

# UPALNE BOLESTI CRIJEVA

---

Šilec, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:521382>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lea Šilec

UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2021. godine

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lea Šilec

UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2021. godine

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med.

Komentor rada : Izv. prof. dr. sc. Hana Mahmutefendić Lučin, dipl. ing. biol.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Tamara Gulić, mag. biol.

2. Doc. dr. sc. Damir Grebić, dr.med.

3. Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr.med

Rad sadrži 49 stranica, 6 slika, 4 tablice, 75 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med. na susretljivosti, savjetima te pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, braći i prijateljima na bezuvjetnoj podršci te razumijevanju tijekom studiranja.

## POPIS KRATICA

5-ASA - 5-aminosalicilna kiselina (engl. *5-aminosalicylic acid*)

AIEC - adherentno invazivnih *Escherichia coli*

ASCA - anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitijela

ATF4 - aktivirajući transkripcijski faktor 4

ATG16L1- engl. *autophagy-related 16-like 1 protein*

CD - Chronova bolest (engl. *Crohn's disease*)

CD14+ - engl. *cluster of differentiation 14+*

CD4+ - engl. *cluster of differentiation 4+*

CDAI - indeks aktivnosti Chronove bolesti (engl. *The Crohn Disease Activity Indeks*)

CDH1 - kadherin 1 (engl. *cadherin 1*)

CHI3L1 - engl. *Chitinase 3-like 1*

CRP - C-rekativni protein

CTE - enterografija kompjutoriziranom tomografijom

DC - dendritičke stanice (engl. *dendritic cells*)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

ECCO - engl. *European Crohn's and Colitis Organisation*

EEN - isključivo enteralna prehrana (engl. *exclusive enteral nutrition*)

EGD - ezofagogastroduodenoskopija

EIM - ekstraintestinalnih manifestacija

FK- fekalni kalprotektin

FOXP3 - engl. *forkhead box P3*

GALT - limfoidno tkivo povezano s crijevima (engl. *gut-associated lymphoid tissue*)

GWAS - sveobuhvatne asocijativne genomske studija (engl. *genome wide association studies*)

HLA- sustav humanog leukocitnog antigena

HMGB – engl. *high-mobility group box*

HNF4 $\alpha$  - engl. *hepatocyte nuclear factor 4-alpha*

HUCUK- Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis

IBD- upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

IBDU- neklasificirana upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease unclassified*)

IC - nedeterminantni kolitis (engl. *indeterminate colitis*)

IFN $\gamma$  - interferona gama

IgA- imunoglobulin A

IL- interleukin

IPAA - ilealni rezervoar s analnom anastomozom (engl. *ileal pouch-anal anastomosis*)

IRGM - engl. *immunity-related guanosine triphosphate M*

LRRK2 - engl. *leucine-rich repeat kinase 2 proteins*

MAMP - engl. *microbe-associated molecular pattern*

MAP - *Mycobacterium avium* para-tuberculosis

MAPK - mitogenom aktivirana protein kinaza

MDP- muramil dipeptid

MR - magnetska rezonanca

MRE - enterografija magnetskom rezonancom

MUC2 - mucin 2

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor Kappa B

NK stanice - stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer cells*)

NOD2 - engl. *nucleotide-binding oligomerization domaincontaining protein 2*

NRL - NOD-*like* receptor

PAMP - engl. *pathogen-associated molecular patterns*

p-ANCA - perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela

PRR - receptori za prepoznavanje obrazaca (engl. *pattern recognition receptor*)

PTPN2 - engl. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2*

RNA - ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

SCFA - kratkolančana masna kiselina (engl. *short-chain fatty acid*)

TGF- $\beta$  – transformirajući faktor rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor  $\beta$* )

Th1 - pomoćnički T1 limfocit (engl. *type 1 T helper cell*)

Th17 - pomoćnički T17 limfocit (engl. *type 17 T helper cell*)

Th2 - pomoćnički T2 limfocit (engl. *type 2 T helper cell*)

Th9 - pomoćnički T9 limfociti (engl. *type 9 T helper cell*)

TLR - *Toll-like* receptor

TNF- $\alpha$  - tumorski faktor nekroze  $\alpha$

Tregs - regulatorne T stanice (engl. *regulatory T cells*)

TTC7A - engl. *tetratricopeptide repeat domain 7A*

UC – ulcerozni kolitis (engl. *ulcerative colitis*)

UTZ - ultrazvuk

VEO-IBD - IBD vrlo ranog početka (engl. *very early-onset IBD*)

XIAP- engl. *X-linked inhibitor of apoptosis*



## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. HISTOLOŠKA GRAĐA PROBAVNE CIJEVI.....	3
3.1. Specifičnosti histološke građe tankoga crijeva .....	3
3.2. Specifičnosti histološke građe debelog crijeva .....	5
4. EPIDEMIOLOGIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA .....	5
4.1. Incidencija i prevalencija.....	5
4.2. Dob, spol, rasna i etnička pripadnost .....	6
5. ETIOPATOGENZA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA .....	7
5.1. Genetički čimbenici .....	7
5.2. Čimbenici vanjskog okoliša .....	9
5.2.1. Pušenje.....	10
5.2.2. Prehrana.....	10
5.2.3. Lijekovi.....	10
5.2.4. Hipoteza "pretjerane higijene" .....	11
5.2.5. Ostali čimbenici vanjskog okoliša .....	11
5.3. Crijevna mikrobiota.....	11
5.3.1. Sastav i uloga crijevne mikrobite.....	11
5.3.2. Crijevna disbioza.....	12
5.4. Promijenjena imunost.....	14
5.4.1. Urođena imunost .....	14
5.4.2. Stečena imunost .....	16
6. PATOLOGIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA .....	18
6.1. Patološke promjene u ulceroznom kolitisu .....	18
6.1.1. Makroskopski izgled .....	18
6.1.2. Mikroskopski izgled .....	18
6.2. Patološke promjene u Chronovoj bolesti .....	20
6.2.1. Makroskopski izgled .....	20
6.2.2. Mikroskopski izgled .....	20
6.3. Patološke promjene u nedeterminentnom kolitisu .....	22
7. KLINIČKA SLIKA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA .....	23
7.1. Klinička slika ulceroznog kolitisa .....	23

7.1.1.	Gastrointestinalni simptomi i znakovi.....	23
7.1.2.	Proširenost bolesti .....	23
7.1.3.	Ocjena aktivnosti bolesti.....	24
7.2.	Klinička slika Chronove bolesti .....	24
7.2.1.	Gastrointestinalni simptomi i znakovi.....	24
7.2.2.	Proširenost bolesti .....	25
7.2.3.	Ocjena aktivnosti bolesti.....	26
7.3.	Gastrointestinalne komplikacije upalnih bolesti crijeva .....	27
7.4.	Ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva .....	27
7.4.1.	Primarne ekstraintestinalne manifestacije.....	27
7.4.2.	Sekundarne ekstraintestinalne manifestacije .....	28
8.	DIJAGNOSTIČKI PRISTUP U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA.....	28
8.1.	Laboratorijske pretrage.....	29
8.2.	Endoskopske pretrage.....	30
8.3.	Radiološke pretrage .....	30
9.	LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA .....	31
9.1.	Medikamentozno liječenje .....	31
9.1.1.	Aminosalicilati .....	31
9.1.2.	Kortikosteroidi.....	32
9.1.3.	Imunomodulatorni lijekovi.....	32
9.1.4.	Antibiotici.....	33
9.1.5.	Biološki lijekovi.....	33
9.2.	Kirurško liječenje .....	34
9.3.	Prehrana i dijetoterapija .....	35
10.	RASPRAVA .....	36
11.	ZAKLJUČCI .....	38
12.	SAŽETAK.....	39
13.	SUMMARY.....	40
14.	LITERATURA .....	41
15.	ŽIVOTOPIS.....	49

## 1. UVOD

Upalne bolesti crijeva (IBD; engl. *inflammatory bowel disease*) su idiopatske, upalne bolesti kroničnog tijeka koje zahvaćaju stijenku probavne cijevi uz česte ekstraintestinalne manifestacije (1). Dva glavna entiteta upalnih bolesti crijeva su Chronova bolest (CD; engl. *Crohn's disease*) i ulcerozni kolitis (UC; engl. *ulcerative colitis*). Procijenjuje se da 7% do 10% slučajeva koji ne zadovoljavaju kriterije za CD ili UC je svrstano u kategoriju nedeterminantnog kolitisa (IC; engl. *indeterminate colitis*) (2). Lokalizacija patoloških promjena te različita zahvaćenost stijenke probavne cijevi među glavnim su razlikama ovih bolesti. CD može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi od usta do anusa u obliku diskontinuitetnih lezija, a najčešće se javlja u području terminalnog ileuma (3). Nasuprot tome, UC započinje u rektumu te se kontinuirano može širiti prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva. Upalne promjene kod CD-a zahvaćaju sve slojeve stijenke probavne cijevi, dok su kod UC-a promjene ograničene na sluznicu i podsluznicu (3).

Kontinuirani porast incidencije i prevalencije IBD-a vidljiv je u cijelom svijetu. Ukoliko se aktualni epidemiološki trendovi nastave, predviđa se da će u narednim desetljećima broj oboljelih porasti na nekoliko desetaka milijuna (4). Riječ je o bolestima koje su karakterizirane brojnim relapsima i remisijama uz neprevediv tijek razvijanja kliničke slike (1). Iako su brojna istraživanja proteklih godina dovela do značajnog napretka u razumijevanju bolesti, etiopatogenza IBD-a i dalje nije u potpunosti razjašnjena. Radi se o kompleksnoj interakciji između genetske predispozicije domaćina, crijevne mikrobiote, vanjskih čimbenika okoliša te abnormalnog imunološkog odgovora (5). Kvaliteta života oboljelih može biti narušena zbog simptoma bolesti, poput proljeva, umora te abdominalnih bolova, ali i čestih posjeta zdravstvenim ustanovama (2). S obzirom na karakter bolesti te skupoću dijagnostike i liječenja porast učestalosti IBD-a povlači za sobom i sve veći socioekonomski teret. Neposredni troškovi zdravstvene zaštite za 2,5-3 milijuna ljudi oboljelih od IBD-a u Europi iznose 4,6-5,6 milijardi eura godišnje (6).

O važnosti i značaju ovih bolesti govori i činjenica da postoje brojne udruge i organizacije diljem svijeta koje se bave podizanjem svijesti o IBD-u te pružanjem pomoći oboljelima. Na nacionalnoj razini u Republici Hrvatskoj djeluje neprofitabilna organizacija „Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis“ (HUCUK). Svjetski dan upalnih bolesti crijeva tradicionalno se obilježava svake godine 19. svibnja (7).

## **2. SVRHA RADA**

Upalne bolesti crijeva predstavljaju javnozdravstveni izazov globalnih razmjera. Brojna recentna istraživanja posvećena ovom području dovela su do značajnog napretka u razumijevanju složene etiopatogeneze, što zauzvrat pomaže u otkrivanju novih terapijskih pristupa te u konačnici dovodi do poboljšanja prognoze i povećanja kvalitete života oboljelih. Svrha ovog rada je na temeljnu dostupne literature prikazati najnovije spoznaje o upalnim bolestima crijeva, njihovoj etiopatogenezi, kliničkoj prezentaciji, dijagnostici te terapiji.

### 3. HISTOLOŠKA GRAĐA PROBAVNE CIJEVI

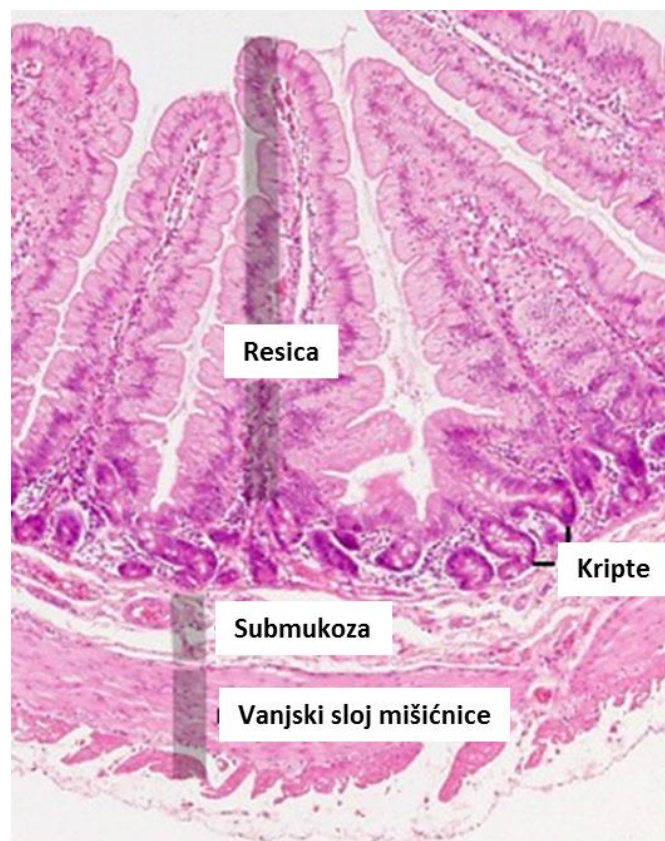
Histološka građa stijenke probavne cijevi mijenja se duž probavnog trakta, odražavajući pritom funkciju određenog segmenta, ali temeljna struktura ostaje ista. Četiri osnovna sloja koja izrađuju stijenku su: sluznica, podsluznica, mišićnica i seroza (8, 9). Sluznica se sastoji od pokrovnog epitela, lamine proprije te muskularis mukoze. Lamina propria sloj je rahlog vezivnog tkiva s mnogobrojnim krvnim žilama, limfocitima, glatkim mišićnim stanicama te ponekad i malim žlijezdama. Muskularis mukoze izgrađen je od tankog sloja glatkih mišićnih stanica koji odvaja sluznicu od podsluznice (8). Podsluznica se sastoji od gušćeg vezivnog tkiva u kojem se nalaze veće krvne žile čiji ogranci opskrbljuju sluznicu, mišićnicu i serozu (9). Nadalje, podsluznica sadrži limfne žile, autonomni živčani splet nazvan *plexus submucosus Meissneri*, a može sadržavati i žlijezde te limfno tkivo. Ispod podsluznice nalazi se mišićnica građena od glatkih mišićnih stanica organiziranih u dva sloja, unutrašnji kružni te vanjski uzdužni sloj. Između mišićnih slojeva je vezivno tkivo s krvnim i limfnim žilama te drugi autonomni živčani splet *plexus myentericus Auerbachii* (8). Najpovršnji sloj probavane cijevi je seroza, koja uključuje jednoslojni pločasti epitela nazvan mezotel uz manje količine podležećeg vezivnog tkiva s krvnim i limfnim žilama, živcima i masnim tkivom. Neki dijelovi probavne cijevi ne posjeduju serozu već adeventciju, vezivno tkivo bez mezotela (9).

Budući da upalne bolesti crijeva prvenstveno zahvaćaju stijenku tankog i debelog crijeva, značajno je detaljnije poznavati njihovu histološku građu. Upečatljive specifičnosti u građi pokazuje sluznica zajedno s podsluznicom.

