

# Interakcija kroničnih jetrenih bolesti i upalnih bolesti crijeva

---

**Cvetko, Iva Maja**

**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:184:728407>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-12**



*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

Iva Maja Cvetko

INTERAKCIJA KRONIČNIH JETRENIH BOLESTI I UPALNIH BOLESTI  
CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Brankica Mijandrušić - Sinčić, dr. med

2. Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med

3. Prof. dr. sc. Dražen Kovač, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice i 32 literaturna navoda

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Sandri Milić, dr. med. na mentorstvu i pomoći u pisanju diplomskog rada. Od srca se zahvaljujem svojim prijateljima i dečku, koji su mi bili velika podrška tijekom studiranja. Posebne zahvale mojoj mami, Alfi Cvetko, što je vjerovala u mene.

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

CB – Crohnova bolest

UC – Ulcerozni kolitis

IBD- eng. Inflammatory bowel disease

CDAI – Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. Crohn's disease activity index)

ERCP – Endoskopska retrogradna koledokopankreatografija

PSC – Primarni sklerozirajući kolangitis

AIH – Autoimuni hepatitis

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (eng non- alcoholic fatty liver disease)

BMI – engl. body mass indeks

CRP – C-reaktivni protein

ALP – Alkalna fosfataza

GGT – Gama- glutamiltransferaza

## Sadržaj:

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	3
<b>3. UPALNE BOLESTI CRIJEVA</b> .....	4
<b>3.1. CROHNOVA BOLEST</b> .....	5
3.1.1. Epidemiologija .....	5
3.1.2. Patologija .....	5
3.1.3. Etiopatogeneza .....	6
3.1.4. Klinička slika .....	7
3.1.5. Komplikacije .....	8
3.1.6. Klasifikacija Crohnove bolesti .....	9
3.1.7. Ocjena aktivnosti bolesti .....	10
3.1.8. Dijagnoza .....	11
3.1.9. Terapija .....	12
<b>3.2. ULCEROZNI KOLITIS</b> .....	13
3.2.2. Patologija .....	13
3.2.3. Etiopatogeneza .....	14
3.2.4. Klinička slika .....	15
3.2.5. Procjena proširenosti bolesti .....	16
3.2.6. Procjena aktivnosti bolesti .....	16
3.2.7. Dijagnoza .....	17
3.2.8. Liječenje .....	18
<b>4. AUTOIMUNE BOLESTI JETRE POVEZANE S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA</b> .....	20
<b>4.1. PRIMARNI SKLEROZIRAJUĆI KOLANGITIS</b> .....	20
4.1.1. Epidemiologija .....	20
4.1.2. Etiopatogeneza .....	20
4.1.3. Klinička slika .....	21
4.1.4. Komplikacije .....	22
4.1.5. Interakcija primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i upalnih bolesti crijeva .....	22
4.1.5.1. Etiopatogeneza .....	22
4.1.5.2. Fenotipske karakteristike .....	24
4.1.6. Dijagnoza .....	25
4.1.7. Terapija .....	27

<b>4.2. AUTOIMUNI HEPATITIS</b> .....	28
<b>4.2.1. Epidemiologija</b> .....	28
<b>4.2.2. Patogeneza</b> .....	29
<b>4.2.3. Klinička slika</b> .....	29
<b>4.2.4. Dijagnostički postupak</b> .....	30
<b>4.2.5. Terapija</b> .....	30
<b>4.3. SINDROM PREKLAPANJA PSC/AIH</b> .....	31
<b>5. NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE (NAFLD)</b> .....	32
<b>6. KOLELITIJAZA</b> .....	32
<b>7. LIJEKOVIMA IZAZVANA HEPATOTOKSIČNOST</b> .....	33
<b>8. RASPRAVA</b> .....	34
<b>9. ZAKLJUČAK</b> .....	36
<b>SAŽETAK</b> .....	37
<b>SUMMARY</b> .....	38
<b>LITERATURA</b> .....	39
<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	44

# 1. UVOD

Upalne bolesti crijeva skupina su upalnih bolesti gastrointestinalnog sustava, obilježenih kroničnim tijekom s razdobljima brojnih egzacerbacija i remisija. Mogu se podijeliti u dvije glavne skupine: ulcerozni kolitis (UK) i Crohnova bolest (CB). (1)

Iako je etiologija ovih bolesti, unatoč brojnim istraživanjima, i dalje nepoznata, smatra se da je u podlozi autoimuni proces. U genetski predisponiranih pojedinaca, pod djelovanjem nekih za sada nepoznatih okolišnih faktora, dolazi do aktivacije imunskog sustava i manifestne bolesti. (2)

Upalne bolesti crijeva mogu se manifestirati različitim simptomima i znakovima, što ponajprije ovisi o intenzitetu upale i dijelu probavnog sustava koji je zahvaćen upalom. Karakteristika ove skupine bolesti je da se uz upalu u probavnoj cijevi, prezentiraju i ekstraintestinalnim manifestacijama na organima kao što su jetra, zglobovi, koža i oči. (1) Bolesti hepatobilijarnog sustava vrlo su česta ekstraintestinalna manifestacija upalnih bolesti crijeva, koja se javlja kako u Crohnoj bolesti, tako i u ulceroznom kolitisu. Mogu se podijeliti na bolesti autoimune etiologije, jetrene bolesti izazvane hepatotoksičnim djelovanjem lijekova, nealkoholnu masnu bolest jetre te kolelitijazu koja je češća u oboljelih od upalnih bolesti crijeva u odnosu na opću populaciju. Karakterizira ih kroničan tijek, a u neliječenih bolesnika često imaju progresivan karakter i dovode do jetrenog zatajenja, što korelira s visokom stopom mortaliteta ovih bolesnika (3).



## **2. SVRHA RADA**

Upalne bolesti crijeva, zajedno sa pridruženim kroničnim bolestima jetre, bilježe stalni porast incidencije u svijetu, a tako i u Republici Hrvatskoj. To su kronične bolesti s periodima egzacerbacija i remisija, koje znatno utječu na kvalitetu života oboljelih, psihološko stanje i umanjuju radnu sposobnost, a pridružene bolesti jetre svojom progresijom mogu dovesti do značajnog skraćanja životnog vijeka oboljelih ili potrebe za transplantacijom jetre. Kao takve, predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. Svrha ovog rada je prikazati klinička obilježja i međusobnu interakciju ovih skupina bolesti.

### 3. UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva su kronične inflamatorne bolesti, nepredvidivog tijeka obilježenog razdobljima egzacerbacija i remisija. U ovu skupinu ubrajaju se Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i neklasificirana upalna bolest crijeva. Dvije glavne forme bolesti, ulcerozni kolitis i Crohnova bolest, dijele sličnu kliniku sliku i epidemiološke karakteristike, no zahvaćaju različite dijelove probavnog sustava. Ulcerozni kolitis karakteriziran je kontinuiranom upalom sluznice debelog crijeva, dok se Crohnova bolest manifestira transmuralnom upalom i diskontinuitetom upalnih promjena koje zahvaćaju bilo koji dio probavne cijevi. (4) Kod nekih pacijenata upalna bolest crijeva ne zadovoljava kriterije po kojima se može svrstati u dijagnozu UK ili CB te se takvi bolesnici vode pod dijagnozom neklasificirane upalne bolesti crijeva (patolozi takve patohistološke promjene obilježavaju pojmom nedeterminiranog kolitisa). Iako upalne bolesti crijeva primarno zahvaćaju probavnu cijev, paralelno se mogu manifestirati na drugim organskim sustavima, primjerice u hepatobilijarnom sustavu, zglobovima, na koži, očima i sl. U teškim oblicima, praćene su brojnim komplikacijama koje umanjuju kvalitetu života, zahtijevaju hospitalizaciju i bolničko liječenje, a u nekim slučajevima imaju i letalan ishod. Budući da do danas nije u potpunosti poznata patogeneza ovih bolesti, i dalje ne postoji terapija koja bi dovela do potpunog poboljšanja kliničke slike i u konačnici do izlječenja. Terapija je u prvom redu simptomatska, usmjerena na postizanje remisije i sprječavanje komplikacija. U nastavku opisane su karakteristike dviju glavnih formi ove skupine bolesti: Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa (5).

## **3.1. CROHNOVA BOLEST**

Crohnova bolest upalna je bolest crijeva, kroničnog tijeka, karakterizirana transmuralnom upalom koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi.

