Povezanost kliničkih, laboratorijskih i termografskih nalaza u bolesnika s ulceroznim kolitisom

Božin, Tonći

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:581730

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tonći Božin

Povezanost kliničkih, laboratorijskih i termografskih nalaza u bolesnika s ulceroznim kolitisom

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tonći Božin

Povezanost kliničkih, laboratorijskih i termografskih nalaza u bolesnika s ulceroznim kolitisom

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

ClinicalTrials. gov identifikator: NCT02149043

Disertacija je izrađena u Odjelu za upalne bolesti crijeva i kliničku prehranu Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničke bolnice Dubrava.

Disertacija je prikazana i praćena tijekom trogodišnjeg programa „Fit for the Future in Gastroenterology“ u organizaciji Europske asocijacije za gastroenterologiju, endoskopiju i prehranu (EAGEN) u periodu od 2015. do 2017. godine.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Marko Banić

Svoje najiskrenije zahvale izražavam svom mentoru, profesoru Marku Baniću koji mi je svojim iskustvom i savjetima omogućio uspješnu izradu ove disertacije. Također, iskreno zahvaljujem Prim. dr.sc. Svetlani Antonini (Termomed j.d.o.o., Zagreb), potom Sari Antonini, mag.psych, mag. soc. (Aurora Theta, Zagreb), Prof.dr.sc. Darku Kolariću (institut Ruđer Bošković, Zagreb) te dr.sc. Marku Lucijaniću, dr.med. (Klinička bolnica Dubrava) bez čijeg tehničkog i ljudskog angažmana ovaj rad ne bi bio moguć.

Disertaciju posvećujem svojoj supruzi Ani i dvojici sinova, Luki i Niki koji su mi nesebičnom potporom i razumijevanjem u trenutcima odsutnosti olakšali izradu ovog rada.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA I OZNAKA I

1 UVOD 1

1.1 UPALNE BOLESTI CRIJEVA 1

1.2 ULCEROZNI KOLITIS 1

1.2.1 EPIDEMIOLOGIJA, PATOGENEZA I JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ 2

1.2.2 DIJAGNOZA ULCEROZNOG KOLITISA 6

1.2.3 LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA 22

1.3 TERMOGRAFIJA U BIOMEDICINI 24

1.3.1 POVIJEST TERMOGRAFIJE 24

1.3.2 FIZIKALNE I FIZIOLOŠKE OSNOVE TERMOGRAFIJE 29

1.3.3 PRIMJENA TERMOGRAFIJE U BIOMEDICINI 32

2 HIPOTEZA 36

3 CILJEVI RADA 37

3.1 OPĆI CILJ 37

3.2 SPECIFIČNI CILJEVI 37

4 MATERIJALI I METODE 38

4.1 ISPITANICI 38

4.2 PROTOKOL ISTRAŽIVANJA 38

4.3 METODE 39

4.3.1 PROCJENA AKTIVNOSTI BOLESTI 40

4.3.2 STATISTIČKE METODE....46

5 REZULTATI....47

5.1 KLINIČKI I TERMOGRAFSKI PARAMETRI KOD UKLJUČIVANJA U STUDIJU....47

5.1.1 KOMPARACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA IZMEĐU BOLESNIKA I KONTROLNE SKUPINE TE ODNOS PREMA INDEKSU TJELESNE MASE 50

5.1.2 KORELACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA T1 S KLINIČKIM, LABORATORIJSKIM I ENDOSKOPSKIM MARKERIMA AKTIVNOSTI BOLESTI 56

5.2 KLINIČKI I TERMOGRAFSKI PARAMETRI NAKON LIJEČENJA....61

5.2.1 KOMPARACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA U KONTROLNOM INTERVALU 64

5.2.2 KORELACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA T2 S KLINIČKIM, LABORATORIJSKIM I ENDOSKOPSKIM MARKERIMA AKTIVNOSTI BOLESTI 66

5.3 DIJAGNOSTIČKA PRECIZNOST TERMOGRAFSKIH PARAMETARA 68

6 RASPRAVA 73

7 ZAKLJUČCI 84

8 SAŽETAK....85

9 SUMMARY 86

10 LITERATURA....87

11 ŽIVOTOPIS 112

POPIS KRATICA I OZNAKA

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, engl.)

ASCA – protutijela na saccharomyces cerevisiae (anti-saccharomyces cerevisiae antibodies, engl.)

CD – Crohnova bolest (Crohn's disease, engl.)

CMV – citomegalovirus

CRC – kolorektalni karcinom (colorectal carcinoma, engl.)

CRP – C-reaktivni protein

DAI – indeks aktivnosti bolesti (disease Activity Indeks, engl.)

E1 – ulcerozni kolitis ekstenzije proktitis

E2 – ulcerozni kolitis ekstenzije ljevostrani kolitis

E3 – ulcerozni kolitis ekstenzije ekstenzivni kolitis

ELISA – imunoenzimska metoda (enzime linked immunosorbent assay, engl.)

FC – fekalni kalprotektin

FDA – Food and Drug Administration, engl.

hsCRP – high-sensitive CRP, engl.

IBD – upalne bolesti crijeva (inflammatory bowel disease, engl.)

IBDU – neklasificirana upalna bolest crijeva (inflammatory bowel disease unclassified, engl.)

ILC – urođene limfoidne stanice (innate lymphoid cells, eng.)

IQR – interkvartilni raspon (interquartile range, engl.)

IR – infracrveno (infrared, engl.)