#### 3.1. Specifičnosti histološke građe tankoga crijeva

Crijevne resice (lat. *villi intestinales*) zajedno s crijevnim žlijezdama (Lieberkühnovim kriptama) glavne su histološke karakteristike tankog crijeva (10). Crijevne resice su prstoliki izdanci sluznice izgrađene od jednoslojnog cilindričnog epitela i lamine proprije. Između baza crijevnih resica otvaraju se crijevne žlijezde, jednostavne tubulusne žlijezde koje se protežu od muskularis mukoze kroz debljinu lamine proprije (Slika 1). Jednoslojni cilindrični epitel resica nastavlja se u epitel žlijezda (8). Najbrojnije stanice epitela su apsorpcijske stanice (enterociti) čija je uloga završna razgradnja unesenih hranjivih sastojka uz njihovu apsorpciju. Na slobodnoj površini apsorpcijskih stanica nalazi se prugasta prevlaka koju čine zbijene mikroresice vidljive elektronskim mikroskopom (10). Osim apsorpcijskih stanica mogu se pronaći vrčaste stanice, Panethove stanice, enteroendokrine i M stanice. Vrčaste stanice raspoređene su između apsorpcijskih stanica te proizvode značajne količine zaštitne sluzi koja pokriva sluznicu. S druge strane, Panethove stanice smještene su u bazalnim dijelovima

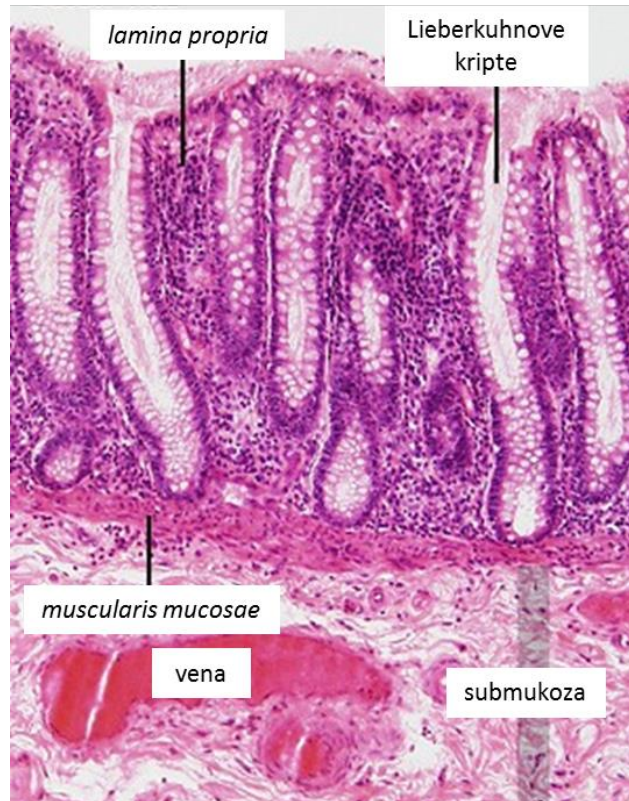
Lieberkühnovih kripa. Izlučuju lizozime i defenzime te imaju važnu ulogu u urođenom imunitetu i u regulaciji mikrookoline crijevnih kripa (8). Normalnom funkcioniranju imunskog sustava crijeva pridonose i M stanice smještene iznad Peyerovih ploča. M stanice selektivno propuštaju mikroorganizme i druge makromolekule iz lumena crijeva preko dendritičkih stanica (DC; engl. *dendritic cells*), makrofaga i limfocita do Peyerovih ploča (9). Peyerove ploče su najbrojnije u ileumu i predstavljaju nakupine limfnih čvorića u lamini propriji i podluznici. Zajedno s limfocitima lamine proprije čine limfatičko tkivo crijeva (GALT engl. *gut-associated lymphoid tissue*) (10). Ukupna apsorpcijska površina tankog crijeva procijenjena je na 200 m<sup>2</sup>. Osim spomenutih mikroresica i resica, apsorpcijsku površinu povećavaju i makroskopski vidljivi Kerckringov kružni nabori (lat. *plicae circulares*) koje izgrađuje sluznica sa podležećom podsluznicom (8).



Slika 1. Histološki prikaz slojeva stijenke tankog crijeva (HE bojanje) (11).

### 3.2. Specifičnosti histološke građe debelog crijeva

Glavne histološke karakteristike koje razlikuju debelo crijevo od tankog crijeva su odsustvo resica i dublje crijevne žlijezde (Slika 2). Epitel koji oblaže crijevne žlijezde i lumen crijeva sastoji se od apsorpcijskih stanica (kolonocita), vrčastih stanica te manjeg broja enteroendokrinih stanica (8).



Slika 2. Histološki prikaz slojeva stijenke debelog crijeva (HE bojanje) (11).

Apsorpcijske stanice apsorbiraju vodu i elektrolite, dok vrčaste stanice proizvode sluz. Broj vrčastih stanica se povećava od tankog crijeva prema rektumu (9). Lamina propria bogata je limfocitima i limfnim čvorićima koji se redovito šire u podsluznicu (8).

## 4. EPIDEMIOLOGIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

### 4.1. Incidencija i prevalencija

IBD tijekom 21. stoljeća postaje sve značajniji javnozdravstveni problem. Brojne epidemiološke analize pokazuju porast incidencije i prevalencije IBD-a diljem svijeta uz postojanje izvjesnih razlika u podacima učestalosti u pojedinim geografskim područjima. Od 1950-ih učestalost IBD-a prvenstveno se povećavala i statistički pratila u zemljama sjeverne i zapadne Europe, Sjeverne Amerike te Australije, zbog čega se IBD tradicionalno povezuje s razvijenim zemljama, koje i dalje bilježe najveću prevalenciju (12). U Europi prevalencija

UC-a je 505 bolesnih na 100 000 stanovnika, a CD-a 322 bolesnih na 100 000 stanovnika. Istovremeno Sjeverna Amerika bilježi prevalenciju UC-a od 249 bolesnih na 100 000 stanovnika te CD-a od 319 bolesnih na 100 000 stanovnika (13). Iz navedenih podataka procjenjuje se da je prevalencija IBD-a premašila 0.3% ukupnog stanovništva Sjeverne Amerike te mnogih zemalja Europe (12). Incidencija IBD-a navedenih geografskih područja posljednjih godina se stabilizirala, ali i dalje ostaje viša nego u ostatku svijeta. Najviša procijenjena incidencija u Sjevernoj Americi za CD je 20,2 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje, dok je za UC 19,2 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (2). U zapadnoj Europi najviša procijenjena incidencija za CD iznosi 10,5 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje te za UC 17,2 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (12). Prema podacima dostupnim za Hrvatsku, incidencija CD-a iznosi 7,0 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje, dok je incidencija UC-a 4.3 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (14).

Trenutno su prisutne sve značajnije promjene u klasičnoj epidemiološkoj slici IBD-a koje prate „vesternalizaciju“ zemlja u razvoju. Ubrzani porast incidencije vidljiv je u novoindustrijaliziranim zemljama Azije, Južne Amerike i Afrike, prateći pritom trendove viđene u zapadnom svijetu tijekom drugog dijela 20. stoljeća (12). U 2017. godini incidencija IBD-a u Kini bila je 3.3, a u Indiji 9.3 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (13). Premda je sadašnja prevalencija niska, predviđanja sugeriraju da bi se u nadolazećem desetljećima broj oboljelih u zemljama u razvoju mogao izjednačiti ili čak premašiti broj oboljelih u razvijenim zemljama (4).

#### **4.2. Dob, spol, rasna i etnička pripadnost**

IBD može se pojaviti u bilo kojoj dobi, ali je uočljiva bimodalna distribucija prema kojoj se CD najčešće javlja između 20-te i 30-te godine, a UC između 30-te i 40-te godine. Ponovni porast pojavnosti bilježi se između 60-te i 70-te godine, koji je izraženiji kod UC-a (15). Nije uočena značajna razlika u zastupljenosti IBD-a između spolova. Međutim, neke epidemiološke analize ipak uočavaju češće javljanje CD-a kod žena te UC-a kod muškaraca (16). Dostupni podaci vezani uz rasu i etničku pripadnosti pokazuju najveću rasprostranjenost IBD-a kod bijele rase i Židova, ali i znakovit porast vidljiv kod azijskog i hispanskog stanovništva. (2). Premda ranija istraživanja provedena u Sjevernoj Americi primjećuju poprilično veću učestalost IBD-a u bijelaca nego u Afroamerikanaca, danas se smatra da su uočene razlike bile prvenstveno rezultat socioekonomske nejednakosti i neadekvatnog prikupljanja podataka, a ne same rasne pripadnosti (15). Židovsko stanovništvo Aškenaza pokazalo se kao naročito ranjiva etnička skupina, no i ovdje su vidljive razlike ovisne o geografskom području. Naime,



sjevernoamerička židovska populacija vjerojatnije će oboljeti od IBD-a nego ona koji živi na Bliskom Istoku (15).

## 5. ETIOPATOGENZA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Iako točna etiologija IBD-a i dalje nije razjašnjena, posljednjih godina brojna istraživanja dovela su do značajnog napredak u razumijevanju patogeneze ove bolesti. Smatra se da se radi o složenom međudjelovanju četiriju elemenata: genetskog zapisa domaćina, vanjskih čimbenika okoliša, crijevne mikrobiote i promijenjene imunosti. Prema aktualnoj teoriji dolazi do disreguliranog imunološkog odgovora na vlastitu crijevnu mikrobiotu uz utjecaj okolišnih čimbenika u genetički predisponiranih osoba (5).

### 5.1. Genetički čimbenici

IBD poligenika je bolesti za koju je uočeno da se češće javlja u određenim etničkim skupinama te krvnim srodnicima, što je prvenstveno bio temelj pokretanja brojnih genskih studija. U 12% oboljelih od IBD-a utvrđena je pozitivna obiteljska anamneza (17). Rizik za razvoj IBD-a tokom života kod rođaka u prvom koljenu procijenjen je na 5% kod CD-a i oko 2% kod UC-a među nežidovskom populacijom i na 8% u CD-u, odnosno na 5% u UC-u među židovskom populacijom (15). Studije blizanaca podupiru genetski utjecaj u nastanku bolesti, pokazavši značajno veću učestalost IBD-a u monozigotnih blizanaca, s time da je rizik izraženiji za CD nego za UC. U monozigotnih blizanaca stope konkordantnosti variraju od 20-56% kod CD-a i od 6-19% kod UC-a. Stope konkordantnosti u dizigotnih blizanaca su niže, između 0-7% i za CD i za UC (18).

Genetske promjene imaju neupitnu važnost u nastanku bolesti, ali su one heterogene, vrlo složene i podrazumijevaju brojne lokuse susceptibilnosti uz nepotpunu penetrabilnost (1). Razvoj područja genetskog testiranja i sekvenciranja DNA uz korištenje velikih multinacionalnih baza podataka dovelo je do daljnjeg razvijanja sveobuhvatnih asocijativnih genomskih studija (GWAS; engl. *genome-wide association studies*), koje su identificirale brojne varijante sekvenca (19). GWAS i druge analize detektirale su preko 240 lokusa povezanih s IBD-om (5). Međutim, 80% do 90% lokusa otkrivenih GWAS-om ograničeni su na nekodirajuće varijante koje su povezane s promjenom genske ekspresije (20). Otprilike 35-40% otkrivenih lokusa ujedno su čimbenik rizika za CD i UC (21). Uočene su i značajne podudarnosti lokusa susceptibilnosti za IBD i drugih imunosno posredovanih oboljenja, s najizraženijim preklapanjem kod ankilozantnog spondilitisa i psorijaze, što govori u prilog srodnih patogenetskih puteva ovih bolesti. Također, ankilozantni spondilitis i psorijaza često su prisutne kao ekstraintestinalne manifestacije IBD-a (20). Otkriveni lokusi GWAS metodom

objašnjavaju samo 20-30% nasljeđa (21). Ovakva problematika uočena i kod drugih poligenetskih bolesti te je opisana kao genski vakuum, odnosno postojanje „nedostajućeg nasljeđe“ (engl. *missing heritability*) (19). Moguće objašnjene ovog fenomena je da „ostatak nasljeđa“ nastaje interakcijom ranije otkivanih gena i njihovih produkta te interakcijom ranije otkrivenih gena i različitih čimbenika okoliša. Manji dio „nedostajućeg nasljeđe“ odnosi se na postojanje neotkriveni, rijetkih genskih varijanta (21).

Detaljno je istraženo desetak gena koji su značajno povezani s IBD-om, a 70% tih gena predstavlja visok rizik i za razvoj CD-a i UC-a. Ovisno o djelovanju na različitim putevima u patogenezi mogu se klasificirati u tri skupine. Prvu skupinu čine geni čiji su produkti bitni za prepoznavanje patogena: NOD2 (engl. *nucleotide-binding oligomerization domaincontaining protein 2*), ATG16L1 (engl. *autophagy-related 16-like 1 protein*), IRGM (engl. *immunity-related guanosine triphosphate M*), LRRK2 (engl. *leucine-rich repeat kinase 2 proteins*) i PTPN2 (engl. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2*). Drugu skupinu predstavljaju geni čiji su produkti bitni za uklanjanje patogena urođenim i stečenim putevima imunosti: receptor za interlekin 23 (IL-23R), interleukin 10 (IL-10), receptor za interleukin 10 (IL-10) te sustav humanog leukocitnog antigena DRB1 (HLA-DRB1). U treću skupinu spadaju geni čiji su produkti bitni za efektivnu epitelnu barijeru koja onemogućuje invaziju patogena: CDH1 (engl. *cadherin 1*) i HNF4 $\alpha$  (engl. *hepatocyte nuclear factor 4-alpha*) (22). Usprkos značajnosti ovih gena, bitno je napomenuti da zdrava osoba može imati varijante sekvence povezane s IBD-om bez kliničkih ili histoloških nalaza koji upućuju na IBD, što naglašava važnost dodatnih čimbenika za nastup bolesti (22).

NOD2 prvi je dokazan gen susceptibilnosti za CB 2001. godine u lokusu IBD1 na kromosomu 16 (23). Produkt gena NOD2 je unutarstanični receptor koji se nalazi u Panethovim stanicama, limfocitima, makrofagima i DC (22). Njegova uloga je prepoznavanje muramil dipeptida (MDP), dio peptidoglikana iz gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija (19). Vezivanjem na receptor dolazi do aktivacije nuklearnog faktora Kappa B (NF- $\kappa$ B) što dovodi do izlučivanja prouupalnih i antimikrobnih tvari poput interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumorskog faktora nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8) i  $\alpha$ -defenzina s posljedičnim pokretanjem urođenog i stečenog imunološkog odgovora (22). Preko aktiviranja signalnog puta mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (MAPK) NOD2 sudjeluje u regulaciji stanične diferencijacije, proliferacije i apoptoze. Varijante sekvence NOD2 stoga su povezane s abnormalnom reakcijom na crijevne mikroorganizme uz smanjeno stvaranje  $\alpha$ -defenzina, abnormalnom aktivacijom NF- $\kappa$ B uz pojačano lučenje prouupalnih citokina (21). Uz NOD2 kod CD-a, najveći omjer

vjerojatnosti za nastup bolesti pokazuju varijante sekvence u HLA sustavu kod UC-a te varijante sekvence gena koji kodira IL-23R (24). IL-23R ima bitnu ulogu u stečenoj imunosti zbog važnosti interleukina 23 (IL-23) za razvoj limfocita T koji proizvode interleukin-17 (IL-17), IL-6 te TNF-  $\alpha$  nakon stimulacije mikroorganizmima (21).

Opisani su i slučajevi s monogenstkim nasljeđivanjem kod kojih dolazi do vrlo ranog nastupa IBD-a (VEO-IBD; *engl. very early-onset IBD*), odnosno do pojave teške upalne bolesti prije druge godine života (25). Identificirane varijante sekvence, kao što su IL-10R, XIAP (*engl. X-linked inhibitor of apoptosis*), TTC7A (*engl. tetratricopeptide repeat domain 7A*), povezane su s oštećenjem epitelne barijere, neutrofilima, limfocitima T i B te signalizacijom putem IL-10 (26).

Utjecaj epigenetike na IBD novije je široko istraživačko područje za koje se smatra da će pomoću u boljem razumijevanju patogeneze IBD-a (24). Epigenetičke promjene mijenjaju genetsku ekspresiju i dovode do promjena u fenotipu bez promjena u sekvencama deoksiribonukleinske kiseline (DNA; *engl. deoxyribonucleic acid*) putem različitih mehanizma u koje spadaju DNA metilacija, modifikacija histona i djelovanje nekodirajućih glasničkih ribonukleinskih kiselina (RNA; *engl. ribonucleic acid*) (21). Nekoliko izvješća sugerira da je hipermetilacija različitih genskih promotora povezana s IBD-om. Epigeneteska istraživanja pokazuju da važnu ulogu u fenotipskoj ekspresiji bolesti ima uzajamno djelovanje između genoma i okoliša (25). Čimbenika okoliša i crijevna mikrobiota mogu dovesti do epigenetičkih promjena (21). S druge strane, epigenetičke promjene utječu na održavanje homeostaze u crijevnom epitelu, razvoj i diferencijaciju imunoloških stanica te modulaciju imunološkog odgovora (27).

## **5.2. Čimbenici vanjskog okoliša**

Postoje mnogobrojni čimbenici vanjskog okoliša za koje se smatra da utječu na razvoj IBD-a kao što su pušenje, lijekovi, prehrana „pretjerana higijena“, pojedini operativni zahvati, dojenje i drugi (28). Točan mehanizam djelovanja pojedinih okolišnih čimbenika nije razjašnjen, ali se smatra da mogu utjecati na epigenetičke promjene, na sastav crijevne mikrobite, na imunološki odgovor te mogu mijenjati propusnost epitelne barijere (21).