### **3.1.1. Epidemiologija**

Incidencija ove bolesti u stalnom je porastu. Procjenjuje se da se godišnje u svijetu dijagnosticira oko 0.5 do 11.6 novih slučajeva na 100 000 stanovnika. U Republici Hrvatskoj stopa incidencije je otprilike 7 oboljelih na 100 000 stanovnika na godinu (5).

### **3.1.2. Patologija**

Crohnova bolest manifestira se kao kronična upala koja zahvaća sve dijelove stijenke probavnog sustava, kao i mezenterij i regionalne limfne čvorove. Najčešće je zahvaćen terminalni ileum, u 80% slučajeva, pa se u prošlosti ova bolest nazivala i terminalni ileitis. Tanko i debelo crijevo zahvaćeni su upalom u 50% slučajeva, samo tanko crijevo u 30%, a isključivo debelo crijevo u 20% bolesnika.

Makroskopske značajke crijevne stijenke u ovoj bolesti su: zadebljanje crijevne stijenke i mezenterija, preskačuće lezije, upalne promjene na serozi i suženje lumena crijeva. U podmaklim stadijima bolesti, makroskopski se također mogu vidjeti fistule, sinusi, strikture i inflamatorni polipi. Crijevna stijenka zadebljala je zbog kronične upale, edema, fibroze te hipertrofije mišićnice. Crijevna sluznica segmentalno je zahvaćena lezijama, između kojih se nalazi zdravo

tkivo, što se naziva „preskačuće lezije“. Upala se širi na serozu, koja makroskopski izgleda zamućeno i crvenkasto. Kao posljedica upale, edema i fibroze, dolazi do suženja lumena crijevne stijenke.

Mikroskopski, najvažnija značajka su upalne promjene koje zahvaćaju sve slojeve crijevne stijenke. Dolazi do nakupljanja granulocita, a neutrofili ulaze u kriptalni epitel koji razaraju te stvaraju kriptalne apscese. S vremenom dolazi do atrofije kripti, a resice postaju skraćene i ravne. U slojevima crijeva se također mogu naći limfoidni agregati te nekazeozni granulomi (6).

### **3.1.3. Etiopatogeneza**

Iako etiologija bolesti još nije sasvim poznata, smatra se da se radi o multifaktorijalnoj bolesti koja nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika. Opažanje o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi kod oboljelih, razvilo je pretpostavku o utjecaju genetskih čimbenika na manifestaciju bolesti. Otprilike 5-16% pacijenta sa Crohnovom bolešću ima oboljelog srodnika, dok se čini da je incidencija obiteljske pojavnosti kod ulceroznog kolitisa nešto niža (4-8%). Također se utvrdila sličnost fenotipskih karakteristika bolesti, stupnja aktivnosti i ekstraintestinalnih manifestacija kod bliskih srodnika (7). Do danas je identificirano više od 163 genskih lokusa koji potencijalno utječu na pojavnost Crohnove bolesti, a dominantno se radi o genima koji kodiraju molekule prirodene i stečene imunosti, karakteristike crijevne barijere i sposobnost autofagije (8).

Osim genetskih faktora, vjeruje se da u nastanku bolesti sudjeluju i okolišni faktori. Prema novijim istraživanjima, među značajnije faktore za nastanak bolesti mogu se ubrojiti prekid dojenja, visoki higijenski standard u modernom društvu, ekstenzivna uporaba antibiotika i infekcija s bakterijom *H. pylori*. Dojenje ima protektivan učinak na razvoj CB i UC. Ekstenzivna primjena antibiotika,

osobito u prvoj godini života, može imati negativni utjecaj na mikrobiotu crijeva i time povećati vjerojatnost za razvoj bolesti u djetinjstvu ili ranoj adolescenciji. Povećan higijenski standard u modernom društvu također može negativno djelovati na raznolikost crijevne mikrobiote. Dolazi do sve manje kontakata djece s različitim mikroorganizmima, čime se smanjuje sposobnost proliferacije dendritičkih stanica i sposobnost regulacije imunskog odgovora. Čini se da infekcija sa *Helicobacter Pylori* u djetinjstvu djeluje protektivno na razvoj Crohnove bolesti u daljnjem životu. Zanimljiva je i činjenica da sve manji broj vaginalnih poroda, odnosno sve više djece rođene carskim rezom, koreliraju sa stopom oboljenja (7).

### **3.1.4. Klinička slika**

Crohnova bolest može se očitovati različitim simptomima i znakovima, u ovisnosti o zahvaćenosti dijela crijevne stijenke i intenzitetu transmuralne upale. Najčešće se prezentira proljevima i boli u desnom donjem kvadrantu abdomena. Rjeđe se već u početku radi o difuznoj bolesti sa teškim proljevima praćenim gubitkom tjelesne težine, sa nepredvidivim i progresivnim tijekom. Klinička slika, kao što je ranije rečeno, ovisi o dijelu crijeva koji je zahvaćen upalom. Kod zahvaćanja kolona, bolest se najčešće inicijalno prezentira simptomima trbušne boli i proljeva, a u manjem broju slučajeva prisutno je rektalno krvarenje. Ukoliko bolest zahvaća i tanko crijevo, uz proljev javljaju se i umor, gubitak težine i bolnost abdomena, tipično u desnom donjem kvadrantu. Bol može biti konstantna ili u vidu kolika, što je posljedica stenoze. Proljevi su umjereno izraženi i najčešće ne sadržavaju primjese krvi. U početnoj fazi bolesti u fizikalnom nalazu mogu se pronaći palpatorna osjetljivost desnog donjeg kvadranta abdomena, zajedno sa palpabilnim masama kao posljedicom adherencije crijevnih vijuga. U manjeg broja bolesnika, dijagnoza Crohnove bolesti

postavlja se nakon što se inicijalno prezentiraju akutnim ileitisom, sa simptomima koji podsjećaju na akutni apendicitis. Iako rijetko, prve manifestacije bolesti mogu biti opstrukcija crijeva, uroinfekcija ili perinealna sepsa (kao rezultat enteroveziklne fistule) (5).

### **3.1.5. Komplikacije**

Bolest nosi visoki rizik od lokalnih komplikacija. Najčešće komplikacije su intestinalna opstrukcija, fistule, intraabdominalni apscesi, malignitet te crijevna perforacija. Intestinalna opstrukcija u početku se javlja kao posljedica akutne upale i edema, a napredovanjem bolesti kao posljedica fibroze i trajne stenoze crijeva. Fistule se mogu pojaviti između crijevnih vijuga (enteroenteralne), između crijeva i kože (enterokutane), na glutealnom području i koži perianalne regije ili između crijeva i susjednih organa (npr, enterovezikalne ili rektovaginalne). Crijevna perforacija relativno je rijetka, iako može biti i jedna od prvih manifestacija. Dugotrajna bolest nosi visok rizik od nastanka maligniteta upalom zahvaćenog dijela probavnog sustava. (1)

### 3.1.6. Klasifikacija Crohnove bolesti

U današnje vrijeme se za fenotipsku klasifikaciju CB koristi Montrealska klasifikacija. Sastoji se od 3 temeljna kriterija, a to su : dob u kojoj se dijagnosticirala bolest, lokalizacija bolesti i predominantni fenotip .

Montrealskom klasifikacijom ocjenjuje se proširenost bolesti. Kod lokalizirane bolesti upalom je zahvaćeno manje od 30 cm crijeva, a kod ekstenzivne je upaljeno više od 100 cm (9).

Dob kod dijagnoze	A1 ispod 16 godina
	A2 između 17 i 40 godina
	A3 iznad 40 godina
Lokalizacija	L1 ileum
	L2 kolon
	L3 ileum i kolon
	L4 samo gornji GI trakt
Predominantni fenotip	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući
	B2 strikturirajući
	B3 penetrirajući
	p perianalna bolest

**Tablica 3.1.6.1.** Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti, Izvor: <http://hrcak.srce.hr/file/164320>

### 3.1.7. Ocjena aktivnosti bolesti

U kliničkoj praksi najčešće se koristi The Crohn's disease activity indeks (CDAI). Sastoji se od ukupno osam varijabli prema čijem se zbroju aktivnosti bolesti klasificira u tri stadija:

- blaga bolest, ukoliko je CDAI 150-200
- umjereno teška bolest, CDAI 220-450
- teška bolest, CDAI > 450 (9)

	Faktor težine
Broj tekućih ili mekanih stolica svaki dan tijekom 7 dana	x 2
Bol u trbuhu (graduirano 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 - <i>Erythema nodosum</i> , <i>Pyoderma gangrenosum</i> , <i>Aphthous stomatitis</i> - analna fisura, fistula ili perirektalni apsces - druge crijevne fistule - febrilitet (groznica) preko 100 stupnjeva F <sub>r</sub> 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

**Tablica 3.1.7.1.** Ocjena aktivnosti Crohnove bolesti, Izvor: <http://hrcak.srce.hr/file/164320>



### 3.1.8. Dijagnoza

U današnje vrijeme još uvijek ne postoji patognomonično dijagnostičko testiranje koje bi potvrdilo bolest. Dijagnosticira se na osnovu kliničke prezentacije, laboratorijskih, mikrobioloških, endoskopskih i radioloških pretraga.