ITM – indeks tjelesne mase

GWAS – asocijacijske studije s obuhvaćanjem cijelog genoma (Genome – Wide Associated Studies, engl.)

LC – inkapsulirani tekući kristali kolesterola (encapsuled liquid cholesterol crystals, engl.)

MAYO ESS – Mayo endoskopski indeks (Mayo endoscopic subscore, engl.)

MMP – matriks metaloproteinaza

MR – magnetna rezonanca

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija (multislice computed tomography, engl.)

NO – dušikov oksid

NSAR – nesteroidni protuupalni antireumatici

UC – ulcerozni kolitis (Ulcerative colitis, engl.)

PRR – receptor za prepoznavanje uzoraka (pattern recognition receptor, engl.)

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (Primary sclerosing colangitis, engl.)

ROI – područje interesa (region of interest, engl.)

SAD – Sjedinjene Američke Države

SARS – severe acute respiratory syndrome, engl.

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora (System Inflammatory Response Syndrome, engl.)

S-MES – sum of Mayo endoscopic scores, engl.

STRIDE – Selecting Target sin Inflammatory Bowel Disease, engl.

T1 – termogram kod uključivanja u studiju

T2 – termogram nakon 6 mjeseci terapije

Th – T – pomoćnički limfociti (T helper cells, engl.)

TLR – Toll-like receptor

TNF – čimbenik tumorske nekroze (tumor necrosis factor, engl.)

Treg – T-regulatorni limfociti (T regulatory cells, engl.)

Tsred – prosječna temperatura

UCCIS – Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity, engl.

UCEIS – Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, engl.

1 UVOD

1.1 UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva (IBD, engl. inflammatory bowel disease) podrazumijevaju dva glavna entiteta, Crohnovu bolest (CD, engl. Crohn's disease) i ulcerozni kolitis (UC, engl. ulcerative colitis). Riječ je o kroničnim bolestima probavnog sustava koje karakterizira relapsno-remitirajući tijek i bimodalna pojavnost (1). Etiologija ovih bolesti nije u cijelosti razjašnjena, a incidencija im je u porastu (2-5). Znatno narušavaju kvalitetu života bolesnika, a predstavljaju i opterećenje za društvo u cjelini obzirom da bolesnici često imaju sniženi radni kapacitet posljedično depresiji i anksioznosti koje proživljavaju, čak i u fazama remisije bolesti (6-8).

Kod nekih bolesnika ne može se sa sigurnošću diferencirati dva glavna entiteta IBD-a pa se tada govori o neklasificiranoj upalnoj bolesti crijeva (IBDU, engl. inflammatory bowel disease unclassified) (9).

1.2 ULCEROZNI KOLITIS

Prvi opis ulceroznog kolitisa datira iz 1859. godine kada je dr. Samuel Wilks opisao slučaj „idiopatskog kolitisa“, različitog od tada učestale dizenterije (10). Danas znamo da je UC zasebna forma IBD-a limitirana na sluznicu debelog crijeva. Rezultat je interakcije genetičkih, okolišnih te imunoloških čimbenika, a javlja se najčešće u razvijenim dijelovima svijeta. Bolest često prate ekstraintestinalne manifestacije kao i povećan rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma (11).

1.2.1 EPIDEMIOLOGIJA, PATOGENEZA I JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ

Pojavnost UC-a znatno varira ovisno o geografskoj lokaciji i pripadnosti etničkoj skupini. Većina epidemioloških podataka s kojima raspolažemo dolazi iz studija provedenih u Sjevernoj Americi i sjevernoj Europi. Najveća incidencija bilježi se u sjevernoj Europi, Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjevernoj Americi dok su u Aziji, Japanu i Južnoj Americi stope niže (1). Aktualni podatci govore da je bolešću pogođeno oko 1.4 milijuna ljudi u Europi i 800000 u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) s tendencijom porasta incidencije bolesti (1, 12). U SAD-u se incidencija kreće od 7.6 do 19.5 slučajeva na 100000 stanovnika, a prevalencija od 170 do 249 slučajeva na 100000 stanovnika (1). U Europi incidencija varira od 1.7 do 13.6 slučajeva na 100000 stanovnika, a prevalencija od 43 do 294 slučaja na 100000 stanovnika, uz opasku da su stope više na sjeveru nego na jugu kontinenta (1, 13). Hrvatska spada u europske zemlje s nižim stopama incidencije i prevalencije UC-a (14, 15).

Kao glavni čimbenik porasta incidencije ove bolesti smatra se industrijalizacija manje razvijenih dijelova svijeta.

Podatci također govore da postoje znatne razlike u incidenciji bolesti između različitih etničkih skupina pa tako židovska populacija ima najviše stope (16).

Ulcerozni kolitis ima bimodalnu pojavnost te se najviše bolesnika otkrije između 30. i 40. godine te između 70. i 80. godine života (1). Bolest se jednako često javlja u muškaraca i žena.

Etiologija bolesti i dalje nije u cijelosti razjašnjena. Prevladavajuće mišljenje glasi da se radi o multifaktorijalnoj bolesti u kojoj u genetički podložnih osoba dolazi do neprimjerenog upalnog odgovora na prisutnost luminalnih mikroorganizama što

rezultira kroničnom upalom odnosno, u podlozi bolesti je slom tolerancije na vlastitu crijevnu mikrobiotu (17).