### 5.2.1. Pušenje

Brojna istraživanja bavila su utjecajem pušenja na IBD te su dobiveni zanimljivi rezultati. Naime, pušenje dvostruko povećava rizik za pojavu CD-a, dok kod UC-a pušenje ima protektivni učinak. Pokazalo se da je pušenje kod CD-a povezano i s ranijim nastupom bolesti, težom kliničkom slikom uz povećanu potrebu za imunosupresivnom terapijom te češćim relapsima. Kod UC-a prekid pušenja može uzrokovati pogoršanje kliničke slike. Štoviše, neka istraživanja povezuju pušenje s blažom kliničkom slikom, rjeđom potrebom za imunosupresivnom terapijom i operativnim zahvatima (15). Suprotni učinak pušenja na CD i UC nije razjašnjen. Mogući mehanizmi koji objašnjavaju ulogu pušenja uključuju oštećenje sluznice spojevima iz duhanskog dima, promjene u stvaranju sluzi te promjene u imunološkom odgovoru sluznice. Cigaretetni dim ima vazokonstriktorna i prokoagulantna svojstva, stoga mijenjanjem mikrocirkulacije te smanjenjem protoka krvi u sluznici može pogodovati upali crijeva (29).

### 5.2.2. Prehrana

„Zapadnjački“ način prehrane u kojem prevladava „brza hrana“, visok unos ugljikohidrata i crvenog mesa te nizak unos dijetalnih vlakana pogoduje razvoju IBD-a. Prehrambeni proizvodi mijenjaju sastav crijevne mikrobiote te imaju različiti imunosni učinak (21). Prehrana bogata životinjskim bjelancevinama, životinjskim mastima i kolesterolom povećava učestalost IBD-a. Značajan faktor rizika za UC je konzumacija omega-6 masnih kiselina poput linolne kiseline. Suprotno tome, omega-3 masne kiseline smanjuju učestalost bolesti (30). Umjetni aditivi u hrani mogu utjecati na funkciju crijevne barijere te poticati upalu (5). Unos voća djeluje kao protektivni čimbenik za UC i CD, dok unos povrća prvenstveno smanjuje rizik za CD (28). Zaštitnički učinak dijetalnih vlakana objašnjava se njihovim metabolizmom u debelom crijevu te nastankom kratkolančanih masnih kiselina (SCFA; engl. *short-chain fatty acid*), koje imaju protuupalna svojstva (20).

### 5.2.3. Lijekovi

Uporaba antibiotika povezuju se s IBD-om. Dugi niz godina prati se primjena antibiotika tijekom djetinjstva. Pokazalo se da izloženost antibioticima u prvoj godini života značajno mijenja crijevnu mikrobiotu te pridonosi etiologiji IBD-a (31). Lijekovi koji također predstavljaju potencijalne čimbenike rizika su nesteroidni protuupalni lijekovi, oralni kontraceptivi te hormonska nadomjesna terapija (15). Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju ciklooksigenazu uzrokujući pritom smanjeno stvaranje prostagladina u sluznici te na taj način mogu povećati propusnost epitelne barijere (21). Egzogeni estrogene i progesteroni utječu na crijevnju propusnost, modificiraju crijevnju mikrobiotu te mijenjaju razinu pomoćničkih

T1 limfocita (Th1; engl. *type 1 T helper cell*) i pomoćničkih T2 limfocita (Th2; engl. *type 2 T helper cell*) (32).

#### **5.2.4. Hipoteza "pretjerane higijene"**

Hipoteza "pretjerane higijene" rezultat je istraživanja koja su pratila povezanost životnih uvjeta i učestalosti IBD-a, ukazujući na povećanu incidenciju bolesti u sredinama s boljim higijenskim standardom. Čini se da život u velikim obiteljima uz veći broj braće i sestara, kućne ljubimce te domaće životinje reducira rizik od IBD-a (15). Poboļjšani sanitarni uvjeti smanjuju izloženost antigenima iz okoliša što dovodi do smanjene raznolikosti mikrobiote i disbalansa u ravnotežu između Th1, Th2 te regulatornih T stanica (Tregs; engl. *regulatory T cells*). Posljedično se javlja neadekvatni imunološki odgovor (16, 28).

#### **5.2.5. Ostali čimbenici vanjskog okoliša**

Pozornost se pridaje i vitaminu D, odnosno njegovim ekstraskeltnim imunomodulatornim i protuupalnim učincima. Niske razine vitamina D češće su pristune u bolesnika s IBD-om nego u općoj populaciji (33). Apendektomija ima protektivni učinak za UC, dok je kod CD-a utvrđena povećana učestalost bolesti nakon apendektomije (16). Tonzilektomija ne utječe na UC, ali je čimbenik rizika za CD (28). Dojenje pokazuje zaštitni učinak na razvoj IBD-a, posebice ukoliko je dojenje trajalo dulje od 12 mjeseci (16). Majčino mlijeko potiče razvoj tolerancije na vlastitu mikrobiotu i na antigene iz hrane te je bogato protuupalnim laktoferinom (21). Na IBD utječu i depresija, anksioznost te stres. Naime, navedena stanja povezana su s mogućim težim tijekom bolesti te češćom potrebom za operativnim zahvatim (15).

### **5.3. Crijevna mikrobiota**

#### **5.3.1. Sastav i uloga crijevne mikrobite**

Pojam crijevne mikrobiote odnosi se na cjelokupnu populaciju mikroorganizama koji nastanjuju crijeva, dok pojam crijevnog mikrobioma predstavlja ukupni genom crijevne mikrobiote (21). Procijenjeno je da crijevna mikrobiota sadrži 100 bilijuna različitih mikroorganizama, uključujući bakterije, viruse, gljive i protozoe. Identificirano je više od 1000 vrsta bakterija, a crijevni mikrobiom sadrži otprilike 100 puta više gena nego ljudski genom (34). Oko 99% crijevnih bakterija potječe od koljena *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria* (5). U zdrave odrasle osobe dominiraju koljena *Bacteroidetes* i *Firmicutes* (19).

Za održavanje homeostaze bitna je simbiotska povezanost između domaćina i crijevnog mikrobioma (35). Domaćin osigurava hranu i stanište komenzalnim crijevnim mikroorganizmima koji zauzvrat stvaraju SCFA fermentacijom neprobavljivih ugljikohidrata te sintetiziraju vitamin K i vitamine B kompleksa (34, 36). SCFA služi kao izvor energije za kolonocite te utječe na crijevnu i imunološku homeostazu (34). Istraživanja pokazuju da rani razvoj crijevnog imunološkog sustava ovisi o crijevnoj mikrobioti, gdje odgovarajuća izloženost zdravoj mikrobioti tijekom ranog života smanjuje rizik za pojavu IBD tokom života. (37). Eksperimentalni miševi bez mikrobiote (engl. *grem-free mice*) pokazuju abnormalan imunološki razvoj praćen nezrelim limfoidnim tkivom, smanjenom razinom antimikrobnih peptida i imunoglobulina A (IgA) (34). Fiziološki sastav crijevne mikrobiote educira imunološki sustav s posljedičnim razvijanjem tolerancije na komenzalne mikroorganizme. U homeostazi dominira inhibirajuća i tolerogena aktivnost Tregs-a koji limitiraju upalu te drže pod nadzorom efektorne limfocite T (21). Razvoj pomoćničkih T17 limfocita (Th17; engl. *type 17 T helper cell*) također je pod utjecajem crijevne mikrobiote. U miševa bez mikrobite broj Th17 stanica značajno je smanjen (34). Komenzalna mikrobiota ima i ulogu u sprečavanju kolonizacije crijeva patogenim bakterijama zbog kompeticije za hranjenim tvarima te kompeticije za vezivna mjesta na crijevnom epitelu. Nadalje, crijevna mikrobiota luči antimikrobne tvari kao što su bakteriocini, pojačava ekspresiju proteina u međustaničnim uskim vezama te potiče regeneraciju epitela (21).

### 5.3.2. Crijevna disbioza

Disbioza predstavlja narušenu ravnotežu s promjenama u sastavu, raznolikosti i brojnosti mikrobiote (21). Različita istraživanja koja su ispitivala crijevnu mikrobiotu u oboljelih od IBD-a otkrila su smanjenu raznolikost i broj crijevnog mikrobioma naspram zdravim kontrolnim skupinama (20). Crijevni mikrobiom reduciran je prosječno za 25% u usporedbi s zdravim osobama (38). Također se pokazalo da je crijevna mikrobiota nestabilnija, odnosno sklonija promjenama kod IBD-a (20). Dolazi do smanjena broj protuupalnih bakterija, a povećava se broj proupalnih bakterija (20). Najdosljednija promjena je smanjenje broja i raznolikosti koljena *Firmicutes*. Često se opisuje i povećanje u koljenu *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*, ali neka istraživanja su zabilježila njihovu redukciju (34). Smanjen broj bakterija koje stvaraju SCFA, poput *Faecalibacterium prausnitzii*, utječe na diferencijaciju Tregs-a i na rast epitelnih stanica (20). *Faecalobacterium prausnitzii* važan je zbog sintetiziranje protuupalnog proteina koji inhibira NF-κB u crijevima. Niže vrijednosti *Faecalibacterium prausnitizi* povezane su s povećanom incidencijom postoperativnog relapsa CD-a (39).

Smanjeno stvaranje Tregs-a povezano je s nižim razinama protupalne bakterije *Roseburia* (22). Neke studije opisuju da takav učinak ima i smanjenje broja imunomodulatorne bakterije *Bacteroides fragilis* (39). Nasuprot tome, zabilježeno je povećanje *Escherichiae coli* koja spada u *Proteobacteriu*. Grupa adherentno invazivnih *Escherichia coli* (AIEC) izolirana je iz crijeva u 6% zdravih osoba, dok se taj postotak kod CD-a penje na 38% (34). AIEC je najsnažnije povezana s terminalnim ileitisom CD-a (21). Svojom sposobnošću prianjanja za epitel, AIEC utječe na propusnost crijeva te regulirajući ekspresiju upalnih gena potiče upalu (20). Nadalje, broj mukolitičkih bakterija poput *Ruminococcus gnavas* i *Ruminococcus torques* je u porastu kod IBD-a što dovodi do povećane razgradnje zaštitne sluzi i povećane bakterijske invazije u sluznicu (34). Zabilježen je i porast broja bakterija koje reduciraju sulfate prilikom čega nastaje hidrogen sulfat koji oštećenje crijevnu barijeru te potiče upalu. Primjer takve bakterije je *Desulfovibrio* (20). Određena istraživanja povezuju CD s *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP), koja inače uzrokuje kronični granulomatozni ileitis (Johneova bolest) u goveda i ovaca (36). Pronađena je češća prisutnost protutijela i reaktivnih T stanica protiv MAP-a te veća razinu MAP-DNA u sluznici bolesnika s CD-om naspram zdravih kontrola (40). Međutim, kliničko ispitivanje koja su primjenjivala antituberkulozne lijekove kod pacijentima s CD-om nisu pokazala učinkovitost (36).

Iako su bakterije dobile najveću pozornost, smatra se da gljive i virusi isto utječu na IBD. Kao mogući okidač za razvoj i relaps bolesti spominje se infekcija *norovirusom* (22). Pronađen je povećani broj i raznolikost bakteriofaga u usporedbi sa zdravom populacijom (39). Kod CD zabilježen je porast gljiva *Aspergillus clavatus*, *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans*. (22).

Promjene u sastavu crijevne mikrobiote često nisu dosljedne u različitim istraživanjima. U obzir je potrebno uzeti podatak nalazi li se pacijent u remisiji ili relapsu bolesti, uzimali li trenutno terapiju, koji je način dobivanja uzorka (feces / biopsija), koje je mjesto uzimanja uzorka (upaljeno / neupaljeno mjesto), kojim su metodama uzorci analizirani te postojanje razlike između oboljelih kao što su dob i prehrana (41).

I dalje nije u potpunosti razjašnjeno je li disbioza uzrok ili posljedica kronične upale crijeva. Pojedina istraživanja koja su proučavala oboljele i njihove zdrave krvne srodnike zabilježila su crijevnu disbiozu u obje skupine, ali različitog karaktera. Navedeni rezultati sugeriraju da disbioza nije posljedica upale, već na nju utječu genetska predispozicija i čimbenici okoliša (36). Promijenjena mikrobna zajednica uzrokuje stvaranje različitih štetnih produkata koji razgrađuju i stanjuju zaštitni sloj sluzi te oštećuju epitelni sloj (41). Narušen integritet epitelne

barijere omogućuje prodiranje mikroorganizma u laminu propriju što dovodi do pretjeranog imunološkog odgovora domaćina (38). Nastaje slom imunostne tolerancije na vlastitu crijevnu mikrobiotu uz poticanje upalne reakcije koja dovodi do oštećenja tkiva (21).

Proučavanje crijevne disbioze rezultiralo je razvijanjem potencijalnih terapijskih pristupa koji utječu na abnormalnu crijevnu mikrobiotu poput uporabe prebiotika, probiotika i transplantacije fekalne mikrobiote (41).

## **5.4. Promijenjena imunost**

### **5.4.1. Urođena imunost**

Sustav urođene imunosti prva je linija obrane od patogena, karakteriziran nespecifičnim i brzim imunološkom odgovorom (19). Uključuje epitelnu barijeru, monocite, makrofage, neutrofile, DC, prirodne stanice ubojice (NK stanice; engl. *natural killer cells*), eozinofile i bazofile. Izlučujući citokine, kemokine i antimikrobne peptide, navedene stanice potiču upalu, prezentiraju antigene te dovode do razvoja stečenog imunološkog odgovora (42).

Sloj sluzi koji oblaže epitel crijeva predstavlja prvu fizičku barijeru za crijevne mikroorganizme i antigene iz hrane (19). Vanjski sloj sluzi sadrži mucin, nešto antimikrobnih peptida i komenzalne mikroorganizme, dok je unutrašnji sloj bogat antimikrobnim peptidima te sadrži malo bakterija (43). Mišji modeli koji su deficitarni za gen mucin 2 (MUC 2) ne mogu izlučivati mucin iz vrčastih stanica te razvijaju spontani kolitis (44). Smanjena ekspresija mucina zabilježena je kod CD-a, a promijenjena struktura glikana u sluzi pronađena je kod UC-a (43).

Najpoznatiji antimikrobni peptidi su defenzini, koji djeluju poput endogenih antibiotika, a izlučuju ih Panethove stanice. Pacijenti s ilealnim CD-om imaju nižu razinu  $\alpha$ -defenzina, dok pacijenti s CD-om debelog crijeva imaju manjak  $\beta$ -defenzina. Nasuprot tome, UC povezan je s povećanim izlučivanjem defenzina. Iako unutrašnji sloj sluzi sadrži veću koncentraciju defenzina, pronađena je i veći broj mikroorganizama, što govori u prilog neučinkovite antimikrobne barijere (43). Stoga se više vrijednosti defenzina u UC-u objašnjavaju kao reaktivni odgovor na invadirajuće mikroorganizme (21).

Oštećena epitelna barijera te povećana propusnost crijeva uzrokuju povećanu antigensku stimulaciju i imunološku aktivaciju (43). Dva najznačajnija lokusa susceptibilnosti povezana s integritetom epitelne barijere su HNF4A i CDH1. HNF4A zadužen je za regulaciju ekspresije spojeva između stanica poput adherenzina, dezmosoma i uskih spojeva (TJ; engl. *tight*



*junctions*), a CDH1 kodira E-kadherin, glavnu komponentu adhezenzних spojeva (5). E-kadherin je bitan i za pravilan rast te raspored vrčastih i Panethovih stanica (45). U selektivnoj paracelularnoj propustljivost epitelne barijere značajnu ulogu imaju TJ, koje čvrsto povezuju stanice epitela međusobno (21). U IBD-u narušen integritet TJ-a između ostalog nastaje zbog smanjene razine antiproteaza povezane s promijenjenim vrčastim stanicama (5). Upalni citokini poput TNF- $\alpha$ , interferona gama (IFN- $\gamma$ ) i IL-1b povećavaju ekspresiju kladina u porama što dovodi do povećane propustnost TJ-a (45). Nadalje, TNF-  $\alpha$  i IFN- $\gamma$  potičući apoptozu dodatno narušavaju epitelnu barijeru te omogućuju gubitak iona i vode (5). Na apoptozu epitela, oštećenje TJ-a i smanjenu brzinu regeneracije epitela utječe i interleukin 13 (IL-13), koji imaju ulogu u Th2 odgovoru u UC-u. Promijeni epitel ometa normalni transport elektrolita i vode što uzrokuje proljev (5).