- Laboratorijske pretrage služe kao parametar za postavljanje sumnje na bolest te za procjenu aktivnosti upale. U aktivnoj bolesti mogu se naći povišene vrijednosti leukocita i trombocita te anemija. Povišena je i sedimentacija, CRP i fibrinogen.
- Pregled stolice važno je učiniti kako bi isključili mikrobiološke uzročnike upale u probavnom sustavu
- endoskopske pretrage kontraindicirane su u akutnoj fazi bolesti. Potrebno je pregledati cijelu probavnu cijev (kolonoskopija, ezofagogastroduodenoskopija i u nekim slučajevima endoskopija kapsulom). Patognomoničan znak su diskontinuirane, preskačuće lezije.
- Radiološke pretrage primjenjuju se za procjenu proširenosti bolesti i otkrivanje komplikacija. Nativnom snimkom abdomena mogu se isključiti ileus, perforacija ili toksični megakolon. Irigografija se koristi za otkrivanje striktura i karcinoma ili vizualizaciju kolona u slučaju kada to endoskopski nije moguće. (4)

### 3.1.9. Terapija

Cilj terapije Crohnove bolesti je ublažiti aktivnu upalu u probavnoj cijevi i izvan nje, očuvati funkciju crijeva, postići mukozno cijeljenje, nadoknaditi nutritivni deficit, smanjiti mogućnosti komplikacija te održati optimalnu kvalitetu života oboljelih. Liječenje može biti medikamentno i kirurško, a usmjereno je na ublažavanje aktivne bolesti i postizanje te održavanje stanja remisije u pacijenata (10).

Prilikom određivanja terapije, važno je uzeti u obzir indeks aktivnosti bolesti (CDAI), proširenost bolesti, tip bolesti, prethodni tijek i dotadašnje komplikacije. Kod blage i umjerene bolesti, najčešća skupina lijekova koja se primjenjuje su aminosalicilati. Kortikosteroidi su u prošlosti bili primarni lijekovi za postizanje remisije, odnosno smirivanje aktivne upale u probavnoj cijevi, međutim danas se primjenjuju uz naglašen oprez. Azatioprin i metotreksat lijekovi su iz skupine imunosupresivnih lijekova koji također pogoduju smanjivanju upale i posljedičnom cijeljenju sluznice. Danas se u terapiji CB sve više primjenjuje biološka terapija, odnosno lijekovi s aktivnim supstancama izvedeni iz živih organizama. Značenje biološke terapije je u tome što se njome postiže ciljano djelovanje na upalne stanice i molekule koje imaju ulogu u patogenezi CB. U Republici Hrvatskoj se za liječenje CB koriste infliksimab, vedolizumab, adalimumab i ustekinumab. Infliksimab i adalimumab koriste se u terapiji odraslih i djece između šest i sedamnaest godina, s teškim oblikom bolesti koji ne reagira na kortikosteroidnu terapiju i imunomodulacijsko liječenje. Vedolizumab i ustekinumab koriste se u liječenju odraslih s umjereno teškim do teškim oblikom CB (11).

## **3.2. ULCEROZNI KOLITIS**

Ulcerozni kolitis upalna je bolest crijeva karakterizirana kroničnim tijekom s periodima egzacerbacija i remisija. Upalne promjene su, za razliku od Crohnove bolesti, ograničene samo na područje debelog crijeva (iako se također može prezentirati i ekstraintestinalnim manifestacijama).

### **3.2.1. Epidemiologija**

Prevalencija ulceroznog kolitisa viša je u razvijenim zemljama, a globalno iznosi otprilike 0,6 do 24,5 oboljelih na 100.000 stanovnika na godinu. Najveću stopu incidencije imaju zemlje zapadne Europe, Kanada i Sjedinjene Američke države. Bolest najčešće pogađa dobnu skupinu između 30-40 godina i nešto je češća u muškaraca nego u žena. U oboljelih često se može naći pozitivna obiteljska anamneza na upalne bolesti crijeva. (12)

### **3.2.2. Patologija**

Upalne promjene kod ulceroznog kolitisa mogu varirati u opsegu i intenzitetu. Tako može biti zahvaćen samo terminalni dio debelog crijeva, kada govorimo o distalnom proktitisu ili upala može zahvatiti cijeli kolon i širiti se na završni dio tankog crijeva. Makroskopske značajke bolesti su:

- promjene na sluznici: u prvom redu hiperemija i opsežne ulceracije koje zahvaćaju mukozu i submukozu, s nalazom krvi u crijevnom lumenu
- inflamatorni polipi, kao rezultat kronične upale sluznice
- atrofija sluznice

- toksični megakolon, komplikacija kod koje dolazi do progresivne dilatacije i potencijalne gangrene crijeva

Mikroskopske značajke koje upućuju na ulcerozni kolitis su:

- difuzno nakupljanje upalnih stanica u sluznici i podsluznici te nakupljanje neutrofila u epitelu kripti, čime se stvaraju kriptalni apscesi
- znakovi displazije različitog stupnja, koja s vremenom može dovesti do neoplastične pretvorbe stanica
- nepravilan izgled, arofija ili skraćenje crijevnih kripti (6)

### **3.2.3. Etiopatogeneza**

Iako je etiologija bolesti i dalje nepoznata, smatra se da se u podlozi nalazi autoimuni proces. Vjeruje se da u genetski predisponiranih osoba određeni okolišni faktori dovode do aktivacije imunskog sustava i manifestne bolesti. U posljednje vrijeme, sve se više značaja pridaje crijevnoj mikrobioti kao važnom čimbeniku za nastanak bolesti (ili zaštiti od iste).

Genetski faktor igra važnu ulogu u nastanku bolesti, što potvrđuje i pojavnost bolesti u određenim obiteljima. Istraživanja su do danas identificirala oko 260 gena suspektnih za nastanak ulceroznog kolitisa. Značajno je da se više od 70% suspektnih gena dovodi u vezu sa drugim autoimunim bolestima, prije svega Crohnovom bolesti, ali i psorijazom te ankilozantnim spondilitisom. Također je identificirana i povezanost UC sa HLA-regijom na kratkom kraku kromosoma 6. U posljednje vrijeme, sve se više pažnje pridaje mutaciji na genu ADCY7, s obzirom da se u kliničkim ispitivanjima pokazalo kako navedena mutacija udvostručuje rizik za nastanak

ulceroznog kolitisa. Radi se o genu za kodiranje enzima DCY7, koji sudjeluje u pretvorbi ATP-a u drugi glasnik cAMP.

Okolišni faktori su, uz genetske, također važni faktori u nastanku bolesti, o čemu govori porast stope incidencije ulceroznog kolitisa u razvijenim zemljama. Zapadnjački način života sa sobom nosi veće zagađenje zraka i vode, ubrzan tempo života, stres, specifičnu prehranu, dostupnost antibiotika i drugih lijekova te bolju higijenu, a za navedene faktore se smatra kako kumulativnim djelovanjem imaju ulogu u patogenezi bolesti (13)

Posljednjih nekoliko godina, sve je više prisutna teorija o važnosti crijevne mikrobiote u patogenezi upalnih bolesti crijeva. Smatra se da nastanku bolesti doprinose narušena raznolikost i funkcionalnost crijevne mikrobiote, bilo pod utjecajem patogena ili zbog neispravne imunoregulacije domaćina (14).

### **3.2.4. Klinička slika**

Simptomatologija ulceroznog kolitisa je raznolika, a ponajprije ovisi o intenzitetu upale crijevne sluznice i proširenosti bolesti. Pacijenti se primarno prezentiraju sa krvavim proljevima, u kojima se mogu naći primjese sluzi i gnoja ili neformiranim stolicama praćenim bolovima u truhu i nadutošću, koji traju dulje od 6 tjedana. Stolice su praćene bolnim grčevima, odnosno tenezmima, a u nekim slučajevima mogu se javiti i opći simptomi kao što su umor, loše opće stanje te subfebrilne temperature. Ekstraintestinalne manifestacije su česte i smatra se da postoji korelacija između pojave ovih simptoma i intenziteta upale crijevne stijenke. Najčešće se javljaju na mišićno-koštanom sustavu (periferni artritis, ankilozantni spondilitis), hematološkom sustavu

(anemija), hepatobilijarnom sustavu (autoimuni hepatitis, primarni sklerozirajući kolangitis) i koži (erythema nodosum, stomatitis i oralne ulceracije) (5).