Genska podloga UC-a je kompleksna i uključuje više različitih gena. Važnost genetske predispozicije u patogenezi bolesti dokazuje činjenica da je pozitivna obiteljska anamneza najvažniji čimbenik rizika za razvoj bolesti. Otprilike 10 do 20% bolesnika ima barem jednog oboljelog člana uže obitelji (18). Studije su pokazale da 6 do 16% monozigotnih blizanaca konkordantno ima UC dok je to slučaj u manje od 5% dizigotnih blizanaca (19-21). Obiteljska povezanost je posebno izražena u osoba židovskog podrijetla (22).

U patogenezu same bolesti uključeni su mnogi geni. Pojavom velikih asocijacijskih studija s obuhvaćanjem cijelog genoma (GWAS; engl. Genome – Wide Association Studies) do sada je identificirano preko 200 lokusa koji su povezani s povećanim rizikom od razvoja IBD-a od kojih je 23 specifično za UC (23). Od navedenih 200 lokusa preko 100 je također povezano s razvojem drugih autoimunih i imunološki posredovanih bolesti, primjerice psorijazom i ankilozantnim spondilitisom, ali i primarnim imunodeficijencijama i infekcijama mikobakterijama (23). Kao rezultat ovih genetskih varijacija dolazi do disregulacije urođene i stečene imunosti koja uz epigenetske promjene nastale djelovanjem okoliša te doprinosi neprimjerenoj imunološkoj reakciji na luminalne čimbenike i razvoj bolesti.

Činjenica da se IBD javljaju u segmentima probavne cijevi koji sadrže najviše koncentracije bakterija govori o važnosti crijevne mikrobiote u patogenezi IBD-a. Dokaz tezi o bakterijskom utjecaju na pojavnost UC-a jest i spoznaja da antibiotici širokog spektra smiruju upalu sluznice crijeva (24). Mikrobiota pridonosi stanju kronične upale kod UC-a na nekoliko načina. Studije pokazuju da oboljeli od UC-a imaju poremećen luminalni bakterijski sastav te se smatra da disbioza podržava razvoj

kronične upale (25, 26). S druge strane, crijevna mikrobiota je važna u normalnom sazrijevanju zdravog imunološkog sustava (27) i na eksperimentalnim životinjskim modelima pokazano je kako kolonizacija crijeva sprječava indukciju kolitisa (28). Osim bakterija, i gljivice (fungi) se dovode u vezu s nastankom UC-a. Pokazano je da bolesnici s polimorfizmima gena za Dectin-1, odnosno receptora kojim stanice urođene imunosti prepoznaju gljivične antigene imaju težu formu UC-a (29). Interakcija domaćina i mikrobiote vrlo je kompleksna. Važeća hipoteza glasi da je riječ o međudjelovanju pretjeranog imunološkog odgovora na normalnu mikrobiotu i poremećaju u sastavu mikrobiote (disbiozi) s posljedičnim patološkim odgovorom normalnog imunosnog sustava (30).

Osim crijevne mikrobiote, čimbenici okoliša također doprinose razvoju bolesti. Pušenje je privuklo najviše pozornosti. U više studija pokazano je da je UC češći među nepušačima (31). Štoviše, radi se o učinku ovisnom o dozi. Pušenje također utječe na tijek i težinu same bolesti (32). Rizik razvoja UC-a osobito je visok za bivše pušače prve dvije godine nakon prestanka pušenja (33). S druge strane, nije utvrđena jasna veza između pasivnog pušenja i UC-a (34).

Rezultati objavljenih istraživanja govore da apendektomija prije 20. godine života ima protektivan učinak na kasniji razvoj UC-a putem, za sada, nepoznatog mehanizma djelovanja (35, 36). Protektivni učinak također pokazuje i terapija statinima (37). Okolišni čimbenici istraživani u kontekstu UC-a poput prehrane, upotrebe konzervansa, oralnih kontraceptiva, zubne paste ili dojenja nisu nedvojbeno dovedeni u vezu s razvojem UC-a.

Osim genetske predispozicije te mikrobioma i okolišnih čimbenika, važnu ulogu u razvoju bolesti igraju i sastavnice urođenog imunološkog sustava, primjerice poremećenog sastava i debljine sloja mucina koji oblaže luminalnu stranu stjenke

crijeva, promjene u funkciji enterocita (vrćaste stanice, apsorpcijske stanice, enteroendokrine stanice, Panethove stanice) te makrofaga, neutrofila, dendritičkih stanica, NK stanica, eozinofila, bazofila te urođenih limfoidnih stanica (ILC, eng. innate lymphoid cells) koje nastanjuju laminu propriju sluznice. Uvriježeno je mišljenje da stečeni imunitet ima ključnu ulogu u patogenezi IBD-a. Istraživanja na mišjim modelima kojima nedostaju sastavnice stečenog imunološkog sustava su pokazale da takvi miševi uz stimulaciju, primjerice anti-CD40 protutijelom, mogu razviti kliničku sliku ulceroznog kolitisa (38). Dokazano je da su upravo ILC odgovorne za takav odgovor (39). Genetički polimorfizmi koji pogoduju razvoju UC-a zabilježeni su praktički za svaku od sastavnica urođenog imunološkog sustava. Primjerice, mutacija Muc2 gena koja dovodi do smanjene produkcije mucina, potom mutacije u genima koji kodiraju toll-like receptore (TLR) koji služe u prepoznavanju patogena, kao i defekti u integritetu intestinalne sluznice koja postaje propusnija za luminalne antigene (17, 40, 41).