Receptori za prepoznavanje obrazaca (PRR; engl. *pattern recognition receptor*) nalaze na stanicama urođene imunosti, prvenstveno na makrofagima, DC-ima i epitelnim stanicama. Imaju ulogu prepoznavanja mikrobnih antigena i održavanja imunološke homeostaze (46). U PRR spadaju *Toll-like* receptori (TLR) i *NOD-like* receptori (NLRs), koji detektiraju dijelove mikroba nazvane PAMP (engl. *pathogen-associated molecular patterns*) i MAMP (engl. *microbe-associated molecular pattern*) (45). TLR aktivacija pokreće signalu kaskadu, uključujući aktivaciju NF- $\kappa$ B puta, potiče sazrijevanje DC stanica te proliferaciju i diferencijaciju Th1 i Th2 stanica (47). U normalnim okolnostima postoji stanje tolerancije te se unatoč brojnoj crijevnoj mikrobioti protupalni putevi TLR-a ne aktiviraju (43). Ključnu ulogu u održavanju tolerancije imaju Tregs koje suprimiraju prekomjerni imunološki odgovor pokrenut TLR-om te inhibiraju efektorske T stanice. U IBD-u narušeni su mehanizmi koji inhibiraju TLR, a održavanje aktivacije TLR-a može dovesti do kroničnog upalnog odgovora (47). Varijante sekvenca gena koje kodiraju TLR i NLR povezane su s razvitkom IBD-a, a najpoznatija je mutacija NOD2 gena koja predstavlja prvenstveno rizik za CD-a (46). Povećana ekspresija TLR2 i TLR4 na makrofagima i DC-a sluznice kod bolesnika s IBD-om povezna je s povećanom proizvodnjom proupalnih citokina, uključujući TNF, IL-1b, IL-6 i interleukin 18 (IL-18). Iako aktivacija većine TLR-a dovodi do proupalnog odgovora, TLR9 potiče protuupalni odgovor preko indukcije IL-10 i tip 1 interferona te na taj način sudjeluje u zacjeljivanju sluznice (46).

Važnu ulogu u održavanju homeostaze i vitalnosti stanica ima mehanizam autofagije (48). Autofagija podrazumijeva lizosomnu razgradnju organela, nesavijenih proteina i stranog materijala, uključujući mikroorganizme (42). Poremećeni mehanizmi autofagije rezultiraju

nekontroliranom upalom. Dva glavna gena u autofagiji su ATG16L1 i IRGM, a njihove varijante sekvence povezane su prvenstveno s CD-om (48). U istraživanju provedenom nad pacijentima oboljelim od CD-a uočeno je da u stanicama sa smanjenom aktivnošću IRGM-a i ATG16L1 povećana replikacija AIEC-a uz smanjenu sposobnost eliminacije bakterija. Dobiveni rezultati ukazuju na važnost autofagije u odstranjenju mikroorganizama. Drugo je istraživanje uočilo sličnost u promijenjenim granulama Panethovih stanica pronađenih u reseciranom dijelu terminalnog ileuma u pacijenta s CD-om koji imaju rizične varijante sekvence ATG16L1 gena te u eksperimentalnim miševa čija je ekspresija ATG16L1 manja od 1% (42). Poremećaj autofagije također je uočen i u pacijenta oboljelih od UC-a. Smanjena razina aktivirajućeg transkripcijskog faktora 4 (ATF4), proteina koji sudjeluje u autofagiji, otkrivena je u upaljenoj sluznici (48).

Makrofagi također potiču upalu. Osim što izražavaju višu razinu TLR-a i upalnih receptora, u sluznicu bolesnika s CD-om pronađeni su CD14+ (engl. *cluster of differentiation* 14+) makrofagi, koji stvaraju veće količine IL-23, TNF- $\alpha$  i IL-6 u usporedbi s tipičnim CD14-makrofagima (43). U sluznici crijeva pacijenta s IBD-om pronađen je i veći broj DC (20). Povećano nakupljanje DC u lamini proprijii uočeno je na eksperimentalnim miševima s kolitisom, a blokirana interakcija DC i T limfocita sprečava razvoj kolitisa (43).

#### **5.4.2. Stečena imunost**

Sustav stečene imunosti vrlo je specifičan, daje dugotrajni imunitet, a uključuje limfocite T i limfocite B (42). Iako je urođeni imunološki sustav nužan za poticanje upalnog odgovora, stečeni imunološki sustav ima ključnu ulogu u održavanju kronične upale prisutne kod IBD-a (46). Abnormalno aktivirane T stanice izlučuju prekomjernu količinu citokina i kemokina. Na taj način potiču napredovanje upale, što ima daljnje učinke i na urođeni i na stečeni imunološki sustav (43). Osim aktivacije i diferencijacije efektornih limfocita T i B, patogenezi IBD-a pridonosi i smanjena funkcija Tregs-a (21).

Dendritičke stanice zajedno s drugim antigen prezentirajućim stanicama nakon susreta s antigenima pokreću aktivaciju limfocita (20). Nakon aktivacije, naivne CD4+ (engl. *cluster of differentiation* 4+) T stanice pod utjecajem raznovrsnih citokina diferenciraju se u različite tipove Th stanica, uključujući Th1, Th2, Th17, pomoćničke T9 limfocite (Th9; engl. *type 9 T helper cell*) i inducirane Tregs (iTregs) (5).

Th1 stanice dominantno izlučuju IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i interleukin 12 (IL-12), dok Th2 stanice izlučuju veće količine interleukina 4 (IL-4), interleukina 5 (IL-5) i IL-13 (42). U sluznici

bolesnika s CD-om pronađene su funkcionalno aktivnije T stanice koje proizvode veću razinu Th1 citokina, poput IFN- $\gamma$  i interleukina 2 (IL-2). Nasuprot tome, u bolesnika s UC-om dominiraju Th2 citokini, poput IL-13 izlučenih iz NK stanica (43). Iz navedenih podataka nastalo je tradicionalno gledište da je CD posredovan Th1, a UC Th2 imunološkim odgovorom (19). Međutim, sve je više dokaza koji preispituju navedenu pretpostavku. Novija su istraživanja otkrila visoke vrijednosti IFN- $\gamma$  u biopstatima upaljene sluznice i CD-a i UC-a (42). U sluznici debelog crijeva kod pacijenta s UC-om pronađene su niže razine IL-13 u usporedbi s CD-om (19). Nadalje, sve se više naglašava važnost Th17 i Th9 stanica u patogenezi IBD-a (43).

Th17 stanice inducirane su putem IL-6 i transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ; engl. transforming growth factor  $\beta$ ) te su karakterizirane izlučivanjem većih količina IL-17A, IL-17F, interleukina 21 (IL-21) i interleukina 22 (IL-22). Njihovu ekspanziju potiče IL-23 (46). Sluznica pacijenta s IBD-om sadrži visoke razine Th17 stanica i IL-23. Kod eksperimentalnih miševa, dodatak IL-23 potiče proizvodnju Th17 citokina što dovodi do pogoršanja kolitisa (43). S druge strane, nedostatak receptora za IL-17 (IL-17R) sprječava razvoj mišjeg kolitisa. Također je na mišjim modelima uočena važnost IL-21, gdje blokada IL-21 smanjuje Th17 reakciju tijekom kolitisa i smanjuje crijevnu upalu (5). IL-17A i IL-17F, djelujući na receptor za IL-17 (IL-17R), aktiviraju NF- $\kappa$ B put u stanicama epitela, monocitima, makrofagima te neutrofilima, koji onda luče IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  i metaloproteinaze (21). Metaloproteinaze oštećuju tkivo te dovode do nastanka ulceracija (21).

Th9 stanice izlučuju interleukin 9 (IL-9) te imaju značajnu ulogu prvenstveno u UC-u. Istraživanja su pokazala da dodatak IL-9 onemogućuje zacjeljivanje oštećene sluznice crijeva u eksperimentalnim miševima, dok manjak IL-9 sprječava razvoj kolitisa (43). Nadalje, čine se da IL-9 u miševa utječe na TJ i propusnost sluznice. Značajno veće količine Th9 stanica pronađene su u lamini proprijii debelog crijeva kod bolesnika s UC-om (5).

Tregs su ključne stanice u održavanju imunološke tolerancije i sprječavanju abnormalnog imunološkog odgovora na komezalnu mikrobiotu crijeva (43). Kod bolesnika s IBD-om javlja se disfunkcija Tregs-a (5). Disfunkcija može biti posljedica smanjenog broja Tregs-a, neispravne funkcije Tregs-a, nestabilnih fenotipa Tregs-a ili pak patogene rezistencije efektornih T stanice (43). U zdrave osobe, nakon izlaganja oralnim antigenima u limfogenom okruženju u GALT-u, naivne se CD4<sup>+</sup> stanice u prisutnosti obilja TGF- $\beta$  diferenciraju u iTregs (5,43). U IBD-u umjesto navedenog mehanizma, promovira se diferencijacija u Th17 stanice kao posljedica kombinacija TGF- $\beta$  s drugim signalima, uključujući citokine i mikrobiološke

signale. Omjer Tregs-a i Th17 u perifernoj krvi smanjen je u bolesnika s IBD-om u usporedbi s kontrolama (5). Nadalje, varijante sekvence FOXP3 (engl. *forkhead box P3*) gena dovode do gubitka funkcije Tregs-a te posljedično do razvika crijevne upale (20). Iako neka istraživanja uočavaju povećan broj Tregs-a u upaljenom crijevu, njih protuupalni učinak izostaje. Smatra se da je izostanak protupalnog učinka povezan s mikrookruženjem i relativnim otporom efektorskih T stanica koji se javlja tokom crijevne upale (5, 43).

Uloga limfocita B nije razjašnjena. Naime, u IBD-u sluznica crijeva infiltrirana je plazma stanicama uz povećanu razinu imunoglobulina G (IgG), ali primjena monoklalnog lijeka rituksimaba, koji je usmjeren na limfocite B, pogoršava kolitis. Stoga neki smatraju da bi plazama stanice mogle imati zaštitnu ulogu (46).

Navedeni brojni mehanizmi dovode do kronične upale koja kontinuirano oštećuje tkivo što rezultira znatnim smanjenjem ukupne funkcije crijeva (21). Poboľjšano razumijevanje imunopatogeneze uzrokovalo je razvoj uspješne biološke terapije. Međutim, ne postiže se isti uspjeh kod svih oboljelih što naglašava činjenicu složenosti i nepredvidivosti IBD-a i potrebe za daljnjim istraživanjem (46).

## **6. PATOLOGIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA**

### **6.1. Patološke promjene u ulceroznom kolitisu**

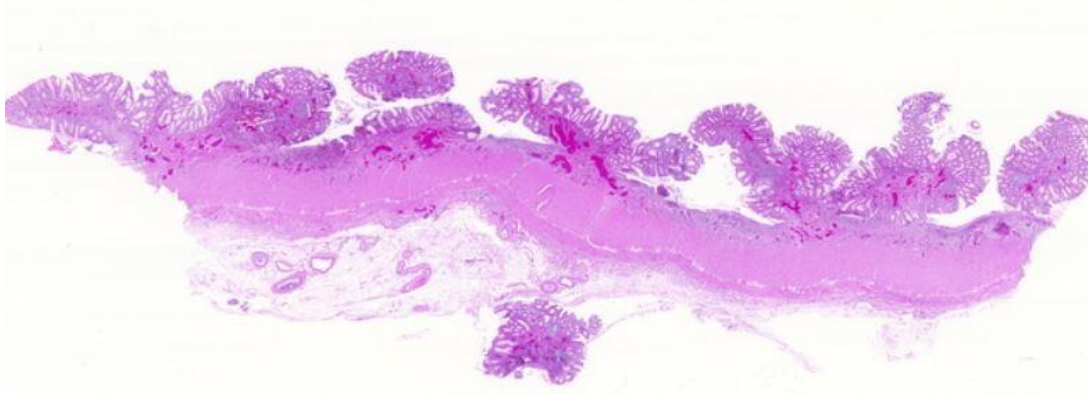
#### **6.1.1. Makroskopski izgled**

UC karakteriziran je prisustvom kontinuirane kronične upale koja započinje u rektumu te može napredovati prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva (3). Prijelaz između upaljene i zdrave sluznice je oštar (49). Upaljena sluznica je hiperemična i zrnatog izgleda. U aktivnoj fazi bolesti prisutne su površinske ulceracije, a u crijevnom lumenu se može naći krv (3). Inflamatorni pseudopolipi javljaju se kao posljedica opsežnih ulceracija s poštedom ostatnih i uzdignutih otočića sluznice. U mirnoj fazi bolesti javlja se atrofična glatka sluznica (49).

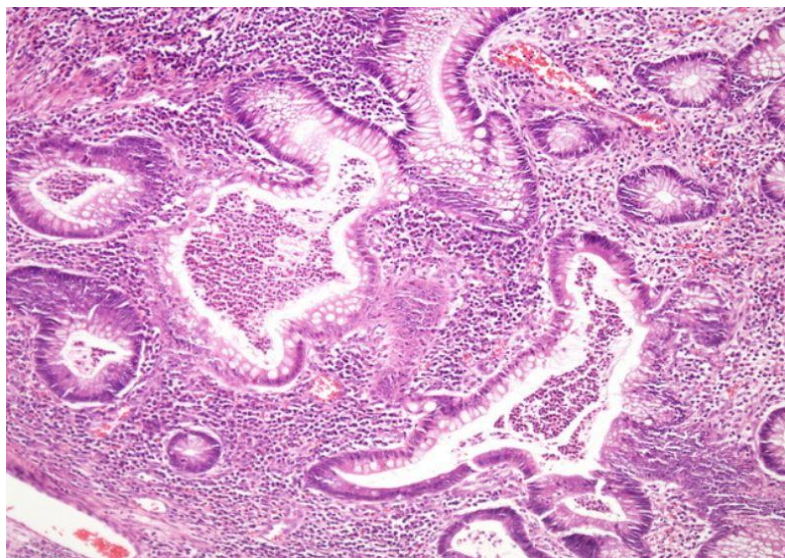
#### **6.1.2. Mikroskopski izgled**

Upalne promjene ograničene su na sluznicu i podsluznicu (Slika 3). U akutnoj fazi bolesti lamina proprija prožeta je upalnim stanicama, formiraju se kriptalni apscesi i površinske ulceracije te se javlja deplecija mucina (50). Upalni infiltrat prisutan je difuzno, bez preskačućih lezija (engl. *skip lesions*) te je izraženiji u sluznici nego u podsluznici (49). Ukoliko se upalni infiltrat, prvenstveno neutrofilni, nalaze unutar epitela crijevnih žlijezda (kriptalni epitel) govori

se o kriptitisu, dok je kriptalni apsces nakupina neutofila unutar lumena kripta (Slika 4) (51). Iako se kriptalni apscesi mogu vidjeti i u CD-u (19% oboljelih), češće se javljaju u UC-u (41% oboljelih).



Slika 3. Histološki prikaz promijenjene stijenke debelog crijeva kod ulceroznog kolitisa (HE bojanje). Vide se pseudopolipi i ulceracije sluznice. Upala je ograničena na sluznicu i podsluznicu. Mišićnica i seroza su urednog izgleda (52).



Slika 4. Histološki prikaz promijenjene sluznice debelog crijeva kod ulceroznog kolitisa (HE bojanje). Lamina propria prožeta je upalnim stanicama, vide se kriptalni apscesi i distorzija kripta (52).

Tijekom kronične upale dolazi do kriptalne distorzije što znači da kripte postaju izvijugane, proširene i razgranate (49). Između baze kripta i muskularis mukoze često je prisutan limfoplazmocitni infiltrat koji se naziva bazalna limfoplazimocitoza (51). U prilog kroniciteta govori i metaplazija Panethovih stanica, formiranje upalnih pseudopolipa te hipertorfija

muskularis mukoze (49). Kod manjeg dijela pacijenata kriptalni epitel pokazuje znakove displazije niskog i visokog stupnja (3).

