 2012 Feb 3;344:e454.

16. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>
17. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25(3):247–55.
18. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
19. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-Reactive Protein as a Marker for Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004 Sep 1;10(5):661–5.
20. Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:21–9.
21. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Archives of Disease in Childhood*. 2004 Jan 1;89(1):69–71.
22. Vucelić B, Čuković-Čavka S. *Inflammatory Bowel Diseases*. . Vol. 15(1).
23. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
24. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: Practical consideration for clinicians. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009 Jun 1;33:S158–73.
25. Vucelić B, Krznarić Z, Sentić M, Milčić D, Korać B, Cvorišćec D, et al. [Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease]. *Lijec Vjesn*. 1990;112(9–10):281–4.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Tea Režić

Datum i mjesto rođenja: 01.12.1999., Split

E-mail: tea.rezic123@gmail.com

OBRAZOVANJE

Osnovna škola „Vjekoslav Parać“, Solin (2006. – 2014.)

V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split (2014. – 2018.)

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split – preddiplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske dijagnostike (2020. – 2023.)

STRANI JEZIK

Engleski

POPIS OZNAKA I KRATICA

CD- Crohnova bolest (engl. *Crohn's Disease*)

CRC- kolorektalni karcinom (engl. *Colorectal Cancer*)

CRP- C-reaktivni protein (engl. *C-Reactive Protein*)

CT- kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed Tomography*)

EIM- ekstraintestinalne manifestacije (engl. *Extraintestinal Manifestation*)

ESR- brzina sedimentacije eritrocita (engl. *Erythrocyte Sedimentation Rate*)

GI trakt- gastrointestinalni trakt (engl. *Gastrointestinal tract*)

Hs-CRP- visoko osjetljivi C-reaktivni protein (engl. *High Sensitivity C-Reactive Protein*)

IBD- upalna bolest crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease*)

IBDU- upalna bolest crijeva, neklasificirani tip (engl. *Inflammatory Bowel Disease, Type Unclassified*)

IC- nedeterminirani kolitis (engl. *Indeterminate Colitis*)

MRI- magnetska rezonanca (engl. *Magnetic Resonance Imaging*)

UC- ulcerozni kolitis (engl. *Ulcerative Colitis*)