Osim poremećaja na razini urođene imunosti, smatra se da ključnu ulogu ima stanična imunost i to osobito pomoćnički T-limfociti (engl. T helper cells - Th) koji luče proupalne citokine i regulatorni T-limfociti (engl. T regulatory cells - Treg) koji su neučinkoviti u kontroli imunološkog odgovora (42). Obzirom na citokinski profil koji luče, pomoćnički T-limfociti se dijele na Th1, Th2 i Th17 limfocite (43). Smatra se da je Th1 odgovor specifičan za CD, a Th2 odgovor za UC (44). No, istraživanja su pokazala da je to pojednostavljen pogled te se dva imunološka odgovora preklapaju (42). U novije vrijeme, sve više zanimanja pobuđuje i Th17 profil $CD4^+$ Th i Treg čija se poremećena funkcija također dovodi u vezu s nastankom upalne bolesti crijeva (45).

U vezi s humoralnom imunošću identificirano je nekoliko autoantitijela koji križno reagiraju s epitopima enterocita, no smatra se da je riječ o epifenomenu (46).

Ulcerozni kolitis kao kompleksna bolest predstavlja veliko breme za bolesnika, no ukupni mortalitet u ovoj skupini bolesnika se ne razlikuje od opće populacije (47). Nešto viši mortalitet zabilježen je u bolesnika s teškim oblikom bolesti i/ili fulminantnim tijekom i septičkim komplikacijama, a povezan je s perioperativnim mortalitetom u onih koji zahtijevaju kirurško liječenje (47).

1.2.2 DIJAGNOZA ULCEROZNOG KOLITISA

Dijagnoza UC-a se postavlja na temelju kliničke slike i prezentacije bolesnika, laboratorijskih nalaza, uključivši serumske i fekalne biljege aktivnosti bolesti, endoskopskog izgleda sluznice kolona te histoloških značajki crijevne upale.

Klinička slika bolesti prvenstveno ovisi o ekstenziji crijevne upale (48). Ekstenziju bolesti obilježava zahvaćenost sluznice rektuma uz kontinuirano zahvaćen različito dugačak odsječak kolona. Bolesnici sa zahvaćanjem samo rektuma (ekstenzija E1) obično imaju lokalne simptome poput tenezama, nagona za defekacijom te krvarenja, a bolesnici s ekstenzivnijom bolesti (ljevostrana bolest – E2 i ekstenzivni kolitis – E3) imaju više krvavih proljeva praćenih bolovima, gubitak na tjelesnoj težini, anemiju. Kod prve prezentacije bolesti oko polovica bolesnika ima zahvaćen samo rektosigmoidni dio kolona, trećina ima bolest proksimalnije od sigme dok se u oko 20% bolesnika bilježi pankolitis (49).

Dob prve prezentacije bolesti (A1: <16 god.; A2: 17-40 god. A3: >40 god.) također igra važnu ulogu u biološkom tijeku bolesti i mlađi bolesnici imaju nepovoljniji klinički tijek bolesti (50).

Više od 50% pacijenata se prezentira blagom bolesti, a 6-19% inicijalno se prezentira umjerenom do teškom bolesti (51). Prirodni tijek bolesti je u 80% bolesnika relapsno-remitirajući (1). Nakon godinu dana od prve prezentacije 50% bolesnika je u remisiji

(1). Dvadeset i pet godina nakon postavljanja dijagnoze 90% bolesnika i dalje ima relapsno-remitirajući tijek bolesti, iako se s vremenom aktivnost bolesti smanjuje (1, 52). Rizik od kolektomije najveći je u prvoj godini od postavljanja dijagnoze, a kumulativni rizik kroz 25 godina je 20-30% (1).

S UC-om su relativno često povezane i ekstraintestinalne manifestacije bolesti, a javljaju se u 31% bolesnika (1). Neke manifestacije prate aktivnost upalne bolesti dok se druge javljaju neovisno o aktivnosti bolesti. Najčešće ekstraintestinalne manifestacije su anemija, artropatije i osteoporoza (53).

U 4-5% bolesnika javlja se i PSC. Zanimljivo je da 70-80% bolesnika koji imaju PSC također imaju i UC (54). Upalna bolest crijeva koja se javlja zajedno s PSC-om razlikuje se po činjenici da je aktivnost bolesti izraženija u desnom kolonu te udružena s povišenim rizikom od razvoja CRC-a (53, 55).

U histološkoj slici kronične upale koja perzistira u sluznici kolona kod aktivne bolesti se bilježi edem lamine proprije, kongestija kapilara, akutni upalni infiltrat te kriptitis uz stvaranje kriptapscesa. Za razliku od CD-a gdje je upala transmuralna, upala kod UC-a limitirana je na sluznicu kolona. Unatoč specifičnosti za UC, histološka slika bolesti ne korelira s kliničkom aktivnosti bolesti i tegobama pacijenta. Sluznica kolona makroskopski izgleda hiperemično, granulirano, a s progresijom bolesti dolazi do hemoragije i razvoja ulceracija koje mogu s težom upalom progredirati do lamine proprije. Regeneracija epitela s rekurirajućim egzarcebacijama dovodi do pojave pseudopolipa, a s vremenom sluznica kolona postaje atrofična uz gubitak normalnog fiziološkog reljefa te konačno dovodi do skraćivanja i sužavanja lumena kolona. Važno je istaknuti da promjene epitelnih stanica koje proživljavaju regeneratorne procese predstavljaju dijagnostički izazov za patologe jer se ove promjene mogu zamijeniti s displazijom.