### 3.2.5. Procjena proširenosti bolesti

Montrealskom se klasifikacijom UC može definirati kao proktitis, lijevostrani i prošireni kolitis.

Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	UC zahvaća samo rektum
E2	Lijevostrani kolitis	UC proširen na kolon distalnije od lijenalne fleksure
E3	Prošireni (ekstenzivni) kolitis	UC proširen i proksimalnije od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis

**Tablica 4.2.5.1** Procjena proširenosti bolesti u UC, Izvor: <http://hrcak.srce.hr/file/164320>

### 3.2.6. Procjena aktivnosti bolesti

S obzirom na aktivnost, bolest može biti u remisiji ili se prezentirati kao blaga, umjerena i teška bolest. Za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti bolesti koristi se Mayo kliničko-endoskopski indeks. (9)

Mayo indeks	0	1	2	3
Broj stolica	Normalan	1-2/dan > normalnog	3-4/dan > normalnog	5/dan >normalnog
Krv u stolici	Nema	Tragovi	Povremeno	Uglavnom
Sluznica crijeva	Normalan nalaz	Blaga vulnerabilnost	Srednje izražena vulnerabilnost	Spontano krvarenje
Procjena općeg stanja	Normalno	Blago poremećeno	Srednje poremećeno	Teško poremećeno

**Tablica 3.2.6.1.** Procjena aktivnosti bolesti u UC koristeći Mayo indeks, Izvor: <http://hrcak.srce.hr/file/164320>

### 3.2.7. Dijagnoza

Kao i u slučaju Crohnove bolesti, ne postoji patognomonični dijagnostički test koji bi potvrdio dijagnozu ulceroznog kolitisa. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugim bolesti i stanja te uz pomoć laboratorijskih, endoskopskih, patohistoloških i radioloških pretraga. Pri postavljanju inicijalne dijagnoze, potrebno je isključiti infektivne uzročnike koji bi izazivali kliničku sliku suspektu za ulcerozni kolitis.

- laboratorijske pretrage: upalni parametri u krvi (CRP, SE, fibrinogen, trombociti) i stolici (kalprotektin)
- endoskopske pretrage: nakon smirivanja akutne faze bolesti, endoskopski se evaluira čitava probavna cijev kako bi se utvrdio stupanj proširenosti bolesti. Endoskopski se u ranijim fazama bolesti vidi hiperemija i edem sluznice te gubitak vaskularnog crteža, a kasnije opsežna krvarenja, ulceracije, polipe i strikture. Upalni proces se širi kontinuirano od

rektuma prema oralno. Granica između upaljenog dijela i sluznice koja nije zahvaćena bolešću, najčešće je oštra, a upalne promjene na sluznici tipično su jače izražene prema oralnoj strani

- radiološke pretrage: nativna snimka abdomena važna je u akutnoj fazi bolesti i koristi se kako bi se identificirale komplikacije bolesti, primjerice ileus, toksični megakolon ili perforacija crijeva. Magnetskom rezonancom kolonografija koja je, osim za otkrivanje komplikacija, važna i za procjenu proširenosti bolesti kada endoskopski nije moguće vizualizirati čitavi kolon (npr. zbog striktura) te za odnos sa okolnim strukturama i težinu upale (15).

### **3.2.8. Liječenje**

Cilj terapije je postići remisiju i mukozno cijeljenje, očuvati funkciju crijeva te korigirati nutritivni status. Liječenje može biti medikamentno i kirurško. Izbor terapije ovisi o proširenosti stupnju aktivnosti bolesti. U liječenju blagog do umjerenog distalnog kolitisa, primjenjuju se topički aminosalicilati. Inicijalno se u slučaju proktitisa daje supozitorij mesalazina (500 mg dva puta na dan), dok se distalni kolitis liječi klizmama mesalazina (u dozi do 4g dnevno). Terapijska mogućnost su i topički kortikosteriodi, no manje su učinkoviti te se stoga propisuju samo onim bolesnicima koji ne podnose aminosalicilate. Terapija se obično provodi u periodu od 4 do 12 tjedana, kada u najvećem broju slučajeva dolazi do prestanka simptoma. Kao terapija održavanja nastavljaju se koristiti topički aminosalicilati, no njihovu dozu je s vremenom potrebno smanjivati. (15)



U slučajevima ekstenzivnije bolesti, primjenjuju se oralni aminosalicilati, primarno sulfasalazin u dozi od 4 do 6 g na dan ili mesalazin od 2,0 do 4,8 g dnevno. Aminosalicilati se mogu kombinirati s oralnim kortikosteroidima, iako njihova dugotrajna primjena nije preporučljiva i potreban je oprez. Pacijente s teškim kolitisom potrebno je hospitalizirati i liječiti ih steroidima (hidrokortizon u dozi do 400mg dnevno ili metilprednizolon 60 mg/dan). Značajan napredak u liječenju UC ostvarila je primjena biološke terapije, primarno zbog usporavanja prirodnog tijeka bolesti i postizanja mukoznog cijeljenja. U Republici Hrvatskoj se od bioloških lijekova za liječenje UC koriste infliksimab, adalimumab, golimumab, vedolizumab i tofacitinib. Prva tri lijeka indicirana su u terapiji umjereno teškog i teškog oblika UC, uz uvjet da pacijenti nisu adekvatno odgovorili na kortikosteroidno liječenje te primjenu azatioprina. Vedolizumab i tofacitinib primjenjuju se u liječenju odraslih pacijenata sa umjerenom do teškom kliničkom slikom, bez odgovora na konvencionalnu terapiju. Infliksimab se koristi u liječenju fulminantnih oblika UC. Indikacije za kirurško liječenje oboljelih od ulceroznog kolitisa mogu biti hitne, urgentne i elektivne. Hitne indikacije povezane su s mogućim komplikacijama same bolesti, u prvom redu s masovnim krvarenjem, toksičnim megakolonom, perforacijom crijeva ili fulminantnim kolitisom. Urgentno se operiraju bolesnici s dijagnozom karcinoma debelog crijeva, kod teške bolesti koja ne reagira na medikamentozno liječenje, hemolitičke anemije ili gangrenozne piodermije. Elektivne operacije provode se kako bi poboljšale kvalitetu života onih pacijenata koji ne reagiraju zadovoljavajuće na terapiju. (5)

## **4. AUTOIMUNE BOLESTI JETRE POVEZANE S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA**

Bolesti hepatobilijarnog sustava vrlo su česta ekstraintestinalna manifestacija upalnih bolesti crijeva, koja se javlja kako u Crohnovoj bolesti, tako i u ulceroznom kolitisu, PSC, AIH i sindrom preklapanja primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i autoimunog hepatitisa javljaju se u oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Njihova etiologija je nepoznata, no smatra se da je primarno povezana s patofiziološkim slijedom promjena izazvanih upalom u probavnom sustavu. (16)

### **4.1. PRIMARNI SKLEROZIRAJUĆI KOLANGITIS**

PSC kolestatska je bolest jetre nepoznate etiologije. Obilježena je progresivnom upalom i fibrozom intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova, što progresijom bolesti dovodi do ciroze jetre. (5)

#### **4.1.1. Epidemiologija**

PSC pripada skupini rijetkih bolesti, čija je epidemiologija u općoj populaciji još uvijek nepoznata. Procjenjuje se da je incidencija ove bolesti otprilike 1 na 100 000 u godini dana. Češće zahvaća muškarce nego žene (oko 70% oboljelih su muškarci). Prosječna dob javljanja je oko 40 godina, iako se može pojaviti i u pedijatrijskoj populaciji. Specifično je da se u velikom broju slučajeva javlja udružena s upalnim bolestima crijeva, češće s ulceroznim kolitisom (70-90% pacijenata oboljelih od PSC-a boluju i od ulceroznog kolitisa) (17).

#### **4.1.2 Etiopatogeneza**

Uzrok PSC-a je i dalje nepoznat. Vjeruje se da je bolest multifaktorijalne etiologije, nastala djelovanjem određenih okolišnih čimbenika u genetski predisponiranih osoba. U prilog genetske predispozicije govori pojavnost bolesti u određenim obiteljima te povećana ekspresija gena HLA-B8, HLA-DR3 i HLADRw52a. U oboljelih također postoje abnormalnosti celularne i humoralne imunosti. Kod velikog broja bolesnika povišene su razine IgM i IgG protutijela, antinukleatnih protutijela (ANA) i perinuklearnih antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (p-ANCA). Abnormalnosti staničnog imunskog odgovora prezentiraju se u obliku povišenja broja CD4 pozitivnih limfocita T i smanjenja broja CD8 limfocita T te povišenja broja limfocita B (18).