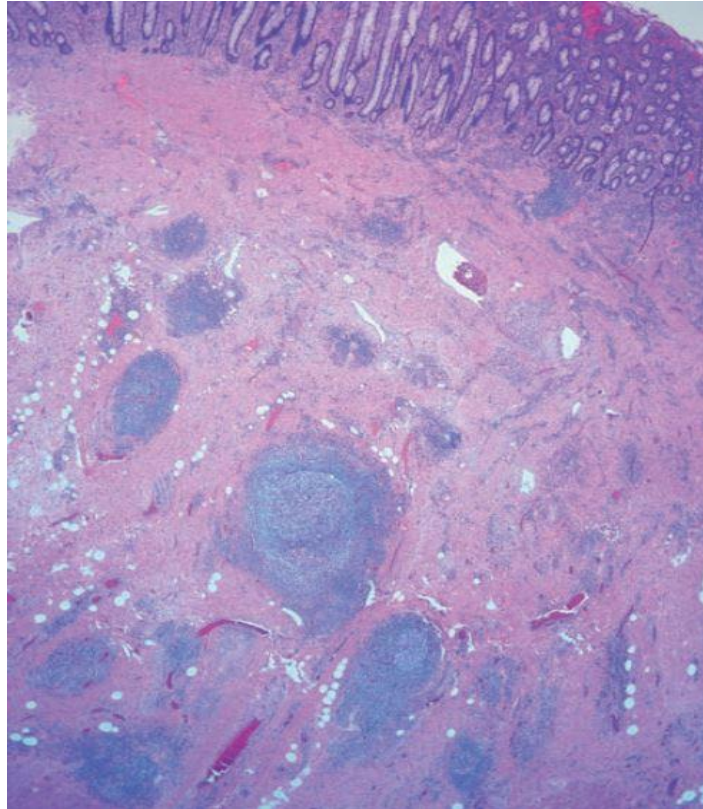
## **6.2. Patološke promjene u Chronovoj bolesti**

### **6.2.1. Makroskopski izgled**

CD može se javiti u bilo kojem dijelu probavnog sustava od usta do anusa, ali najčešće zahvaća terminalni ileum i /ili desni kolon (50). Prisutne su preskačuće lezije koje označavaju diskontinuiranu zahvaćenost sluznice upalnim promjenama razdvojenih područjima uredne sluznice (49). Najranije makroskopske promjene vidljive na sluznici su aftozni ulkusi, najčešće lokalizirani iznad limfnih čvorića. Aftozni ulkusi male su erozije sluznice koje se napredovanjem bolesti spajaju u linearne ulkuse (3). Duboki linearni ulkusi u kombinaciji s transverzalnim ulceracijama daju sluznici karakterističan izgled kaldrme (*engl. cobblestoned appearance*) (3, 50). Budući da CD zahvaća sve slojeve stijenke crijeva, tijekom bolesti kao rezultat upale, fibroze i hipertrofije mišićnice dolazi do zadebljanja crijevne stijenke (3). S vremenom može doći do suženja lumena crijeva, odnosno formiranja striktura te do nastanka fistula (50). Zamatanje masnog tkiva (*engl. fat wrapping*) predstavlja širenje masnog tkiva prema antimezenteričnoj površini te se često vidi kod zahvaćenog tankog crijeva (49). Nadalje, mezenterij može biti edematozan i zadebljan (3). Perianalna patologija, uključujući promjene na koži, fistule, fisure, duboke ulkuse i apscese, vidljiva je u 75% bolesnika s CD-om debelog crijeva (49).

### **6.2.2. Mikroskopski izgled**

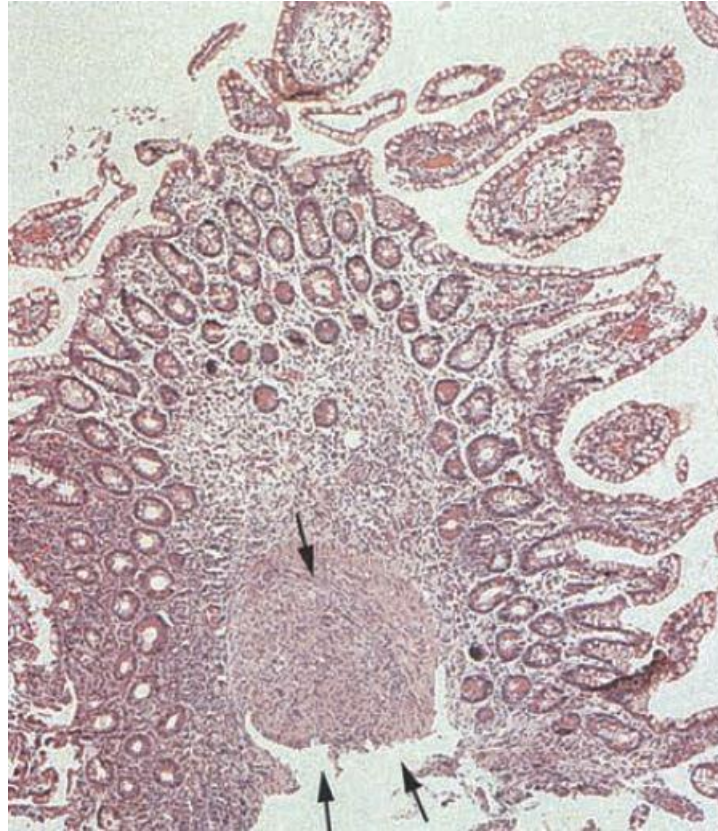
Upalne promjene vidljive su u svim slojevima crijevne stijenke, što se opisuje kao transmuralna upala (Slika 5) (3). Najranije mikroskopske karakteristike CD-a su diskontinuirano nakupljanje upalnih stanica u sluznici, a ponekad se mogu uočiti kriptitisi i kriptalni apscesi (3, 49). Napredovanjem upale javlja se kriptalna distorzija fokalnog karaktera (49). Kod dugotrajne upale resice u tankom crijevu postaju zaravnjene, skraćene ili proširene te u konačnici dolazi do atrofije sluznice (3). Tipične promjene za dijagnozu CD-a su granulomi i limfoidni agregati. Granulome u CD-u čini nakupina epiteloidnih histiocita (monocita, makrofaga) bez nekroze, a nerijetko se mogu vidjeti i multinuklearne divovske stanice (Slika 6) (49).



Slika 5. Histološki prikaz promijenjene stijenke debelog crijeva kod Chronove bolesti (HE bojanje). Upala se širi kroz sve slojeve stijenke crijeva. U podsluznici i mišićnici vide se limfoidni agregati (50).

Osim što se mogu javiti u bilo kojem sloju crijevne stijenke, granulomi se ponekad pronađu u mezenteriju i mezenteričnim limfnim čvorovima (50). Limfoidni agregati označavaju hiperplaziju limfnog tkiva, a mogu se naći cijelom debljinom stijenke i subserozno (3, 49). Ulceracije mogu zahvatiti dublje slojeve stijenke (3). U sluznici, podsluznici i mišićnici uočena su hipertrofična živčana vlakna i povećan broj ganglijskih stanica (49).





Slika 6. Histološki prikaz promijenjene stijenke tankog crijeva kod Chronove bolesti. Strelicama je označen granulom koji se nalazi ispod muskulazis mukoze. U donjem lijevom djelu preparata prisutan je intenzivniji infiltrat upalnih stanica što govori u prilog diskontinuirane upale (50).

### 6.3. Patološke promjene u nedeterminentnom kolitisu

Otprilike 7% do 10% oboljelih od IBD-a svrstano je u kategoriju IC-a (2). Uz IC, često se upotrebljavaju i drugi nazivi kao što su „neklasificirana upalna bolest crijeva (IBDU; engl. *inflammatory bowel disease unclassified*)“, „nedefinirani kolitis“ i „nesigurni kolitis“. Navedeni termini se koristi samo za oboljele kod kojih je upalni proces ograničena na debelo crijevo, bez zahvaćanja tankog crijeva (49). Novije smjernice preporučuju da IC dijagnozu koriste patolozi koji opisuju uzorak crijeva nakon kolektomije (3, 49). Prema patološkoj dijagnozi radi se o preklapanju histoloških nalaza CD-a i UC-a ili o manjku jasnih dijagnostičkih kriterija (49). IBDU dijagnoza je najprikladniji izraz za slučajeve koji se na temelju kliničke prezentacije, endoskopije, biopsija sluznice i radioloških pretraga ne mogu klasificirati u CD ili UC (53). IBDU/IC dijagnoza često je privremena, posebice u pedijatrijskoj populaciji. Naime, praćenjem pacijenta kroz nekoliko godina često dolazi do reklasificiranja bolesti u CD ili u UC. Istraživanja su uočila da većina oboljelih s nedefiniranom dijagnozom ima kliničku sliku UC-a (49).



## **7. KLINIČKA SLIKA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA**

Klinička slika IBD-a ovisi o proširenosti bolesti i intenzitetu upale. IBD najčešće počinje postupno i podmuklo te često prođu tjedni ili mjeseci prije negoli se bolesnik obrati liječniku. Važno je odrediti proširenost i aktivnost bolesti jer utječu na način liječenja te na učestalost kontrolnih pregleda. Tijek bolest je nepredvidiv i obilježen je izmjenjivanjem razdoblja remisije i relapsa (53, 54). Remisija označava nestanak simptoma i endoskopski uredan nalaz koji mogu nastupiti zbog liječenja bolesti ili spontano. Relaps podrazumijeva ponovnu pojavu simptoma, a dodatno se potvrđuje pogoršanjem laboratorijskih parametra, endoskopijom ili slikovnim metodama (54). Relaps može biti rijedak ako se javlja  $\leq 1$  na godinu, čest ako se javlja  $\geq 2$  na godinu ili kontinuiran ako su simptomi prisutni bez razdoblja remisije (53, 54).

### **7.1. Klinička slika ulceroznog kolitisa**

#### **7.1.1. Gastrointestinalni simptomi i znakovi**

Najčešći simptomi IBD-a su krv u stolici i proljev, a nerijetko su prisutni tenezimi (osjećaj nepotpunog pražnjenja), urgencija, ispuštanje sluzi i bolovi u trbuhu (53, 55). Rektalno krvarenja ima više od 90% oboljelih (53). Kod pacijenta s proktitisom može biti prisutna samo krvava sluz ili svježa krv bez stolice, uz urgenciju, tenezme i ponekad konstipacija (44, 53). Proksimalnim širenjem bolesti krv je pomiješana sa stolicom te se redovito javljaju krvavi proljevi. Proljev je često postprandijalni, a može biti i noćni (44). Pankolitis obilježen je težim proljevima i bolovima u trbuhu (44, 55). Povišena temperatura i gubitak tjelesne težine mogu se javiti u težim oblicima bolesti (55).

#### **7.1.2. Proširenost bolesti**

Montrealaska klasifikacija ocjenjuje proširenost bolesti prema maksimalnoj makroskopskoj ekstenziji bolesti prilikom kolonoskopije (Tablica 1) (15, 53). Istraživanja pokazuju da 30–60% oboljelih ima proktitis, 16–45% oboljelih ima ljevostrani kolitis, dok ekstenzivni kolitis ima 14–35% oboljelih. U 10-19% slučajeva nakon 5 godina bolesti dolazi do proksimalnog širenja, a u do 28% slučajeva do širenja dolazi nakon 10 godina bolesti (55).

Tablica 1. Montrealska klasifikacija ulceroznog kolitisa (15).

Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	UC zahvaća samo rektum (proksimalna granica bolesti niže je od rektosigmoidalnog prijelaza)
E2	Ljevostrani kolitis	UC proširen na kolon distalnije od lijenalne fleksure
E3	Ekstenzivni kolitis	UC proširen i proksimalnije od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis

### 7.1.3. Ocjena aktivnosti bolesti

Aktivnost bolesti procjenjuje se prema kliničkim i/ili endoskopskim kriterijima te se opisuje kao remisija, blaga, umjerena i teška bolest. *Truelovev i Wittsov* indeks aktivnosti uzima u obzir samo kliničke kriterije, a indeks po *Baronu* procjenjuje samo endoskopsku aktivnost (5). Najčešće korišten indeks aktivnosti u kliničkim istraživanjima je kliničko-endoskopski *Mayo indeks*. Četiri parametra *Mayo indeksa* su: broj stolica, prisustvo krvi u stolici, izgled sluznice crijeva te procjena općeg stanja (Tablica 2). Ukupni rezultat kreće se od 0 do 12, 0 označava remisiju, a viši rezultat znači aktivniju bolest (53).

Tablica 2. *Mayo indeks* (53).

Mayo indeks	0	1	2	3
<b>Broj stolica</b>	normalan	1-2/na dan > od normale	3-4/na dan > od normale	5/na dan > od normale
<b>Krv u stolici</b>	nema	tragovi	povremeno	uglavnom
<b>Sluznica crijeva</b>	normalan nalaz	blaga vulnerabilnost	srednje izražena vulnerabilnost	spontano krvarenje
<b>Procjena općeg stanja</b>	normalno	blago poremećeni	srednje poremećeni	teško poremećeni

## 7.2. Klinička slika Chronove bolesti

### 7.2.1. Gastrointestinalni simptomi i znakovi

Budući da CD zahvaća različite dijelove probavni cijevi, simptomi su raznoliki. Najčešće se javlja kronični proljev koji traje dulje od 6 tjedana. Krv i/ili sluz u stolici ima 40-50% oboljelih od CD-a, što je rjeđe nego kod UC-a (54). Krvavi proljevi povezani su sa

zahvaćenošću debelog crijeva (44). Bol u trbuhu drugi je najčešći simptom prisutan u oko 80% oboljelih (54). Zbog česte zahvaćenosti terminlnog ileuma, bol se redovito javlja u donjem desnom kvadrantu (44). Grčevitog je karaktera, često se javlja postprandijalno, a nakon defekacije se smanjuje (44, 50). U donjem desnom kvadrantu prilikom pregleda može se uočiti lokalna osjetljivost i palpabilna masa (50). U 60% oboljelih dolazi do gubitak na težini kao posljedica kroničnog proljeva, smanjenog unosa hrane i malapsorpcije kod zahvaćenog tankog crijeva (44, 50, 54). Nerijetko se pojavljuje povišena temperatura i umor (54).

Dio pacijenata razvija fistulirajući ili strikturirajući oblik bolesti. 20% do 40% bolesnika ima fistule koje se mogu stvarati s bilo kojom susjednom strukturom uključujući crijeva, kožu, rodnicu i mokraćni mjehur. Enteroenteralne fistule su najčešće, uglavnom su asimptomatske, ali pridonose malapsorpciji i proljevu. Enterovaginalne fistule dovode do vaginalnih infekcija te prolaska plinova i stolice kroz rodnicu, dok kod enterokutanih fistula dolazi do izlaska crijevnog sadržaja na kožu. Striktore se mogu javiti bilo gdje u probavnom traktu, a prezentacija može biti akutna ili kronična. Javljaju se opstruktivni simptomi koji uključuju bolove u trbuhu, mučninu i povraćanje (44).

### 7.2.2. Proširenost bolesti

Proširenost CD-a određuje se prema Montrealskoj reviziji Bečke klasifikacije koja u obzir uzima dob kod postavljanja dijagnoze, lokalizaciju te dominantni fenotip bolesti (Tablica 3.) (57). Bolest u terminalnom ileumu ima 45% oboljelih, u kolonu 32%, u ileokolonu 19%, a preostalih 3% ima zahvaćen gornji probavni trakt. Otprilike 80% pacijenata ima nestrikturirajući nepentrirajući fenotip. U roku od tri mjeseca 19% bolesnika prelazi u agresivniji fenotip, a taj postotak se penje na 50% u 20 godina od početke dijagnoze (58).

Tablica 3. Bečka i Montrealska klasifikacije Chronove bolesti (57).