Osim endoskopije u dijagnostici UC-a koriste se druge slikovne metode, primjerice nativni radiogram abdomena i višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT, engl. Multi Slice Computed Tomography), a u manjoj mjeri i ultrazvuk crijeva. Ove metode su korisne u procjeni ekstenzije bolesti i u dijagnozi komplikacija bolesti poput toksičnog megakolona ili pneumoperitoneuma uslijed perforacije te nastanka upalnih kolekcija. Kod postavljanja dijagnoze važno je razlikovati fenotipe IBD-a, prvenstveno CD-a, a važnu ulogu ima i MR (magnetna rezonanca) enterografija kojom se isključuje prisutnost bolesti u tankom crijevu.

1.2.2.1 *BIOMARKERI AKTIVNOSTI BOLESTI*

Nastojanje u kliničkoj praksi je postaviti točnu dijagnozu uz što manju nelagodu za pacijenta i najmanji rizik za nastanak potencijalnih komplikacija tijekom dijagnostičkog postupka. Idealni biomarker za dijagnostiku i praćenje bolesti trebao bi biti jednostavan za korištenje, jeftin te reproducibilan među pacijentima. Morao bi biti u mogućnosti identificirati rizične skupine i biti specifičan za bolest, imati sposobnost detektirati aktivnost bolesti i biti sposoban nadzirati odgovor na terapiju te imati prognostičku vrijednost (56). Do sada nijedan korišteni marker ne posjeduje sve navedene osobine. U skupini laboratorijskih markera za procjenu aktivnosti ulceroznog kolitisa u kliničkoj upotrebi su reaktanti akutne faze upale te serumska protutijela. Pokazano je da serumske koncentracije proupalnih citokina ne koreliraju s kliničkom aktivnosti bolesti (57). Reaktanti akutne faze nisu specifični za UC i njihove koncentracije mogu biti povišene i u drugim upalnim stanjima, izvan crijeva. Rutinski se koriste C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita (SE), broj leukocita i trombocita te koncentracija serumskih albumina (Tablica 1).

Tablica 1 **Glavni serumski biološki markeri u ulceroznom kolitisu.** ANCA (engl. Anti neutrophil cytoplasmic antibodies), ASCA (engl. Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies), Anti-OmpC (protutijela na vanjski membranski porin), Anti-Cbir1 (protutijela za flagelin), Anti-I2 (engl. Pseudomonas flourescens-associated sequence I-2), ALCA, ASMA (antiglikan protutijela). *Modificirano prema Cioffi M, i sur. World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(1):13 (57).

Serumski markeri akutne faze	**Odgovor**
C-reaktivni protein	Povišen
Sedimentacija eritrocita	Povišena
Broj trombocita	Povišen
Broj leukocita	Povišen
Orosomucidna kiselina	Povišena
B2-mikroglobulin	Povišen
Sijalična kiselina	Povišena
Serumski amiloid A	Povišen
Feritin	Povišen
Albumin	Snižen
Transferin	Snižen
C1s, C2, C3, C4, B	Povišeni
Haptoglobin	Povišen
Hemopeksin	Povišen
Ceruloplazmin	Povišen
Alfa-1 antitripsin	Povišen
Alfa-1 antikimotripsin	Povišen
Fibrinogen	Povišen
Protrombin	Povišen
Plazminogen	Povišen
Faktor XII	Snižen
IL-6, IL-1, β-TNF-α, IL-8, IL-10, IFN-β	Povišeni
Serumska protutijela	**Stopa pozitiviteta (UC)**
ANCA	20% – 85%
ASCA	5% – 15%
Anti-OmpC	5% – 11%
Anti-Cbir1	5% – 11%
Anti-I2	2% – 10%
ALCA	5% – 15%
ASMA	18%
Protutijela na sekret gušterače	2% – 6%
p53 protutijela	9.3%