#### **4.1.3. Klinička slika**

Između 20-40% bolesnika je pri inicijalnoj dijagnozi asimptomatski i bolest se otkrije slučajno, najčešće nalazom povišenih jetrenih probi (ALP i GGT) prilikom rutinskih biokemijskih pretraga krvi. Ipak, veći broj pacijenata pri postavljanju dijagnoze već ima simptome (45-75%). Najčešće se prezentiraju općim simptomima, poput umora, opće slabosti i u manjem broju slučajeva, subfebrilnih temperatura. Fizikalni status bolesnika u početku je najčešće uredan. Napredovanjem bolesti javljaju se specifični simptomi i znakovi: pruritus, ikterus i bol ispod desnog rebrenog luka. U terminalnom stadiju bolesti razvija se ciroza jetre sa specifičnim komplikacijama kao što su portalna hipertenzija, varikoziteti jednjaka, ascites, hepatalna encefalopatija i sl. U fizikalnom statusu mogu se primjetiti hepatomegalija, splenomegalija, periferni edemi i kožne hiperpigmentacije i eskorijacije (18).

#### **4.1.4 Komplikacije**

Komplikacije bolesti posljedica su kolestaze, upale te napredovanja bolesti jetre. Kao posljedica kolestaze, dolazi do nagomilavanja žučnih kiselina u krvi te pojave pruritusa. Zbog nemogućnosti razgradnje masti javlja se steatoreja, udružena s deficitom vitamina topljivih u mastima (vitamini A, E, D i K). Jedna od čestih komplikacija su i metaboličke bolesti kostiju, u prvom redu osteoporoza. PSC predstavlja rizik za razvoj malignoma u hepatobilijarnom sustavu. Najčešći je kolangiokarcinom, koji se javlja u do 30% bolesnika te predstavlja faktor značajnog mortaliteta (19).

#### **4.1.5. Interakcija primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i upalnih bolesti crijeva**

Primarni sklerozirajući kolangitis najčešći je hepatobilijarni poremećaj povezan s upalnim bolestima crijeva. Otprilike 70% pacijenata koji boluju od PSC-a imaju upalnu bolest crijeva, najčešće ulcerozni kolitis. S druge strane, između 1.4-7.5% oboljelih od ulceroznog kolitisa, razviti će PSC. Istraživanja su pokazala korelaciju između proširenosti i aktivnosti ulceroznog kolitisa i pojave primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. PSC se češće dijagnosticira u bolesnika koji imaju ekstenzivniji ulcerozni kolitis (pankolitis), ali niži stupanj aktivnosti bolesti.

##### **4.1.5.1. Etiopatogeneza**

Iako je etiologija same bolesti i dalje nepoznata, smatra se da veliku ulogu igra genetska predispozicija. Otkriveno je nekoliko gena za koje se smatra da imaju zajedničku ulogu u nastanku PSC-a i ulceroznog kolitisa: HLADRB1\*0301 (DR3), HLA-B8 and HLADRB3\*0101 (DRw52a) (20).

Iako postoji sumnja na patogenetsku povezanost, PSC i ulcerozni kolitis u pravilu se javljaju u različito vrijeme. Paradoksnno, PSC se može dijagnosticirati više godina nakon proktokolektomije. Simptomi ulceroznog kolitisa se u rijetkim slučajevima javljaju godinama nakon dijagnoze PSC-a, a zabilježeni su slučajevi kada se UC javio nakon transplantacije jetre pacijenta oboljelog od PSC-a. Postoji više teorija koje povezuju PSC i ulcerozni kolitis.

- Infektivna teorija

Infektivna teorija počiva na hipotezi da je epitel crijeva u oboljelih od ulceroznog kolitisa porozan te tako propušta endotoksine i druge produkte crijevnih bakterija, koji putem portalnog krvotoka dolaze do jetre. U prilog teoriji ide činjenica da jetra dobiva 75% krvne opskrbe preko splanhične cirkulacije. Pokusi na miševima su pokazali da produkti određenih gram-negativnih i anaerobnih bakterija mogu invadirati enterohepatičnu cirkulaciju i izazvati hepatalne promjene koje podsjećaju na PSC (21). Međutim, ova teorija ne objašnjava činjenicu da se PSC ne javlja uvijek uz ulcerozni kolitis niti korelira s težinom bolesti te da proktokolektomija nema učinka na kliničko poboljšanje PSC-a.

- Autoantitijela

Perinuklearna citoplazmatska antitijela (pANCA) nalaz su u bolesnika oboljelih od PSC-a i upalnih bolesti crijeva. Istraživanja su pokazala da su predominantni subtipovi pANCA u oboljelih od PSC-a IgG1 i IgG3, dok je u oboljelih od UC-a nalaz pANCA subtip igG1, za kojeg znanstvenici vjeruju da bi mogao biti patogenetska poveznica između ove dvije bolesti (21).

- Aktivirani limfociti

Druga moguća teorija bazira se na hipotezi da kroz porozni epitel crijeva prolaze aktivirani limfociti, ulaze u portalnu cirkulaciju te uzrokuju upalu u hepatobilijarnom sustavu. Ova teorija podržana je činjenicom da se PSC može pojaviti u pacijenata podvrgnutih nakon totalne kolektomije u oboljelih od UC te da težina jetrene bolesti ne korelira sa stupnjem upale u crijevu (21).

- Uloga crijevne mikrobiote

Nedavna istraživanja pokazala su porast broja bakterija iz roda *Escherichia*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus* i *Megaspera* u oboljelih od PSC-a i upalnih bolesti crijeva. Dokazano je da kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva postoji disbioza u crijevnoj mikrobioti, koja bi mogla biti povezana s disregulacijom mukozne imunosti i propuštanjem limfocita specifičnih za crijevo u portalnu cirkulaciju (22). S druge strane, istraživanja su pokazala da bi navedena crijevna disbioza mogla dovesti do interakcije s žučnim kiselinama gdje se stvaraju nusprodukti koji bi mogli imati potencijalni proinflamatorni učinak. (21)

#### **4.1.5.2. Fenotipske karakteristike**

Otpriblike 80% oboljelih od primarnog sklerozirajućeg kolitisa u podlozi imaju ulcerozni kolitis. Karakteristično za ovaj tip UC je blaga do umjerena aktivnost bolesti, ali i ekstenzivnija bolest (u više od 60% oboljelih dijagnosticiran je pankolitis). Patohistološki, upala je aktivnija u proksimalnom kolonu, dok je u distalnom stupanj upalne aktivnosti znatno niži. Istraživanja su

pokazala da u oboljelih od UC i PSC-a postoji znatno viši rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma, u odnosu na pacijente koji boluju od UC-a (22).

Prevalencija Crohnove bolesti sa PSC-om znatno je niža i iznosi otprilike 10%. Fenotipske karakteristike CB slične su kao i UC u oboljelih od PSC-a. Upalna aktivnost je blaga do umjerena, a više od 55% oboljelih prezentira se izoliranim kolitisom. Također, smatra se da takvi pacijenti imaju povećan rizik za nastanak maligniteta probavne cijevi, u odnosu na oboljele od CB.

Fenotipske karakteristike PSC-a ne razlikuju se znatno u oboljelih od PSC-a i upalnih bolesti crijeva, u odnosu na pacijente oboljele isključivo od PSC-a. Međutim, dokazano je da interakcije između ovih bolesti utječu na prezentacije bolesti i time na generalnu prognozu i mortalitet. Istraživanja su pokazala da kolektomija u ranom stadiju bolesti oboljelih od PSC-UC-a ima pozitivan učinak na aktivnost bolesti te smanjuje rizik od ciroze jetre i potrebe za transplantacijom (23).