	KLASIFIKACIJA	
	Bečka	Montrealska
Dob kod dijagnoze	A1 ispod 40 godina	A1 ispod 16 godina
	A2 iznad 40 godina	A2 između 17 i 40 godina
		A3 iznad 40 godina
Lokalizacija	L1 ileum	L1 ileum
	L2 kolon	L2 kolon
	L3 ileum i kolon	L3 ileum i kolon
	L4 gornji probavni trakt	L4 samo gornji probavni trakt*

Predominantni fenotip	B1 nestrikturirajući, nepentrirajući	B1 nestrikturirajući, nepentrirajući
	B2 strikturirajući	B2 strikturirajući
	B3 penetrirajući	B3 penetrirajući
		Perianalna bolesti promijenjeno**

\*L4 je promijenjen, može biti dodan lokalizaciji L1-L3 ako je zahvaćen i gornji probavni trakt

\*\*„p“ se dodaje fenotipu B1-B3 ako uz njega postoji i pridružena perianalna bolest

### 7.2.3. Ocjena aktivnosti bolesti

Za evaluaciju aktivnosti bolesti najčešće se koristi indeks aktivnosti Chronove bolesti (CDAI; engl. *Crohn's disease activity index*) u kojem se ukupni zbroj bodova kreće od 0 do 600 (Tablica 4.). CDAI ispod 150 označava kliničku remisiju, od 150 do 220 blagu bolest, od 220 do 450 umjereno aktivnu bolest i više od 450 tešku bolest (57).

Tablica 4. Indeks aktivnosti Chronove bolesti – CDAI (57).

	Faktor težine
Broj tekućih ili mekanih stolica svaki dan tijekom 7 dana	x 2
Bol u trbuhu (graduano po jačini od 0 do 3) svaki dan tijekom 7 dana	x 5
Opće osjećanje, subjektivna procjena od 0 (dobro stanje) do 4 (izrazito loše stanje) svaki dan tijekom 7 dana	x 7
- Postojanje komplikacija: - artritis ili artralgijska - iritis ili uveitis - Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Aphthous stomatitis - analna fisura, fistula ili perirektalni apsces - druge crijevne fistule - febrilitet preko 100 stupnjeva Fr tijekom proteklih tjedan dana	x 20
Uzimanje Lomitila ili opijata zbog proljeva	x 30
Nalaz rezistencije u trbuhu (0 ako nema, 2 pri sumnji, 5 siguran nalaz)	x 10
Odstupanje vrijednosti hematokrita 47% za muškarce i 42% za žene	x 6
Postotak odstupanja od standardne težine	x 1

### **7.3. Gastrointestinalne komplikacije upalnih bolesti crijeva**

Komplikacije IBD-a su potencijalno životno ugrožavajuće, zbog čega ih je bitno brzo dijagnosticirati i započeti s liječenjem koje nerijetko uključuje i hitne operativne zahvate. Najznačajnije gastrointestinalne komplikacije su toksični kolitis, perforacije crijeva, intraabdominalni apscesi, opstrukcije, obilna krvarenja i pojava kolorektalnog karinoma (53, 58, 59). Toksični kolitis se češće povezuje s UC-a, a intraabdominalni apscesi i opstrukcije s CD-om. Toksični kolitis se prezentira pojavnom čestih krvavih proljeva, vrućicom i tahikardijom. Ukoliko je radiografski vidljiva dilatacija kolona s promjerom većim od 6 cm radi se o toksičnom megakolonu (59). Širenjem upale kroz stijenku crijeva dolazi do atonije *plexusa myentericus*, poremećene motorike i gubitka kontraktilnosti. Progresivno rastezanje stijenke crijeva može dovesti do perforacije (50).

### **7.4. Ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva**

U 25% do 40% oboljelih od IBD-a dolazi do razvoja ekstraintestinalnih manifestacija (EIM) (2). Nešto češće se javljaju kod CD-a (44). Osobe koje imaju jednu EIM imaju povećani rizik za razvoj drugih. EIM mogu se podijeliti na primarne, koje dijele zajedničku etiopatogenezu s osnovnom bolešću i na sekundarne, koje nastaju zbog same upale crijeva i posljedične malapsorpcije ili zbog nuspojava liječenja i komplikacija kirurških zahvata (60).

#### **7.4.1. Primarne ekstraintestinalne manifestacije**

Primarne EIM uglavnom zahvaćaju zglobove, kožu, oči i hepatobilijarni trakt, ali gotovo svaki organski sustav može biti zahvaćen (2). Zglobne bolesti najčešće su EIM te se dijele na periferne i aksijalne artropatije/artrite. Periferni artritis dodatno se dijeli na tip 1 (pauciartritis) u kojem je zahvaćeno manje od 5 zglobova i tip 2 (poliartritis) u kojem je zahvaćeno više od 5 zglobova. Tip 1 je asimetrični artritis, povezan s relapsima IBD-a, samoograničavajućeg karaktera s maksimalnim trajanjem do 10 tjedana, bez trajnog oštećenja, a najčešće zahvaća koljeno. S druge strane, tip 2 je simetrični artritis, nije povezan s aktivnošću IBD-a, može trajati godinama, a najčešće su zahvaćeni metakarpofalangealni zglobovi (61). Aksijalni artritis prezentira se upalnom križoboljom. Uključuje ankilozirajući spondilitis i rani ne-radiološki aksijalni spondiloartritis koji na rendgenogramu nema vidljiv sakroileitis (60).

Najčešće orokutane EIM su eritema nodosum, *Sweet syndrom*, pioderma gangrenosum i aftozni stomatitis (60). S aktivnošću IBD-a povezani su eritema nodosum, *Sweet syndrom* i aftozni stomatitis (61). Eritema nodosum prepoznaje se potkožnim, bolnim, eritematoznim čvoričima, tipično na potkoljenicama (60,61). *Sweet syndrom* karakteriziran je pojavom bolnih eritematoznih čvorića, pustula i plakova uz perifernu neutrofiliju, artralgijske i povišenu

temperaturu, zbog čega se naziva i akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (60). Puno rjeđa, ali ozbiljnija EIM je pioderma gangrenosum. Obično započinje pojavom eritematoznih čvorova ili pustula koje se brzo razvijaju u duboke ulceracije s gnojim, ali sterilnim sekretom (60). Na labijalnoj i bukalnoj sluznici najčešće se pojavljuju aftozne lezije (61)

Očne manifestacije uključuju episkleritis, skleritis i uveitis. Episkleritis se prezentira akutnim crvenilom i blagom iritacijom oka te prati aktivnost IBD-a. Kod skleritisa osobe se žale na jaku bol oka te je bitna rana dijagnoza i liječenje kako bi se spriječilo trajno oštećenje vida. Trajno oštećenje vida i sljepoću može uzrokovati i neliječeni uveitis koji se javlja neovisno o aktivnosti IBD-a. Dijeli se na prednji, intermedijarni, stražnji i panuveitis (61). Prednji uveitis je najčešći, zahvaća šarenicu i cilijarno tijelo te je prisutna fotofobija, zamućen vid, crvenilo i bol oka (60, 61). Intermedijarni uveitis zahvaća staklovinu, dok su kod stražnjeg uveitisa zahvaćene žilnica i mrežnica (60).

Najznačajnija hepatobilijarna EIM je primarni sklerozirajući kolangitis, karakteriziran upalom, fibrozom te strikturama intra i ekstrahepatalnih žučnih vodova. 70% pacijenata s ovom bolešću ima IBD, prvenstveno UC (60, 61). Primarni sklerozirajući kolangitis se prezentira kroničnom kolestatskom bolešću koja s vremenom progredira do ciroze (61).

#### **7.4.2. Sekundarne ekstraintestinalne manifestacije**

U sekundarne EIM između ostalog spadaju deficiti različitih mikronutrijenata, osteoporoza, nefrolitijaza, kolelitijaza, periferne neuropatije i venske tromboembolijske bolesti (60, 61) Anemija je prisutna u približno 50% bolesnika. Najčešće se radi o sideropeničnoj anemiji koja se javlja zbog kroničnog gubitak krvi i smanjene reapsorpcije željeza. Također, može se javiti anemija kronične bolesti, anemija zbog manjka vitamina B12 i folata, hemolitička anemija te anemija zbog supresije koštane srži lijekovima (62).

### **8. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA**

IBD zahtjeva multidisciplinarni pristup. Postavljanje dijagnoze započinje detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom, a nakon toga rade se laboratorijski testovi, endoskopija uz biopsiju i patohistološku analizu te radiološke pretrage (44).

## 8.1. Laboratorijske pretrage

Osim što laboratorijski testovi mogu biti korisni kod postavljanja dijagnoze, služe za isključivanje drugih crijevnih bolesti i za neinvazivno praćenje aktivnosti bolesti te učinka terapije (63). Početni testovi uključuju analizu kompletne krvne slike, određivanje C-reaktivnog proteina (CRP), elektrolita, te bubrežnih i jetrenih testova (2, 53). Anemija, trombocitoza i leukocitoza govore u prilog aktivnoj fazi bolesti. Nadalje, u aktivnoj fazi bolesti ubrzana je sedimentacija eritrocita te su CRP i fibrinogen povišeni (1). Navedeni serumski parametri su nespecifični, a s aktivnošću upale najbolje korelira razina CRPa. CRP proizvode hepatociti koji su stimulirani upalnim citokinima, uključujući IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1. Općenito se kod CD-a nalaze više vrijednosti CRP nego kod UC-a, što se povezuje s transmuralnom upalom prisutnom kod CD-a (63). Istraživanja pokazuju da je CRP kod CD-a gotovo uvijek povišen, dok kod UC-a u samo 50% slučajeva (2). Na malapsopciju ukazuje hipoalbuminemija i deficit vitamina (44).

Fekalni markeri upale, za razliku od serumskih, specifični su za gastrointestinalni sustav (63). Tijekom početne obrade treba se odrediti vrijednost kalprotektina u stolici (64). Fekalni kalprotektin (FK) potječe iz citoplazme neutrofila te je izravni marker upale sluznice crijeva. Iako se prvenstveno povezuje s IBD-om, povišene vrijednosti FK mogu se javiti kod infektivnog kolitisa, diverkultisa, intestinalnih tumora te kod uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova i inhibitora protonске pumpe (44). FK pomaže u odluci koji pacijenti trebaju daljnje endoskopske pretrage, posebice u pedijatrijskoj populaciji (54). Istraživanja su potvrdila da niske vrijednosti CRP i FK imaju negativnu prediktivnu vrijednost od 99% za dijagnozu IBD-a (54). Osim CK, može se određivati i vrijednost laktoferina u stolici. Potrebno je napraviti mikrobiološku analizu uzorka stolice, uključujući i analizu na toksin *Clostridium difficile*, kako bi se isključili infektivni uzroci proljeva (2, 54).

Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (p-ANCA) i anti-Saccharomyces cerevisiae antitijela (ASCA) serološki su markeri koji pomažu u razlikovanju UC-a i CD-a. Na UC upućuje postojanje p-ANCA jer je specifičnost za UC 91%, ali je osjetljivost svega 52% (44). S druge strane, ASCA se povezuje s CD-om pošto je specifičnost za CD oko 98%, ali je osjetljivost također niska, samo 50% (2).

Idealni laboratorijski marker za IBD i dalje nije pronađen, ali se trenutno velik broj obećavajućih markera istražuje. Potencijalni novi fekalni markeri upale su osteoprotegerin, mijeloperoksidaza, M2-piruvat kinaza, matriks metaloproteinaza, humani beta defenzin 2, nukleinske kiseline (DNA i RNA), HMGB1 (*engl. high-mobility group box 1*) i CHI3L1 (*engl. chitinase 3-like*) (65).

## **8.2. Endoskopske pretrage**

Endoskopija predstavlja zlatni standard u postavljanju dijagnoze IBD-a, razlikovanju CD-a i UC-a, određivanju proširenosti i praćenju aktivnosti bolesti te odgovora na terapiju. Također, endoskopija je ključna pretraga za probir i nadzor mogućeg razvoja kolorektalnog karcinoma. Osim kolonoskopije, fleksibilne sigmoidoskopije i ezofagogastroduodenoskopije (EGD), koriste se i novije endoskopske pretrage poput endoskopskog ultrazvuka, endoskopske kapsule te enteroskopije uz pomoć balona (66).

Kod pacijenta s kliničkom slikom i/ili laboratorijskim nalazima koji upućuju na IBD radi se kolonoskopija s pregledom terminalnog ileuma (44). Ileokolonoskopija omogućuje izravni makroskopski pregled sluznice debelog crijeva i terminalnog ileuma te uzimanje uzorka tkiva za daljnji mikroskopski pregled, odnosno patohistokosku analizu i potvrdu dijagnoze (66). Preporučuje se uzimati po dva uzorka biopsije s pet različitih mjesta, uključujući ileum i rektum. Kako bi se utvrdila mikroskopska proširenost bolesti trebaju se uzeti i uzorci iz tkiva urednog izgleda (44). Fleksibilna sigmoidoskopija se ne preporuča za početnu cjelovitu procjenu, ali predstavlja sigurniju alternativu za distalni pregled crijeva i uzimanje uzorka kod toksičnog kolitisa i toksičnog megakolona (44). U navedenim stanjima kolonoskopija je kontraindicirana zbog rizika za perforaciju crijeva (59). Nadalje, fleksibilna sigmoidoskopija se može koristiti za procjenu aktivnosti bolesti kod određenog dijela bolesnika s već utvrđenim IBD-om. Iako dio pacijenta s CD-om ima zahvaćen gornji probavni trakt, EGD nije rutinski indicirana kod svih oboljelih (66). EGD treba napraviti kod pacijenta sa simptomima gornjeg dijela probavnog sustava (2). Endoskopska kapsula prvenstveno se koristi za pregled sluznice tankog crijeva ukoliko postoji sumnja na CD, a ileokolonoskopijom i radiološkim pregledima bolest nije dokazana (66, 54). Enteroskopija uz pomoću balona ima ograničenu ulogu u početnoj procjeni te je rezervirana za slučajeve kod kojih je potreba biopsija tankog crijeva (66).

Endoskopija se koristi i u terapijske svrhe. Najčešće se radi endoskopska balonska dilatacija kod bolesnika sa strikturama kako bi se izbjegao klasični operativni zahvat (66).

## **8.3. Radiološke pretrage**

Radiološke pretrage nadopunjuju endoskopske, dajući dodatne podatke o proširenosti bolesti, komplikacijama i ekstraintestinalnim manifestacijama. Za prikaz crijeva može se raditi nativni radiogram abdomena, irigografija, pasaža tankog crijeva, enterokliza, enterografija magnetnom rezonancom (MRE), enterografija kompjutoriziranom tomografijom (CTE) i ultrazvuk (UTZ) (1, 54, 67).



Nativni radiogram abdomena ne daje puno informacija o upali, ali je koristan za postavljanje dijagnoze toksičnog megakolona, ileusa i perforacije crijeva (1, 67). Razvojem naprednijih metoda, irigografija, pasaža tankog crijeva i enterokliza se rjeđe koriste. Irigografija daje informacije o proširenosti bolesti i postojanu striktura u debelom crijevu, dok se pasaža tankog crijeva i enterokliza koriste za evaluaciju anatomskih promjena tankog crijeva (1). CTE i MRE su najznačajnije radiološke pretrage za procjenu tankog crijeva, prvenstveno kod CD-a. Širenjem crijeva pomoću kontrasta dobro se vide upalne promijene, ulceracije, strukture, fistule, debljina stijenke i mezenterijalna zadebljanja, a na temelju navedenih promjena se procjenjuje proširenost i aktivnost bolesti (44, 54). Prednost ima MRE, prvenstveno kako bi se izbjeglo kumulativno izlaganje zračenju kod višestrukog ponavljanja CTE (64). Magnetska rezonanca (MR) trenutno je najbolja pretraga za procjenu perianalne patologije (44). UTZ crijeva postaje sve popularnija metoda zbog dostupnosti, niskih troškova i prikaza u realnom vremenu (64). U većine bolesnika se ileocekalna regija, sigmodalni, silazni i uzlazni kolon lako identificiraju. Na UTZ-u se mogu dobro prikazati zadebljani slojevi crijevnih stijenki (44, 54). Color Dopplerom se dobivaju podaci o vaskularizaciji koja indirektno govori o aktivnosti upale (67).

## **9. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA**

Ciljevi liječenja IBD-a su postizanje i održavanje remisije, poboljšanje kvalitete života te minimaliziranje napredovanja bolesti i razvoja komplikacija (2). Odabir adekvatnog liječenja zahtjeva individualan pristup te ovisi o proširenosti, aktivnosti i dosadašnjem tijeku bolesti s daljnjim prilagodbama prema odgovoru na odabranu terapiju (68). Liječenje u Hrvatskoj temelji se na ECCO (engl. *European Crohn's and Colitis Organisation*) smjernicama koje se ovisno o novim saznanjima mijenjaju svakih nekoliko godina (56). IBD se prvenstveno liječi medikamentozno, a po potrebi i kirurški (68). Veliku ulogu u liječenju ima i prehrana (64, 69).