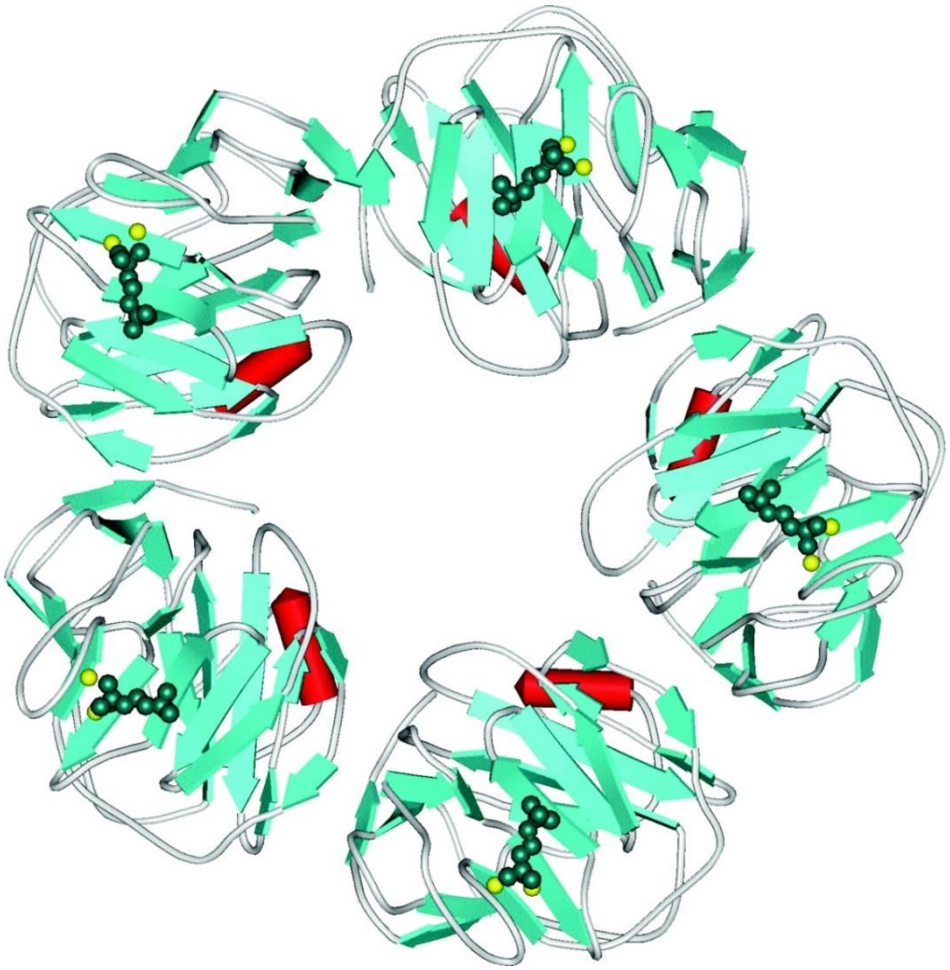
Za razliku od CRP-a, dinamika ubrzanja i normaliziranja SE je puno sporija. Dob također ima znatniji utjecaj na brzinu SE (56). Broj leukocita raste u upali, ali terapija glukokortikoidima (leukocitoza) ili imunomodulatorima (leukopenija) znatno utječe na njihov broj u krvi. Broj trombocita također raste u upali, ali široki raspon normalnih vrijednosti čini ovaj parametar nepouzdanim u procjeni aktivnosti bolesti. Koncentracija albumina je primjer negativnog reaktanta akutne faze jer koncentracije padaju za vrijeme upalnog procesa. Međutim, stanja poput malnutricije i malapsorpcije, česta u bolesnika s UC-om, također mogu imati za posljedicu hipoalbuminemiju i stoga albumini nisu pouzdan pokazatelj stupnja upale. Istraživanja koja su za cilj imala provjeriti dijagnostičku pouzdanost navedenih markera rezultirala su spoznajom da nijedan od ovih parametara nije superiorniji od CRP-a (56).

Uloga serumskih protutijela na epitope mikrobiote u patogenezi bolesti nije u cijelosti razjašnjena. Smatra se da je njihova prisutnost odraz intolerancije na bakterijsku i gljivičnu floru (58). Pojavnost ovih protutijela češća je u Crohnovoj bolesti (57). Jedino antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA, engl. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) pokazuju veću specifičnost za UC (59). Klinički, nešto veća specifičnost ANCA za UC koristi se u bolesnika s IBD-om. Pacijenti koji su ASCA -/pANCA+ imaju 29 puta veću šansu za razvoj UC fenotipa bolesti (57). Važno je napomenuti da je serološki status izgleda stabilan neovisno o aktivnosti bolesti (59, 60), no čini se da ima prediktivnu vrijednost za terapijski odgovor. Studije su pokazale da pANCA+ bolesnici imaju bolji terapijski odgovor na azatioprin te slabiji terapijski odgovor na infliksimab (61, 62).

Ekspresija različitih matriks metaloproteinaza (MMP) u serumu bolesnika s UC-om je također povišena (63).

1.2.2.2 *C-REAKTIVNI PROTEIN*

C-reaktivni protein je filogenetski vrlo star i očuvan protein, prisutan u kralježnjaka i beskralježnjaka, a sudjeluje u sistemskom odgovoru na upalu (64). Spada u skupinu „pentraksina“ i sastoji se od pet identičnih, kovalentno vezanih protomera raspoređenih simetrično oko centralne pore (Slika 1) (64).



Slika 1. **Struktura CRP-a u kompleksu s fosfokolinom.** Preuzeto iz Steven Black i sur. J. Biol. Chem. 2004;279:48487-48490. (64)

C-reaktivni protein spada u skupinu reaktanata akutne faze upale i sintetizira se dominantno u jetri. Podražaji poput infekcije patogenom dovode do aktivacije makrofaga i dendritičkih stanica putem receptora za prepoznavanje uzorka (PRR, engl.

pattern recognition receptor), prvenstveno TLR-a. Navedenim putem aktivirane stanice urođene imunosti sintetiziraju velike količine interleukina (IL)-6, IL-1β te TNF-α, koji u objedinjenom djelovanju inflamasoma potiču hiperprodukciju CRP-a u hepatocitima (65). Osim infekcije, stimulusi poput upale, traume, poroda, opeklina, stresa ili neoplazme također dovode do povećanog stvaranja CRP-a. Odgovor akutne faze osim hiperprodukcije CRP-a, također potiče pojačano stvaranje niza drugih molekula, kao i smanjeno stvaranje molekula poput albumina, a ukupno je odraz reorganizacije genske ekspresije u stanicama jetara u upalnim stanjima (66).

C-reaktivni protein također predstavlja molekulu PRR koja se veže na ligande koji se oslobađaju nakon stanične smrti ili se nalaze na površini patogena. Funkcija CRP-a nije poznata u cijelosti, ali smatra se da zbog sposobnosti vezanja fosfokolina služi eliminaciji bakterijskih produkata i oštećenih stanica te ublažavanju posljedica infekcije i tkivnog oštećenja (64).