#### **4.1.6. Dijagnoza**

Dijagnoza primarnog sklerozirajućeg kolangitisa postavlja se na temelju kliničke slike te laboratorijskih, radioloških i patohistoloških parametara. Sumnja na bolest postavlja se na temelju kliničke slike ili slučajnim patološkim nalazom jetrenih enzima. U više od 95% bolesnika vidljivo je povišenje ALP-a 3-10 puta iznad gornje granice. Vrijednosti aminotransferaza također mogu biti povišene, dok vrijednosti bilirubina variraju. U uznapredovalim stadijima bolesti dolazi do povišenja broja trombocita, INR-a te serumskog bilirubina. U prošlosti je zlatni standard za dijagnozu primarnog sklerozirajućeg kolangitisa bila endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP). Danas se zbog mogućih komplikacija, invazivnosti i izlaganja zračenju više ne koristi u dijagnostičke svrhe, već primarno u terapijske (za postavljanje stenta,

uzimanje bioptata i sl.). Magnetska rezonancija kolangiopankreatografija (MRCP) je neinvazivna metoda kojom se pacijenti ne izlažu nepotrebnom zračenju te zbog navedenih karakteristika ima prednost pred ERCP-om. Patognomoničan je nalaz multifokalnih naizmjeničnih striktura i dilatacija unutar žučnih vodova i izvan njih (izgled krunice). Biopsija jetre radi se oboljelima od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa kako bi se procijenio stupanj progresije bolesti i isključile prilježne bolesti jetre, osobito pri sumnji na sindrom preklapanja PSC-a i autoimunog hepatitisa, za diferencijaciju PSC-a malih žučnih vodova te pri sumnji na kolangitis posredovanim imunoglobulinima IgG4. (24)

	A	B
Tipični primarni sklerozirajući kolangitis <i>(typical primary sclerosing cholangitis)</i>	Multifokalne intra- i/ili ekstrahepatičke strikture <i>(multifocal intrahepatic and/or extrahepatic stricturing)</i>	Koncentrična duktalna fibroza tipična, iako rijetka, histološki nalaz često nespecifičan <i>(concentric ductal fibrosis classic but uncommon, histology often nonspecific)</i>
Primarni sklerozirajući kolangitis malih žučnih vodova <i>(small duct primary sclerosing cholangitis)</i>	Normalan kolangiogram <i>(normal cholangiogram)</i>	Isto kao tipični <i>(same as typical)</i>
Sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa <i>(overlap syndrome-autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis)</i>	Isto kao tipični <i>(same as typical)</i>	Limfoplazmacitički infiltrat, „piecemeal“ nekroza <i>(lymphoplasmacytic infiltrate, „piecemeal“ necrosis)</i>
Kolangitis posredovan imunoglobulinima igg4 <i>(IgG4-associated cholangitis)</i>	Slično tipičnom uz : moguće zahvaćanje intrapankreatičnih vodova, strikture mogu nastajati i nestajati, te odgovarati na kortikosteroidnu terapiju <i>(similar to classic: may have intrapancreatic involvement, strictures may be fleeting And responsive to corticosteroids)</i>	Žučni vod ima limfoplazmacitički infiltrat s > 10 IgG4- pozitivnih stanica na maksimalnom povećanju <i>(bile duct has lymphoplasmacytic infiltrate with &gt; 10 IgG4-positive cells per high-power field)</i>

**Tablica. 4.1.6.1.** Dijagnostika i liječenje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/197943>



#### 4.1.7. Terapija

Do danas nije dokazano da postoji odgovarajuća medikamentna terapija koja bi utjecala na progresiju bolesti. Stoga je liječenje usmjereno na simptomatsku terapiju i liječenje komplikacija.

U kliničkim istraživanjima je nekoliko skupina lijekova za koje se vjeruje da bi mogli doprinijeti usporavanju progresije bolesti i poboljšanju kliničke slike pacijenata, a to su: imunosupresivi, steroidi i kelatori.

U terapiji primarnog sklerozirajućeg kolitisa najčešće proučavani lijek je ursodeoksikolna kiselina (UDCA). Njezinom primjenom dolazi do poboljšanja jetrenih nalaza, no nema učinka na histološki nalaz bolesti. Istraživanja su pokazala da primjena ovog lijeka nema učinka na ukupnu prognozu bolesti, poboljšanje kliničke slike, odgodu transplantacije jetre i ukupno preživljenje. Liječenje imunosupresivnom terapijom provodi se samo u okviru kliničkih pokusa te nije dokazano djelovanje imunosupresiva na razinu fibroze i stadij bolesti. Imunosupresivno liječenje standardna je terapija kod pacijenata koji istovremeno boluju od PSC-a i autoimunog hepatitisa. Terapija kortikosteroidima također je u fazi istraživanja. Za sada se ne preporučuje budući da kortikosteroidi nemaju učinak na usporavanje progresije bolesti već samo na kratkotrajno sniženje jetrenih nalaza, a istovremeno izazivaju brojne nuspojave, u prvom redu gubitak koštane mase i razvoj osteoporoze u bolesnika svih dobnih skupina.

ERCP danas je terapijska opcija i koristi se za liječenje komplikacija (proširivanje striktura i odstranjivanje žučnih kamenaca). Za sada je jedina terapijska opcija koja ima učinak na tijek bolesti i izlječenje transplantacija jetre. Provodi se u stadiju dekompenzirane ciroze (prema MELD stadiju), kod ponavljajućih upala žučnih vodova, u slučaju pruritusa koji ne reagira na terapiju i u slučaju sumnje na kolangiokarcinom. U oko 20% transplantiranih bolesnika dolazi do povrata

bolesti u vremenskom periodu unutar 5 godina te je kod njih potrebna ponovna transplantacija (25).

## **4.2. AUTOIMUNI HEPATITIS**

Autoimuni hepatitis je autoimuna bolest jetre nepoznate etiologije, kroničnog tijeka, obilježena čestim recidiviranjem. Klinički je obilježavaju cirkulirajuća antitijela i hipergamaglobulinemija, zajedno s povišenim aminotransferazama (minimalno 1,5 puta iznad gornje granice) a histološki periportalna infiltracija mononuklearima i plazma stanicama (26)

### **4.2.1. Epidemiologija**

Autoimuni hepatitis pripada skupini rijetkih bolesti, s incidencijom od 1,9 na 100 000 stanovnika godišnje na području Zapadne Europe. Češće oboljevaju žene nego muškarci (oko 70% oboljelih su žene). Najčešće se javlja prije 40. godine života. U oko 40% slučajeva pronađena je povezanost ove bolesti s drugim autoimunskim bolestima, najčešće štitnjače. U 3-15% slučajeva javlja se zajedno s drugim autoimunim bolestima jetre, u prvom redu primarnim bilijarnim kolangitisom, a nešto rjeđe primarnim sklerozirajućim kolangitisom.. Prevalencija autoimunog hepatitisa među oboljelima od upalnih bolesti crijeva, relativno je niska. Predominantno zahvaća pedijatrijsku populaciju, s incidencijom do 0.77% (16)

### **4.2.2. Patogeneza**

Iako je etiologija bolesti nepoznata, smatra se da se u podlozi nalazi autoimuni proces. U genetski predisponiranih osoba, dolazi do pokretanja humoralne autoimunosti (autoreaktivni limfociti T i B) što dovodi do oštećenja hepatocita i manifestne bolesti. Smatra se da su HLA geni primarna genetska predispozicija za obolijevanje od ove bolesti; vjeruje se kako je HLA-DR3 gen glavni faktor predispozicije u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama. Od okolišnih čimbenika odgovornih za pojavu manifestne bolesti, smatraju se u prvom redu virusi (osobito HCV infekcija i CMV) te lijekovi. Usklađenim djelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika, dolazi do patogenetskog mehanizma specifičnog za autoimuni hepatitis (27).

### **4.2.3. Klinička slika**

Manji broj bolesnika (15-20%) je pri inicijalnoj dijagnozi potpuno bez simptoma i bolest se otkriva slučajnim nalazom povišenih aminotransferaza u krvnoj slici. Druga krajnost su pacijenti koji se inicijalno prezentiraju akutnim zatajenjem jetre. S druge strane, dio bolesnika se prezentira akutnim zatajenjem jetre te se kliničkom obradom takvih pacijenata ustvrdi autoimuni hepatitis kao uzrok tog stanja.

U većine pacijenata bolest započinje prodromalnim simptomima. Dominiraju progresivni umor, opća slabost, smanjenje apetita i gubitak na tjelesnoj težini, bolnost u području ispod desnog rebrenog luka, mučnina, a rjeđe žutica i subfebrilne temperature. Progresijom bolesti dolazi do ciroze jetre, pri čemu se javljaju tipični simptomi i znakovi: periferni edemi, ascites, ikterus, teleangiektazije, hepatosplenomegalija i encefalopatija (5)

#### **4.2.4. Dijagnostički postupak**

Prilikom dijagnosticiranja ove bolesti potrebno je uzeti u obzir biokemijsku analizu, antitijela i patohistološki nalaz biopsije jetre. Sumnju na autoimuni hepatitis u laboratorijskim nalazima budi tzv. hepatocelularni profil jetrenih enzima, odnosno signifikantno povišene vrijednosti serumskih aminotranferaza i bilirubina. Od seroloških markera, za dijagnozu su važni ANA, SMA, ALKM-1 ili ALC-1. Patohistološki nalaz potrebno je učiniti kada god ne postoje kontraindikacije za biopsiju jetre. Iako nije patognomoničan, karakteristične promjene su portalna i periportalna upala s infiltratima limfocita i plazma-stanica (16).