### **9.1. Medikamentozno liječenje**

Lijekovi koji se koriste u IBD-u su aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori, antibiotici i biološka terapija (54, 64, 69).

#### **9.1.1. Aminosalicilati**

U aminosalicilate spadaju mesalazin, sulfasalatin, olsalazin i balsalazid. Mesalazin je čista 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA; engl. *5-aminosalicylic acid*), a sulfasalatin, olsalazin i balsalazid su konjugati 5-ASA. 5-ASA glavna je djelatna tvar koja ima protuupalni učinak preko različitih mehanizama, uključujući inhibiciju proizvodnje IL-1 i TNF- $\alpha$ , inhibiciju puta

lipooksigenaze, inhibiciju NF- $\kappa$ B te uklanjanje slobodnih radikala i oksidansa (69). Djelovanje ovih lijekova je lokalno, na bolesno crijevo (1). Oralno primijenjena nezaštićena 5-ASA brzo se apsorbira u proksimalnom dijelu tankog crijeva, stoga ju je bitno primjenjivati obloženu ili u obliku konjugata (1, 69). Primjerice, sulfasalazin je spoj 5-ASA i sulfapiridin čija se veza cijepa dolaskom u debelo crijevo. Osim peroralne primijene, 5-ASA se može dati u obliku supozitorija i klizme (69). Supozitorij djeluje na razini rektuma, a klizma djeluje na razini rektuma i lijevog kolona (1). Aminosalicilati su glavni lijekovi za indukciju remisije blagog i umjerenog oblika UC, a u većine bolesnika koriste se i za održavanje remisije (2, 64). Iako su istraživanja u početku pokazala učinkovitost aminosalicilata za indukciju remisije blažeg oblika CD-a, novije metaanalize nisu pokazale klinički značajno poboljšanje u odnosu placebo. Nadalje, aminosalicilati se ne preporučaju za održavanje remisije u CD-u (54).

### **9.1.2. Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi su snažni protuupalni lijekovi sa složenim mehanizmima djelovanja preko kojih, između ostalog, smanjuju ekspresiju proupanih citokina i kemokina, poput IL-1 IL-8, povećavaju protuupalnu funkciju TGF- $\beta$  te inhibiraju proliferaciju limfocita T i B (70). Prednizon, prednizolon i metilprednizolon sistemski su oblici za peroralnu primjenu, dok su hidrokortizon i metilprednizolon namijenjeni za intravenozno davanje. Mogu se primjenjivati i topički preparati u obliku supozitorija, pjene i klizme (1). Iako učinkovitost ovih lijekova nije upitna, prati ih niz ozbiljnih nuspojava poput dijabetesa, sklonosti nastanku modrica, edema, strija kože, promjena u raspodjeli masti, katarakte, glaukoma, gastrointestinalnog krvarenja, osteoporoze, povećane sklonosti infekcijama i hipertenzije (54, 70). Budezoid je primjer novijeg kortikosteoroida koji zbog minimizirane sistemske bioraspoloživost ima manje nuspojava te djeluje lokalno na razini crijeva, prvenstveno u području distalnog ileuma i proksimalnog kolona (70). Stoga je budesonid lijek izbora za postizanje remisije blagog do umjerenog ileocekalnog oblik CD-a. Za opsežno zahvaćeno tanko i/ili debelo crijevo, kao i za sve teške oblike CD-a potrebno je primijeniti sistemski kortikosteroide (2, 54). Nadalje, sistemski kortikosteroidi se koriste za postizanje remisije u teškim oblicima UC-a (2). Najčešće se primjenjuje prednizon. Otprilike 15 do 20% pacijenata s IBD-om ne reagira na terapiju kortikosteroidima. Kortikosteroidi se ne primjenjuju u održavanju remisije IBD-a zbog brojnih nuspojava i slabijeg učinka na cijeljenje sluznice (2, 56, 69).

### **9.1.3. Imunomodulatorni lijekovi**

Predstavnici imunomodulatornih lijekovi su tiopurini, metotreksat i ciklosporin. U IBD-u se najčešće primjenjuju tiopurini u koje se ubrajaju azatioprin i 6-merkaptopurin (71).

Azatioprin se metabolizira u 6-merkaptopurin iz kojeg naknadno nastaju aktivni metaboliti poput 6-tiogvaninskog nukleotida. 6-tiogvaninski nukleotid oštećuje biosintezu purina i inhibira staničnu proliferaciju (69). Na taj se način suprimira funkcija T i NK stanica što uzrokuje protuupalnim učinak. Ozbiljne nuspojave koje su mogu javiti su pankreatitis, hepatitis, pneumonitis i sklonost oportunističkim infekcijama. Također, uočena je povećana učestalost razvoja limfoma i karcinoma kože (71). Iako imunosupresivi imaju značajne nuspojave, potiču cijeljene sluznice, sigurniji su i bolje se podnose od dugotrajne primjene kortikosteroida (56, 69). Budući da ovim lijekovima za postizanje željenog učinka treba 2 do 3 mjeseca, kao monoterapija nisu prikladni za indukciju remisije (71). Koriste se za održavanje remisije CD-a i UC-a koji ne reagira na aminosalicilate (2, 69). Nadalje, pokazalo se da su tiopurini vrlo učinkoviti u dugotrajnom liječenju perianalnog i fistulizirajućeg CD-a te da smanjuju incidenciju posljeoperativnog recidiva bolesti (69, 70). Metotreksat se uglavnom koristi nakon neuspjeha ili nepodnošenja tiopurina (64).

#### **9.1.4. Antibiotici**

Najčešće primjenjivani antibiotici u IBD-u su metronidazol i ciprofloksacin. Iako je nekoliko istraživanja upućivalo da navedeni antibiotici imaju određenu ulogu u postizanju remisije, njihova učinkovitost nije dokazana (56). Antibiotici su rezervirani za liječenje septičkih komplikacija, simptoma prekomjernog rasta bakterija, sekundarnih infekcija s bakterijama poput *Clostridium difficile* te perianalne bolesti, uključujući fistule i apscese (54, 69). Nedavno istraživanje je ukazalo na moguću učinkovitost rifampicina u induciranju remisije kod blagog do umjerenog CD-a, ali nedostaju potvrdna ispitivanja (54).

#### **9.1.5. Biološki lijekovi**

Biološki lijekovi doveli su do značajnog napretka u liječenju IBD-a jer za razliku od ostalih lijekova mogu utjecati na tijek bolesti te u najvećem postotku dovode do cijeljenja sluznice (56, 72). U IBD-u najčešće se koriste monoklonalna protutijela usmjerena na TNF- $\alpha$  koji je jedan od glavnih citokina u imunološkom odgovoru (novo pit). Uz infliksimab koji je najpoznatiji predstavnik ove skupine, koriste se i noviji lijekovi kao što su adalimumab, golimumab te certolizumab (72). Iako se smatraju sigurnim i podnošljivim lijekovima, u obzir treba uzeti analizu koristi i rizika pri razmatranju njihove upotrebe s obzirom na mogućnost ozbiljnih nuspojave, njihovu skupoću i potrebu za parenteralnom primjenom (71, 72). Moguće nuspojave infliksimaba su povećana učestalost infekcija, alergijske reakcije, anafilaksija, *lupus like* sindrom, a pojedina istraživanja ga povezuju s i povećanom učestalosti limfoma te karcinoma kože (69, 71). Stoga je infliksimab, zajedno s ostalim biološkim lijekovima, rezerviran za

indukciju i održavanje remisije teških i refraktornih slučajeva IBD-a koji nisu reagirali ili ne podnose prethodno opisane skupine lijekova (2, 71). Infliksimab se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Analize su pokazale da je zacjeljivanje sluznice bilo uspješnije kad se infliksimab i azatioprin koriste zajedno (2, 54).

U nove biološke lijekove koji su se počeli primjenjivati u IBD-u spadaju različite antiadhezijske i anticitokinske molekule. Natalizumab i vedolizumab su monoklona protutijela usmjerena na intergine te se ubrajaju u antiadhezijske molekule. Integrini su molekule na T stanicama koje se vežu za receptore na endotelu krvnih žila nakon čega dolazi do ekstrasvazacije T stanica u sluznicu crijeva. Inhibicija integina blokira migraciju T stanica te onemogućuje poticanje kronične upale. Primjer anticitokinskih molekula je ustekinumab, monoklona protutijelo usmjereno na IL-12 i IL-23 (72).

Velik broj bioloških lijekova je u kasnim fazama kliničkih istraživanja. Etrolizumab je primjerice lijek usmjeren na intergine, dok su risankizumab, brazikumab, mirikizumab i guselkumab usmjereni na IL-23 (72).

## **9.2. Kirurško liječenje**

Otpriblike 70% pacijenta s CD-om i 15% pacijenata s UC-om će tijekom života imati operativni zahvat. Dio pacijenata je operirano planirano zbog refraktornog oblika IBD-a koji ne reagira na medikamentozno liječenje (73). Preostali dio pacijenata treba kirurško liječenje zbog dispazije i razvoja karcinoma ili zbog hitnih stanja kao što su perforacija crijeva, ileus, obilna krvarenja i fulminatorni kolitis (68). Bitno je napomenuti da CD nije kirurški izlječiv, dok kod UC-a kirurški zahvat može dovesti do izlječenja bolesti (73). U CD-u najčešće se operiraju strikture, a nerijetko i fistule te apscesi. Budući da u visokom postotku slučajeva dolazi do ponovne bolesti u području anastomoze reseciranog crijeva, kod CD-a resekcije trebaju biti minimalne kako bi očuvala duljina i funkcija prvenstveno tankog crijeva (68, 73). Strikturoplastika je često metoda izbora u kojoj se strikture rješavaju bez resekcije crijeva (73). S druge strane, najčešći kirurški zahvat za UC je restorativna proktokolektomija s formiranjem ilealnog rezervoara s analnom anastomozom (IPAA; engl. *ileal pouch-anal anastomosis*) (68, 73). Na taj se način izbjegava potreba za formiranjem trajne ileosotme (73). Budući da je UC ograničen na debelo crijevo, ova metoda se smatra kurativnom, ali u otprilike polovice slučajeva dolazi do razvoja upale rezervoara (engl. *pouchitis*) (68, 73).

### 9.3. Prehrana i dijetoterapija

Podaci o prehrani i IBD-u su često proturječni, bez kvalitetnih kliničkih ispitivanja, ali prehrana predstavlja obećavajući način liječenja u budućnosti (74). Uloga prehrane u liječenju može biti primarna ili kao potporna terapija. Ne postoji određena dijeta koja bi se preporučila svim oboljelima (64). Prehrana treba biti uravnotežena kako bi se omogućio optimalni unos svih makro i mikronutrijenata (75). Poželjno je izbjegavati visoko prerađenu hranu, hranu bogatu omega-6 masnim kiselinama, konzervansima i emulgatorima. S druge strane, preporučuje se povećanje unosa voća i povrća (64, 74). Iako se omega-3 masne kiseline često koriste kod IBD-a, one ne zamjenjuju standardnu terapiju održavanja remisije (75). Uporaba probiotika je korisnija u UC-u nego u CD-u (75). Pacijentima koji imaju strikure ili aktivni kolitis preporuča se prehrana s manje vlakna jer se tako smanjuju simptomi (64). Oboljeli imaju povećani rizik od pothranjenosti koja je povezana s lošijim ishodom bolesti, povećanim postotkom hospitalizacije, ali i povećanom smrtnosti. Pothranjenost se može javiti i u CD-u i UC-u, ali je puno češća kod CD-a zbog zahvaćenosti tankog crijeva (65). Ukoliko je oralna prehrana nedostatna, potrebno je kao potpornu terapiju uvesti enteralnu ili parenteralnu prehranu. Parenteralna prehrana se preporuča samo u slučajevima kada enteralna prehrana nije uspjela ili nije moguća (75). Istraživanja su pokazala da isključivo enteralna prehrana (EEN; engl. *exclusive enteral nutrition*) potiče cijeljenje sluznice jer ispravlja crijevnu disbiozu, smanjuje propusnost crijeva te smanjuje razinu proupalnih citokina (74, 75). U pedijatrijskoj populaciji EEN je jednako učinkovita kao i kortikosteroidi u indukciji remisije CD-a (74). Stoga je često prva linija terapije za djecu s aktivnim CD-om EEN kako bi se izbjegle moguće nuspojave kortikosteorida (75). EEN je učinkovita i u odrasloj populaciji s CD-om, ali su metaanalize pokazale da su kortikosteorodi djelotvorniji u postizanju remisije. Za UC se EEN nije pokazala učinkovita (74).

## 10. RASPRAVA

IBD je kronična bolest koja zahvaća probavni sustav, ali nerijetko i različite druge sustave u smislu ekstraintestinalnih manifestacija. Iako se IBD može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini, najčešće oboljevaju ljudi između 20. - 40. godine te ih relapsirajući i nepredvidiv tijek bolesti prati ostatak života (15). Kod oboljelih je prisutan povećan rizik za hospitalizaciju, kirurške zahvate, i razvoj karcinoma, a sve to rezultira i povećanim rizikom od smrtnog ishoda. Kao i kod brojnih drugih kroničnih bolesti, dolazi do smanjene kvalitete života. Oboljeli mogu biti ograničeni u svakodnevnom funkcioniranju zbog neugodnih simptoma i znakova IBD-a, što u konačnici može dovesti do nastanka psiholoških i socijalnih problema. Nadalje, osobe s IBD-om zahtijevaju složen dijagnostički i terapijski pristup što rezultira visokim troškovima (6). Stoga, IBD osim što u velikoj mjeri može utjecaj na život pojedinca, utječe i na cijelo društvo. Epidemiološka istraživanja pokazala su zabrinjavajuće podatke jer se porast incidencije i prevalencije bilježi diljem svijeta. Također, posljednjih godina su istraživanja uočila promjene u geografskoj rasprostranjenost bolesti. Naime, osim porasta IBD-a u zemljama koje se već klasično povezuju s ovom bolesti kao što su razvijene zemlje sjeverne i zapadne Europe i Sjeverne Amerike, brzi porast vidljiv je i u novoindustrijaliziranim zemljama Azije, Južne Amerike i Afrike. Razlozi za porast učestalosti IBD-a nisu u potpunosti poznati. Uz promjene u okolišu koje prate industrijalizaciju, ulogu ima i poboljšani pristup zdravstvenoj zaštiti. Pomno praćenje i bolje razumijevanje brzih promjena epidemiološke slike od iznimne je važnosti jer može dovesti do uvida u ključne čimbenike koji potiču pojavu i napredovanje bolesti (12).

Velik broj istraživanja posvećen je shvaćanju složene etiopatogeneze u kojoj bitnu ulogu imaju genetski zapis domaćina, vanjski čimbenici okoliša, crijevna mikrobiota te poremećaji u imunološkom sustavu. Budući da se IBD češće javlja u određenim etničkim skupinama te krvnim srodnicima već se dugo govori o poligenском karakteru i genetičkoj sklonost za razvoj bolesti (17). Prvi i najistraživiji gen povezana s IBD-om je NOD2. Do značajnog napretka u razumijevanju genetike dovele su GWAS i druge analize koje su identificirale preko 240 lokusa povezanih s IBD-om (5). Međutim, varijante sekvence koje se povezuju s IBD-om često imaju i zdravi ljudi, što govori u prilog važnosti ostalih čimbenika u nastanku bolesti (22). Sve više pažnje dobiva područje epigenetike te međusobni utjecaj između promjena u fenotipskoj ekspresiji, čimbenicima okoliša, imunološkom odgovoru i crijevnoj mikrobioti (27). Od mnogobrojnih vanjskih čimbenika okoliša koji su se istraživali, značajna poveznica s IBD-om je pronađena kod pušenja, uzimanja određenih lijekova, „zapadnjačkog“ načina prehrane, „pretjerane higijene“ te pojedinih operativnih zahvata (28). Uloga mikrobiote također je

potvrđena u različitim istraživanjima. Naime, pacijenti s IBD-om imaju smanjenju raznolikost i broj crijevne mikrobiote. Prvenstveno je smanjen broj protuupalnih bakterija koje su bitne za održavanje homeostaze, dok je broj proupalnih bakterija povećan. Vjerojatnije je da su promijene u crijevnoj mikrobioti jedan od uzroka, a ne posljedica kronične upale crijeva (36). U crijevnoj disbiozi nastaju štetne tvari koje sudjeluju u narušavanju integriteta epitelne barijere s posljedičnim prodiranjem mikroorganizma u stijenku crijeva i poticanja pretjeranog imunološkog odgovora (38). Upravo su u imunološkom sustavu uočene najsložnije promjene. Iako stečeni imunološki sustav ima glavnu ulogu u održavanju kronične upale, posljednjih godina različita istraživanja su uočila brojne moguće poremećaje urođenog imunološkog sustava, uključujući promjene u sluzi, oštećenje epitelne barijere, patološke vrijednosti defenzina, promijenjene TLR receptore na stanicama urođene imunosti te poremećeni mehanizam autofagije (43). Posljedično dolazi do pretjerane aktivacije stečenog imunološkog sustava. Sve se više napušta pretpostavka da je CD posredovan Th1, a UC Th2 stečenim imunološkim odgovorom te se naglašava važnosti Tregs-a, Th17, Th9 stanica u nastanku bolesti (19, 43). Svi spomenuti različiti mehanizmi koji sudjeluju u etiopatogenezi IBD-a potiču upalu koja oštećuje stijenku crijeva. Onemogućena je normalna funkciju crijeva, što rezultira pojavom simptoma bolesti (21). Bolje razumijevanje etiopatogeneze u konačnici dovodi i do napretka u dijagnostici i liječenju IBD-a.