Osim fosfokolina koji se nalazi u strukturi staničnog zida brojnih bakterija, CRP veže i ligande poput kromatina, histona, fibronektina, malih ribonukleoproteina i polikationa (67). Vezanjem na ove ligande, CRP aktivira klasični put komplementa interakcijom s C1q-om (68). Također, CRP stimulira fagocitozu i razne druge receptore u upalnoj i imunološkoj kaskadi (64).

Zbog dostupnosti, CRP je često korišten biomarker. Jedan od razloga je i njegovo kratko vrijeme odgovora (6 – 10 sati) te relativno kratak poluvijek u plazmi (18 sati) što ga čini pogodnim za praćenje kliničkog tijeka bolesti u kraćim intervalima. Najčešće korištene kvantitativne metode za određivanje koncentracije CRP-a su imunoturbidimetrija i imunonefelometrija koje imaju donju granicu detektabilnosti pri 2 mg/L. Mnogi proizvođači su modificirali svoje sisteme sa svrhom detektiranja puno

nižih koncentracija CRP-a od 2 mg/L te se ove metode zbirno zovu „high-sensitive“ CRP (hsCRP) (69).

U kontekstu rutinske kliničke uporabe, CRP se s različitom preciznošću koristi za praćenje aktivnosti bolesti, u predikciji prirodnog tijeka bolesti te odgovora na terapiju. Kada se govori o praćenju aktivnosti bolesti valja znati da 15% zdrave populacije uopće nema povišene serumske vrijednosti CRP-a nakon adekvatnog stimulusa (70, 71). U većini objavljenih istraživanja uspoređuju se serumske koncentracije CRP-a s kliničkim bodovnim sustavima ili endoskopskom aktivnošću bolesti (72-76). Povezanost serumskih vrijednosti CRP-a i kliničke te endoskopske aktivnosti Crohnove bolesti dugo je poznata (77-79). Iako postoje dokazi i za korelaciju vrijednosti CRP-a i aktivnosti UC-a, ona je ipak izraženija u bolesnika s CD-om koju obilježava transmuralna upala (65, 72, 77). Recentna metaanaliza (75) o korelaciji CRP-a i endoskopske aktivnosti UC-a pokazala je da je osjetljivost CRP-a slabija u bolesnika s blažim oblikom bolesti i da njegova dijagnostička vrijednost dolazi do izražaja u teškom obliku UC-a (79-84). Prema navedenoj metaanalizi ukupna osjetljivost CRP-a za detekciju endoskopske aktivnosti bolesti iznosila je 49%, a specifičnost 92% (75). Kada se gleda utjecaj ekstenzije bolesti na korelaciju s CRP-om, prema ranije objavljenoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima CRP-a između bolesnika s E2 i E3 ekstenzijom bolesti kao ni između bolesnika s E1 i E2 ekstenzijom bolesti, iako ukupno gledajući, CRP je korelirao s ekstenzijom bolesti, pritom postižući više vrijednosti s većom ekstenzijom bolesti (79). No, u istoj studiji se također pokazalo da je 71% bolesnika imalo uredne vrijednosti CRP-a kod dijagnoze usprkos aktivnoj bolesti (79). Sagledavajući literaturu može se reći da je korelacija CRP-a i mukoznog cijeljenja slaba (85).

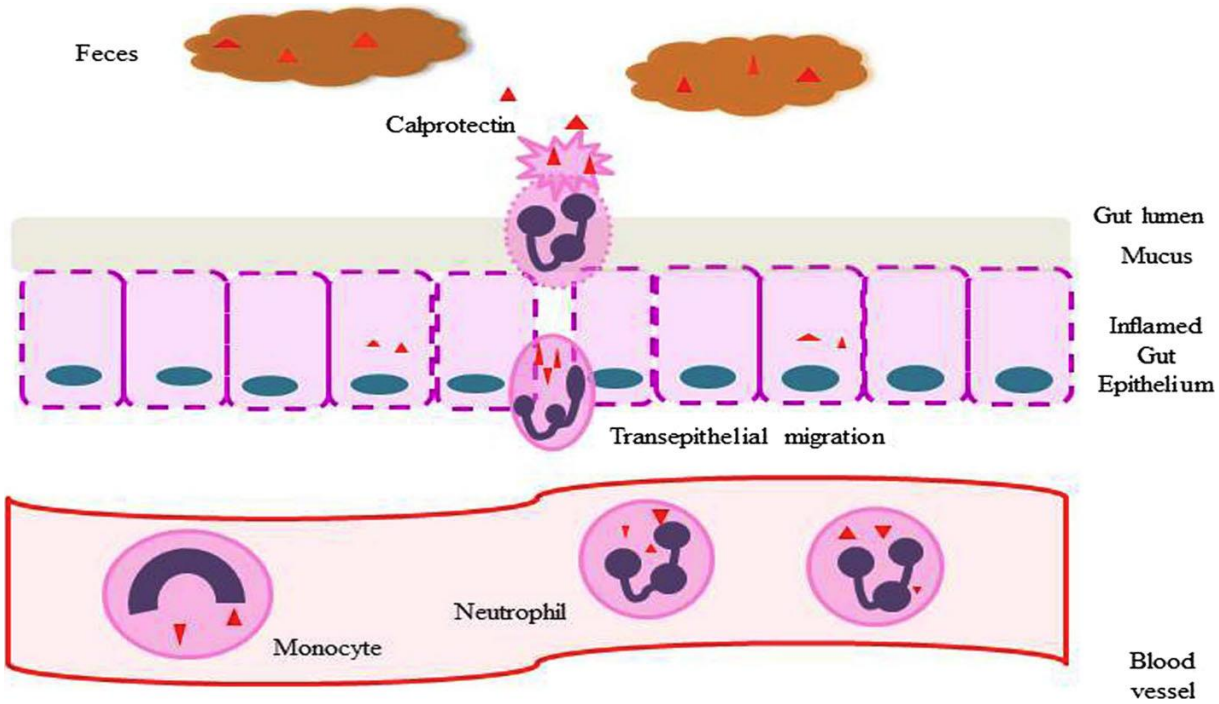
Istraživanja o ulozi CRP-a u predikciji kliničkog tijeka bolesti su većinom rađena na populaciji CD bolesnika. Manje je podataka o vrijednosti CRP-a u predikciji kliničkog tijeka i ishoda bolesnika s ulceroznim kolitisom (79, 85). Prema studiji Henriksen et at, pet godina nakon postavljanja dijagnoze CRP nije mogao diskriminirati bolesnike s endoskopski aktivnom bolesti i one u endoskopskoj remisiji (79). Prediktivna vrijednost CRP-a dostigla je statističku značajnost jedino u multivarijatnoj analizi podgrupe bolesnika s teškim UC-om gdje je vrijednost CRP-a kod postavljanja dijagnoze iznad 23 mg/L bila čimbenik rizika za kolektomiju (79). Ova prediktivna vrijednost CRP-a se izgubila nakon godinu dana liječenja.