#### **4.2.5. Terapija**

Indukcija remisije postiže se primjenom kortikosteroida (najčešće prednizolon). Mogu se primjenjivati i u kombinaciji s azatioprinom. Najčešće se započinje s primjenom prednizolona u dozi 60 mg dnevno. Kako bi se izbjegle nuspojave steroida, prednizolon u dozi od 30 mg dnevno se može kombinirati s azatioprinom od 50 mg/dan. Nakon normalizacije vrijednosti aminotranferaza, preporuča se liječenje isključivo azatioprinom. Preporuča se nastavak liječenja najmanje dvije godine nakon postizanja remisije. U pacijenata koji ne postignu remisiju i razviju cirozu jetre, indicirana je transplantacija (16).

### **4.3. SINDROM PREKLAPANJA PSC/AIH**

„Overlap“ sindrom ili sindrom preklapanja primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i autoimunog hepatitisa označava pacijente koji imaju dominantnu sliku AIH uz prisustvo kolestatskih obilježja nalik primarnom sklerozirajućem kolangitisu. Dijagnosticira se u otprilike 1.4-17% oboljelih od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. . Među oboljelima od autoimunog hepatitisa, prevalencija „overlap“ sindroma ovisi o postojanju upalne bolesti crijeva (44% oboljelih od upalne bolesti crijeva dijagnosticira se AIH-PSC, dok je među pacijentima koji nemaju ovaj komorbiditet incidencija oko 8%). Nadalje, ovaj sindrom mnogo je češći u pedijatrijskoj populaciji. Otprilike 50% djece oboljele od AIH ima biokemijska, histološka ili kolangiografska obilježja koja bi odgovarala primarnom sklerozirajućem kolangitisu (28).

U bolesnika nalazimo kombinaciju hepatocelularnog i kolestatskog profila patoloških jetrenih enzima. Bolest je većinom rezistentna na kortikosteroidnu terapiju te se liječi ursodeoksikolnom kiselinom (5).

## **5. NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE (NAFLD)**

NAFLD karakterizirana je steatozom parenhima jetre koji se javlja u odsutnosti konzumacije značajnih količina alkohola (29). Iako je NAFLD usko vezana uz metabolički sindrom, jedna je od najčešćih kroničnih jetrenih bolesti povezanih s upalnim bolestima crijeva. Incidencija NAFLD u oboljelih od UC ili CB u stalnom porastu u usporedbi s općom populacijom, iako oboljele od upalnih bolesti crijeva generalno karakterizira niži BMI i odsutnost metaboličkih faktora rizika. Patogenetski mehanizmi nastanka NAFLD u oboljelih od upalnih bolesti crijeva još uvijek nisu poznati. Smatra se da su neki od mogućih uzroka upalna aktivnost i trajanje bolesti te terapija steroidima, imunosupresivima i biološkim lijekovima (30). Progresija NAFLD-a može dovesti do nealkoholnog steatohepatitisa i posljedično, ciroze jetre, a novija istraživanja pokazala su i usku povezanost između dijagnoze NAFLD-a i hepatocelularnog karcinoma. Stoga je bolest važno prepoznati i krenuti s terapijom na vrijeme. S obzirom na porast incidencije ove bolesti među oboljelima od upalnih bolesti crijeva, istraživanja sugeriraju potrebu za skriningom ovih bolesnika. (31)

## **6. KOLELITIJAZA**

Pacijenti sa Crohnovom bolesti imaju dvostruko veći rizik za nastanak žučnih kamenaca u usporedbi s općom populacijom, dok ulcerozni kolitis nije povezan s povećanim rizikom. Terminalni ileum, primarno mjesto na kojem se resorbiraju žučne kiseline, je kod CB često zahvaćen upalom ili kirurški odstranjen, što rezultira kolelitijazom. Također, malapsorpcija žučnih

kiselina interferira s enterohepatičnom cirkulacijom te je opisan smanjen motilitet žučnog mjehura (32).

## **7. LIJEKOVIMA IZAZVANA HEPATOTOKSIČNOST**

Otpribliže 30% pacijenata koji se liječe od upalnih bolesti crijeva prezentira se abnormalnostima u jetrenim biokemijskim testovima. Potencijalno hepatotoksični lijekovi korišteni u terapiji UC ili CB su:

- Aminosalicilati (mesalazin): hepatotoksičnost je vrlo rijetka nuspojava, iako se za vrijeme uzimanja terapije mogu naći promijenjeni jetreni biokemijski nalazi, najčešće bez kliničkog značaja
- Metotreksat: ima anti-proliferativno i imunosupresivno djelovanje. Hepatotoksičnost je dozno-ovisna te mogu izazvati visoki stupanj fibroze i cirozu jetre
- Anti-TNF $\alpha$  (Infliximab and adalimumab)
- Tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin): metaboliziraju se u jetri, mogu izazvati akutnu hepatotoksičnost i portalnu hipertenziju (32)

## 8. RASPRAVA

Upalne bolesti crijeva kronične su bolesti nepoznate etiologije koje se prezentiraju širokim spektrom različitih simptoma i znakova te brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama. Hepatobilijarni sustav često je sijelo ekstraintestinalnih prezentacija ovih bolesti. Kronična jetrena bolest pri tome može biti autoimune etiologije, izazvana oštećenjem jetre uporabom lijekova, a mogu se razviti i kolelitijaza te NAFLD. PSC, autoimuni hepatitis i sindrom preklapanja primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i autoimunog hepatitisa autoimune su bolesti jetre koje se najčešće dijagnosticiraju u oboljelih od upalnih bolesti crijeva. PSC kolestatska je bolest jetre, nepoznate etiologije, obilježena kroničnom upalom i fibrozom žučnih vodova. Oko 70% oboljelih od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, u podlozi imaju i upalnu bolest crijeva, češće ulcerozni kolitis. Istraživanja su pokazala etiopatogenetsku povezanost između PSC-a i upalnih bolesti crijeva, no točan mehanizam nastanka i interakcije ovih bolesti za sada još nije poznat. Bolest je progresivnog tijeka te u konačnici dovodi do ciroze jetre. Budući da etiopatogeneza ove bolesti još nije do kraja razjašnjena, ne postoji terapija koja bi usporila progresiju bolesti. Za sada je jedino djelotvorno liječenje transplantacija jetre. Autoimuni hepatitis klinički obilježavaju cirkulirajuća antitijela i hipergamaglobulinemija, te povišene aminotferaza (minimalno 1,5 puta iznad gornje granice) .a histološki periportalna infiltracija mononuklearima i plazma stanicama. Klinička slika bolesti može biti nespecifična, gdje dominiraju opće loše stanje, umor, gubitak teka, mučnina i bol pod desnim rebrenim lukom ili se oboljeli mogu već inicijalno prezentirati simptomima jetrenog zatajenja. Kao i kod PSC-a djelotvorne terapije još uvijek nema te bolest u konačnici dovodi do ciroze jetre. NAFLD česta je manifestacija CB i UC, koja također dovodi do visokog stupnja fibroze i ciroze jetre. Kolelitijaza je 2x češća u oboljelih od CB u odnosu na opću



populaciju. Lijekovi koji se koriste u terapiji upalnih bolesti crijeva potencijalno su hepatotoksični te mogu izazvati različit stupanj oštećenja jetre.

## 9. ZAKLJUČAK

Hepatobilijarni sustav često je sjelo ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva. Kronične jetrene bolesti mogu biti autoimune etiologije ili uzrokovane hepatotoksičnim djelovanjem terapije za upalne bolesti crijeva, a nesteroidna masna alkoholna bolest jetre jedna je od najčešćih hepatobilijarnih manifestacija CB i UC. Također, takvi pacijenti češće razviju kolelitijazu u odnosu na opću populaciju.

S obzirom na visoku stopu incidencije hepatobilijarnih manifestacija u oboljelih od upalnih bolesti crijeva, vrlo je važno obratiti pažnju na jetrene nalaze takvih bolesnika. Rana dijagnoza i pravovremeno liječenje u većini slučajeva mogu znatno usporiti progresiju bolesti, imati pozitivan utjecaj na kvalitetu života i smanjiti stopu mortaliteta u ovih bolesnika.