Iako je endoskopija s biopsijom i dalje glavna metoda u dijagnostici, praćenju aktivnosti te proširenosti bolesti, laboratorijske i radiološke pretrage imaju nezamjenjivu ulogu. Sve veći značaj dobivaju neinvazivne metode za procjenu upale crijeva koje su bitne u razlikovanju IBD-a od funkcionalnih poremećaja, ali i omogućavaju jednostavnije te jeftinije praćenje bolesnika. Prednost fekalnih markera upale je ograničenost na probavni sustav. Najčešće se određuje FK, ali zbog njegovih ograničenja trenutno se istražuje i velik broj drugih markera (65).

Ne postoji jedinstven način liječenja koji se primjenjuje kod svih, već svaki pacijent zahtjeva individualan pristup. U terapiji se primjenjuju lijekovi koji mogu dovesti do značajnih nuspojava i posljedične smanjene suradljivosti pacijenta. Edukacija oboljelih i podizanje svijesti o bolesti dovode do bolje suradljivosti pacijenta, što u konačnici dovodi i do boljeg ishoda bolesti. Biološki lijekovi predstavljaju najvažniju skupinu lijekova za teške slučajeve te u najvećem postotku dovode do cijeljenja sluznice (56, 72). Unatoč brojnim istraživanjima na ovu temu i dalje nije pronađena u potpunosti zadovoljavajuća terapijska strategija.

## 11. ZAKLJUČCI

- UC i CD su dva glavna predstavnika IBD-a. Riječ je o kroničnim upalnim bolestima stijenke crijeva karakteriziranim epizodama remisije i egzacerbacije.
- Porast incidencije i prevelancije IBD bilježi se diljem svijeta. Iako se IBD prvenstveno povezuje s razvijenim zemljama, kao posljedica napredovanja industrijalizacije, značajni porast novooboljelih vidljiv je i u zemljama u razvoju.
- Etiopatogeneza je složena i još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Upala i oštećenje tkiva tumači se kao posljedica poremećaja na razini urođenog i stečenog imunološkog sustava koji neprimjereno reagira na vlastitu crijevnu mikrobiotu. Važnu ulogu ima i genetska predispozicija osobe te utjecaj vanjskih čimbenika okoliša.
- UC i CD imaju sličnu kliničku prezentaciju. Ipak, dominantni simptomi za UC su pojava krv u stolici, proljev i tenezmi. S druge strane, uz proljev, u CD-u se češće javljaju bolovi u trbuhu, gubitak na težini i umor. Osim gastrointestinalnih simptoma, mogu se javiti i različite ekstraintestinalne manifestacije. Nadalje, bitno je razmišljati i o mogućem razvitku komplikacija jer mogu ugroziti život oboljelog.
- Ileokolonoskopija s biopsijom je ključna pretraga za postavljanje dijagnoze. Endoskopske pretrage omogućuju razlikovanje CD-a i UC-a te su bitne za određivanje proširenosti i praćenje aktivnosti bolesti.
- CD se najčešće javlja u području terminalnog ileuma i/ili kolona u obliku diskontinuiranih transmuralnih upalnih promjena, iako može zahvatiti bio koji bio probavne cijevi. S druge strane, UC počinje u rektumu, ograničen je na debelo crijevno, a kontinuirane upalne promjene samo zahvaćaju sluznicu i podsluznicu.
- Značajnu ulogu u evaluaciji bolesti uz endoskopiju imaju laboratorijski nalazi i radiološke pretrage.
- Uzročna terapija ne postoji. Cilj liječenja je postići i održati remisiju, što se postiže medikamentoznom terapijom te, ukoliko je potrebno, operativnim zahvatima. Važan dio liječenja je i prehrana.
- Potreban je individualni pristup jer odabir liječenja ovisi o potrebi za indukcijom remisije ili održavanjem remisije, proširenosti bolesti i dosadašnjem odgovoru na terapiju.



## 12. SAŽETAK

Upalne bolesti crijeva su kronične relapsirajuće bolesti probavnog sustava s nepredvidivim kliničkim tijekom. Dva glavna entiteta bolesti su ulcerozni kolitis i Chronova bolest. Pojam nedeterminetnog kolitisa koristi se za slučajeve koji se ne mogu klasificirati kao ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest jer ne zadovoljavaju kriterije. Budući da se incidencija i prevalencija upalnih bolesti crijeva povećava tijekom posljednjih desetljeća, postaju sve značajniji zdravstveni problem. Unatoč brojim istraživanjima etiopatogeneza još uvijek nije u potpunosti razumljiva. Prema sadašnjim saznanjima, kronična upala crijeva nastaje kao rezultat složenog međudjelovanja između genetske predispozicije domaćina, neprimjerenog urođenog i stečenog imunološkog odgovora, promijenjene crijevne mikrobiote te čimbenika okoliša. Dijagnoza upalnih bolesti crijeva temelji se na kombinaciji kliničke prezentacije, laboratorijskih nalaza, endoskopije s biopsijom i radioloških pretraga. Simptomi ovise o proširenosti bolesti i intenzitetu upale. Osim crijevnih simptoma poput proljeva, krvi i sluzi u stolici i bolova u trbuhu, često se javljaju i brojni izvancrijevni simptomi. Endoskopija s biopsijom je zlatni standard za razlikovanje ulceroznog kolitisa od Chronove bolesti. Nadalje, bitna je za određivanje proširenosti i aktivnosti bolesti, što utječe na izbor terapije. Prema smjernicama, u liječenju se mogu koristiti nekoliko različitih skupina lijekova, a po potrebi i kirurški zahvati. Razvoj imunomodulatorne i biološke terapije doveo je do značajnog napretka u liječenju.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, Chronova bolest, ulcerozni kolitis

### **13. SUMMARY**

Inflammatory bowel disease is a chronic relapsing disease of the digestive system with an unpredictable clinical course. Crohn's disease and ulcerative colitis are the two main entities of the disease. The term indeterminate colitis is used for cases which cannot be classified as Crohn's disease or ulcerative colitis due to the lack of diagnostic criteria. As the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease has increased over the last decades, it is becoming a significant health problem. Despite numerous studies, the etiopathogenesis is still not fully understood. According to current knowledge, chronic intestinal inflammation occurs as a result of a complex interaction between the genetic predisposition of the host, an inappropriate innate and adaptive immune response, altered intestinal microbiota and environmental factors. Diagnosis of inflammatory bowel disease relies on a combination of clinical presentation, laboratory testing, endoscopy with biopsy and radiological imaging. Symptoms depend on the extent of the disease and the intensity of the inflammation. Beside intestinal symptoms such as diarrhea, blood and mucus in the stool and abdominal pain, there are numerous extraintestinal symptoms that often occur. Endoscopy with biopsy is the gold standard for distinguishing Crohn's disease from ulcerative colitis. Furthermore, it is essential for determining the extent and activity of the disease, which has an impact on the choice of therapy. According to the guidelines, several different groups of drugs can be used in the treatment and, if necessary, surgical procedures. The development of immunomodulatory and biological therapy has led to significant advances in the treatment.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis

## 14. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B. Interna medicina. 4. promjenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care. 2017 Dec;44(4):673-692. [citirano 20.02.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132528/>
3. Damjanov I, Seiverth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5 .promjenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
4. Kamm MA. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2741-2742. [citirano 20.02.2021.] Dostupno na :  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050647/>
5. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. J Immunol Res. 2019 Dec 1;2019:7247238. [citirano 20.02.2021.] Dostupno na :  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886308/>
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. J Crohns Colitis. 2013 May;7(4):322-37. [citirano 20.02.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23395397/>
7. Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (HUCUK) - Svjetski dan upalnih bolesti (mrežna stranica). [Pristupljeno: 21.01.2021.] Dostupno na :  
<https://hucuk.hr/svjetski-dan-upalnih-bolesti-crijeva/>
8. Mescher A.L. Junqueira's Basic Histology. 14th ed. New York: The McGraw –Hill Education; 2016.
9. Ross M.H, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016.
10. Ovalle W.K, Nahirney P.C. Netter's Essential Histology. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
11. Blue Histology - Gastrointestinal Tract (mrežna stranica). [Pristupljeno: 10.01.2021.]  
Dostupno na: <https://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/GIT/git.htm>
12. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. [citirano 15.02.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050646/>

13. Mahadevan U, Silverberg MS. Inflammatory Bowel Disease-Gastroenterology Diamond Jubilee Review. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1555-1558. [citirano 15.12.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550591/>
14. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, 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 Apr;41(4):437-44. [citirano 16.02.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635912/>
15. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015 Dec;95(6):1105-22, [citirano 17.02.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26596917/>
16. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;35(3):380-389. [citirano 17.02.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596960/>
17. Kuhnen A. Genetic and Environmental Considerations for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019 Dec;99(6):1197-1207. [citirano 25.02.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676058/>
18. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jan-Feb;31(1):14-23. [citirano 25.02.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333063/>
19. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):91-9. [citirano 25.02.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415861/>
20. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jan;94(1):155-165. [citirano 25.02.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611442/>
21. Vucelić B. *Upalne bolesti crijeva*. 1. izd. Zagreb: Medcinska naklada; 2021.
22. Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep*. 2020 Apr;47(4):3053-3063. [citirano 25.02.2021.] Dostupno: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086718/>
23. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory

- bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):867-74. [citirano 25.02.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910337/>
24. Wawrzyniak M, Scharl M. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2018 Sep 23;148:w14671. [citirano 25.02.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378641/>
25. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2015 Nov 2;6:551. [citirano 28.02.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579126/>
26. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Pathol*. 2016 May 23;11:127-48. [citirano 28.02.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907531/>
27. Ray G, Longworth MS. Epigenetics, DNA Organization, and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 10;25(2):235-247. [citirano 28.02.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407525/>
28. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):647-659.e4. [citirano 03.03.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014995/>
29. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastián VP, Álvarez-Lobos MM, Bueno SM. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Front Immunol*. 2018 Jan 30;9:74. [citirano 03.03.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441064/>
30. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):895-905. [citirano 03.03.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811635/>
31. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2687-92. [citirano 05.03.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940708/>
32. Khalili H. Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. *Drug Saf*. 2016 Mar;39(3):193-7. [citirano 05.03.2021.]  
Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658991/>

33. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019 May 7;11(5):1019. [citirano 10.03.2021.] Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067701/>
34. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Feb;11(1):1- 10. [citirano 10.03.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285689/>
35. Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 28;23(12):2124-2140. [citirano 10.03.2021.] Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405140/>
36. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan;37(1):47-55. [citirano 10.03.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420450/>
37. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):238-252. [citirano 10.03.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609251/>
38. Yu LC. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci*. 2018 Nov 9;25(1):79. [citirano 10.03.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413188/>
39. Sheehan D, Shanahan F. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):143-154. [citirano 10.03.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164847/>
40. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, Che T, Zhang C. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. 2019 Aug 13;8(3):126. [citirano 10.03.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412603/>
41. Matijašić M, Meštrović T, Perić M, Čipčić Paljetak H, Panek M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Krznarić Ž, Verbanac D. Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 19;17(4):578. [citirano 20.03.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27104515/>
42. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):6-21. [citirano 18.04.2021.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415853/>

43. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):2-13. [citirano 18.04.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779499/>
44. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019 Dec;99(6):1051-1062. [citirano 18.04.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676047/>
45. Mehta M, Ahmed S, Dryden G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. *Innate Immun*. 2017 Aug;23(6):497-505. [citirano 18.04.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770665/>
46. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Apr;53(4):379-389. [citirano 18.04.2021.] Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523023/>
47. Lu Y, Li X, Liu S, Zhang Y, Zhang D. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2018 Jan 30;9:72. [citirano 18.04.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441063/>
48. Shao BZ, Yao Y, Zhai JS, Zhu JH, Li JP, Wu K. The Role of Autophagy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol*. 2021 Feb 3;12:621132. [citirano 18.04.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33633585/>
49. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827-51. [citirano 13.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870728/>
50. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2008.
51. DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug;2(3):178-92. [citirano 13.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942757/>
52. WebPathology : Inflammatory Bowel Disease (mrežna stranica). [citirano 13.05.2021.] Dostupno na: <https://www.webpathology.com/case.asp?case=219>

53. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670. [citirano 15.05.2021.] Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158501/>
54. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3-25. [citirano 15.05.2021.] Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660341/>
55. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770. [citirano 15.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914657/>
56. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. *Reumatizam*. 2013;60(2):13-23. [citirano 15.05.2021.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/123330>
57. Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta medica*. 2013 ;67(2):93-109. [citirano 15.05.2021.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111460>
58. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1590-605. . [citirano 15.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914295/>
59. Goldstone RN, Steinhagen RM. Abdominal Emergencies in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2019 Dec;99(6):1141-1150. [citirano 15.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676053/>
60. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 May 16;21(7):31[citirano 16.05.2021.]Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31098819/>
61. 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. [citirano 16.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154136/>
62. Nocerino A, Nguyen A, Agrawal M, Mone A, Lakhani K, Swaminath A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):97-112. [citirano 16.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760611/>



63. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006 Mar;55(3):426-31. [citirano 22.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474109/>
64. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*. 2018 Sep 1;209(7):318-323. [citirano 22.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30257634/>
65. Duvoisin G, Lopez RN, Day AS, Lemberg DA, Geary RB, Leach ST. Novel Biomarkers and the Future Potential of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1936315. [citirano 22.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522897/>
66. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 21;24(35):4014-4020. [citirano 22.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254405/>
67. Morris MS, Chu DI. Imaging for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2015 Dec;95(6):1143-58. [citirano 22.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26596919/>
68. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;113(5):72-82. [citirano 22.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900160/>
69. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):629-42. [citirano 22.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21857074/>
70. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, Olivares-Morales M, Astudillo G, Quera R, Hermoso MA. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 28;23(36):6628-6638 [citirano 25.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085208/>
71. Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 28;20(12):3146-52. [citirano 25.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696600/>
72. Na SY, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2019 Nov 15;13(6):604-616. [citirano 25.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195433/>

73. Feinberg AE, Valente MA. Elective Abdominal Surgery for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am.* 2019 Dec;99(6):1123-1140. [citirano 25.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676052/>
74. Kakodkar S, Mutlu EA. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):745-767. [citirano 26.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173519/>
75. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):321-347. [citirano 26.05.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131521/>

## 15. ŽIVOTOPIS

Lea Šilec rođena je 3. prosinca 1996. u Varaždinu. Nakon završene Osnovne škole Šemovec, upisuje opći smjer Prve gimnazije Varaždin. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja 2015. godine upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. U akademskim godinama 2016./2017., 2017./2018. i 2019./2020. dobila je Dekanovu nagradu za izvrsnost, a povodom obilježavanja Dana Sveučilišta u Rijeci nagrađena je Rektorovom nagradom za izvrsnost u akademskoj godini 2020./2021. Bila je polaznik Ljetne škole hitne medicine u Zadru 2019. godine u sklopu koje je dobila ERC-ov ILS certifikat. Tijekom studiranja obavljala je dužnosti demonstratora na Katedri za internu medicinu te je bila sudionik 5. Kongresa hitne medicine i Ljetne škole otočne medicine 2020. godine. Sudjelovala je u pisanju istraživačkog rada na Katedri za ginekologiju i opstetrijiju. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.