## SAŽETAK

Upalne bolesti crijeva skupina su upalnih bolesti gastrointestinalnog sustava, karakterizirana kroničnim tijekom s brojnim egzacerbacijama i remisijama. Posljednjih godina došlo je do porasta incidencije ovih bolesti u razvijenom svijetu te su postale značajan javnozdravstveni problem. Prezentiraju se širokim spektrom simptoma i znakova te brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama, često na hepatobilijarnom sustavu. Kronična jetrena bolest može biti autoimune etiologije, izazvana uporabom lijekova, NAFLD i kolelitijaza. U skupinu autoimunih bolesti jetre spadaju dvije najznačajnije jetrene bolesti: primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis te sindrom preklapanja („overlap sindrom“) autoimunog hepatitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Najčešće se javljaju uz ulcerozni kolitis, a u manjem broju slučajeva njihovoj dijagnozi prethodi dijagnoza Crohnove bolesti. Iako njihova etiologija u povezanosti s upalnim bolestima crijeva još nije do kraja razjašnjena, postoje brojne teorije o etiopatogenezi ovih bolesti. Ovu skupinu bolesti karakterizira progresivan tijek. Budući da je etiopatogeneza još uvijek nerazjašnjena, ne postoji terapija koja bi usporila tijek bolesti i poboljšala prognozu, već je usmjerena na simptomatsku terapiju i liječenje komplikacija. NAFLD jedna je od najčešćih jetrenih manifestacija upalnih bolesti crijeva, koja također može dovesti do visokog stupnja fibroze i ciroze jetre. Lijekovi koji se koriste u terapiji upalnih bolesti crijeva potencijalno su hepatotoksični te mogu izazvati različit stupanj oštećenja jetre.

**Ključne riječi:** upalne bolesti crijeva, autoimune bolesti jetre, primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis, NAFLD

## SUMMARY

IBD are a group of inflammatory diseases of the gastrointestinal system, characterized by a chronic course with numerous exacerbations and remissions. In the last decade, there has been an increase in the incidence of these diseases in the developed world and they have become a significant public health problem. They are presented with a wide range of symptoms and signs and numerous extraintestinal manifestations, often on the hepatobiliary system. Chronic liver disease can be of autoimmune etiology, caused by the use of drugs, NAFLD, and cholelithiasis. The group of autoimmune liver diseases includes the two most significant liver diseases: PSC, autoimmune hepatitis and overlap syndrome of AIH/PSC. They most often occur with ulcerative colitis, and in a small number of cases, their diagnosis is preceded by a diagnosis of Crohn's disease. Although their etiology in relation to inflammatory bowel disease has not yet been fully elucidated, there are numerous theories about the etiopathogenesis of these diseases. This group of diseases is characterized by a progressive course. Since the etiopathogenesis is still unclear, there is no therapy that would slow the course of the disease and improve the prognosis, but it is focused on symptomatic therapy and treatment of complications. NAFLD is one of the most common liver manifestations of IBD, which can also lead to liver fibrosis and cirrhosis. Drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease are potentially hepatotoxic and can cause varying degrees of liver damage.

**Key words:** inflammatory bowel disease, autoimmune liver disease, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, NAFLD

## LITERATURA

1. Harrison's principles of internal medicine (1998). New York :McGraw- Hill, Health Professions Division
2. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019 Dec 1;2019:7247238. doi: 10.1155/2019/7247238. PMID: 31886308; PMCID: PMC6914932.
3. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7327-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7327. PMID: 24259964; PMCID: PMC3831215.
4. Vucelić, B. i Čuković-Čavka, S. (2006). Upalne bolesti crijeva. *Medicus, 15* (1\_Gastroenterologija), 53-62. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/18859>
5. B. Vrhovac i sur.: Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2003
6. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008
7. Grubelić Ravić, K. (2020). *Povezanost polimorfizama gena za serotoniniski transportni sustav s fenotipom Crohnove bolesti* (Disertacija). Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:362612>
8. Kolaček, S. i Hojsak, I. (2017). Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) u djece – novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju. *Paediatrica Croatica, 61* (1), 10-24. <https://doi.org/10.13112/PC.2017.2>

9. KATIČIĆ, M. (2013). INDEKSI AKTIVNOSTI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA. *Acta medica Croatica*, 67 (2), 93-109. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/111460>
10. Vragović, J. (2016). *Upalne bolesti crijeva* (Završni rad). Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:051158>
11. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, Efrati C, Franceschilli M, Guida AM, Ingallinella S, Montagnese F, Sensi B, Siragusa L, Sica GS. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020 Nov 7;15(1):23. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5. PMID: 33160400; PMCID: PMC7648997.
12. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27914657; PMCID: PMC6487890
13. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020 Apr 24;9:F1000 Faculty Rev-294. doi: 10.12688/f1000research.20805.1. PMID: 32399194; PMCID: PMC7194476
14. Panek, Marina Sastav crijevne mikrobiote i čimbenici upale u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, 2018., doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Zagreb
15. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Aug 17;117(33-34):564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564. PMID: 33148393; PMCID: PMC8171548.

16. Božić Ozretić, D., Žaja, I. i Perković, N. (2020). Autoimune bolesti jetre. *Medicus*, 29 (1 Hepatologija danas), 73-79. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/232203>
17. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018 May;14(5):293-304. PMID: 29991937; PMCID: PMC6034608
18. Brkić, I. (2015). *Primarni sklerozirajući kolangitis* (Diplomski rad). Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:967787v>
19. Vlahović, V. (2019). *Kolestatske bolesti jetre i njihove komplikacije* (Diplomski rad). Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:338353>
20. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res*. 2018 Apr;11(2):83-94. doi: 10.14740/gr990w. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29707074; PMCID: PMC5916631.
21. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(D1):17-29. doi: 10.5009/gnl16510. PMID: 28376583; PMCID: PMC5753680.
22. . Fousekis FS, Theopistos VI, Mitselos IV, Skannelos A, Kavvadias A, Katsanos KH, Christodoulou DK. Specific Features of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Med Res*. 2019 Feb;11(2):81-88. doi: 10.14740/jocmr3680. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30700999; PMCID: PMC6340671.

23. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 14;21(6):1956-71. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1956. PMID: 25684965; PMCID: PMC4323476.
24. Mehmedović, A., Nikolić, M., Zekanović, D., Turčinov, J. i Ljubičić, N. (2018). Dijagnostika i liječenje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. *Medica Jadertina*, 48 (1-2), 43-48. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/197943>
25. Brkić, I. (2015). *Primarni sklerozirajući kolangitis* (Diplomski rad). Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:967787>
26. Hršić, I., Hršić, I. i Ostojić, R. (2006). Autoimune bolesti jetre. *Medicus*, 15 (1\_Gastroenterologija), 131-136. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/18838>
27. . Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res.* 2019 Nov 25;2019:9437043. doi: 10.1155/2019/9437043. PMID: 31886312; PMCID: PMC6899271.
28. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, Bonder A. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 May 13;9(5):1449. doi: 10.3390/jcm9051449. PMID: 32414025; PMCID: PMC7291241.
29. . Bukmir, L., Smokrović, H., Diminić-Lisica, I., Ljubotina, A. i Popović, B. (2015). Nealkoholna masna bolest jetre. *Acta medica Croatica*, 69 (4), 305-310. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/154159>
30. . Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, Del Buono M, Schepis F, Lei B, De Maria N, Villa E. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in



patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis.* 2018 Jan 24;9(2):87. doi: 10.1038/s41419-017-0124-2. PMID: 29367619; PMCID: PMC5833704.

31. Magrì S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, Tumbarello F, Lai M, Melis A, Casula L, Fantini MC, Usai P. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol.* 2019 Oct 7;25(37):5676-5686. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5676. PMID: 31602167; PMCID: PMC6785525.

32. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7327-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7327. PMID: 24259964; PMCID: PMC3831215.

## **ŽIVOTOPIS**

Iva Maja Cvetko rođena je 11.5.1996. u Sisku. Pohađala je opću gimnaziju i osnovnu i srednju glazbenu školu Fran Lhotka u Sisku. U akademskoj godini 2014./2015. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. U sklopu fakulteta sudjeluje u brojnim akcijama i volontiranjima. U akademskoj godini 2020./2021. volontira u Kliničkom bolničkom centru Rijeka na COVID odjelu, gdje je pomagala u skrbi pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Aktivno se služi engleskim i njemačkim, a pasivno talijanskim jezikom.