Nadalje, manji broj studija se tiče korelacije CRP-a i stope kolektomija kao surogatnog pokazatelja neuspjeha terapije glukokortikoidima i ciklosporinom kod teškog kolitisa (86-88). Publicirane studije pokazuju da su više vrijednosti CRP-a povezane s većom stopom kolektomija i lošijim odgovorom na terapiju. Kao u slučaju predikcije kliničkog tijeka bolesti, povezanost je bila značajna samo u teškom obliku bolesti.

U eri biološke terapije, studije su fokus prebacile s terapije glukortikosteroidima i ciklosporinom na praćenje odgovora kod bolesnika na biološkim lijekovima. No, paralelno s razvojem terapije razvijeni su i noviji i pouzdaniji biomarkeri. Tako je u literaturi manji broj randomiziranih studija koje se bave korelacijom CRP-a i uspjeha biološke terapije (89-91). Manji broj studija koji se ipak bavi ovom problematikom sugerira da su vrijednosti CRP-a prediktivne za odgovor na terapiju nakon dva tjedna od indukcije terapije infliksimabom.

1.2.2.3 *FEKALNI KALPROTEKTIN*

Fekalni kalprotektin (FC) prvi je put izoliran iz citosola granulocita 1980. godine. Inicijalno je nazvan L1 protein (92). Pripada S100 (heterodimer S100A8/A9) porodici proteina, molekularne težine 36.5 kDa. On veže kalcij i cink te se sastoji od jednog lakog i dva teška lanca (93, 94). Posjeduje kemotaktička, bakteriostatska i fungistatska svojstva (93). Fekalni kalprotektin se dominantno nalazi u neutrofilima, ali u manjoj mjeri i u makrofagima, monocitima i epitelnim stanicama (94). Čini 60% citosolnog proteinskog sadržaja neutrofila i 5% svih proteina (95, 96). Kalprotektin postaje detektabilan u stolici bolesnika kao rezultat stanične smrti, ali u manjoj mjeri i aktivne sekrecije (93, 97). Njegove vrijednosti su znatno povišene u stolici bolesnika s upalom probavne cijevi bilo koje etiologije (Slika 2) (93, 98).



Slika 2. Shematski prikaz oslobađanja CRP-a u bolesnika s IBD-om. Preuzeto iz Ikhtaire S, i sur. J Gastroenterol. 2016;51(5): 434-46 (94).

Za razliku od fekalnih vrijednosti, serumske vrijednosti kalprotektina ne odražavaju stupanj luminalne upale te su povišene u raznim sistemskim upalnim bolestima, poput reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa, ankilozantnog spondilitisa, ali i u sepsi te tumorima pluća (99-101).

Kalprotektin je vrlo stabilan protein, rezistentan na bakterijsku razgradnju u stolici i do sedam dana na sobnoj temperaturi što ga čini posebno pogodnim za mjerenje imunokemijskim metodama (99). Prema recentnoj metaanalizi vrijednosti FC-a nisu se znatnije mijenjale tijekom tri dana od uzorkovanja na sobnoj temperaturi te se stoga taj period preporuča kao maksimalno vrijeme transporta uzoraka do laboratorija (102). Jednom kad je pohranjen na -20°C ostaje stabilan do šest tjedana prije i 10 tjedana nakon ekstrakcije iz uzorka stolice (103).

Danas na tržištu postoje komercijalno dostupni ELISA (eng. Enzime linked immunosorbent assay) kitovi koji koriste različita protutijela te mogu producirati rezultat na manje od 5 g uzorka stolice (94, 103). ELISA je kvantitativna metoda i može procesuirati više uzoraka odjednom (104). Osim ELISE, na tržištu postoje i brzi testovi za određivanje fekalnog kalprotektina. Ti testovi mogu biti kvantitativni i kvalitativni (104-108). Prednost ovih testova je jednostavnost i brzina izvedbe što ih čini pogodnima za upotrebu u primarnoj zdravstvenoj skrbi ili za praćenje od strane bolesnika (94, 109).

Iako je kalprotektin stabilan protein i može se pouzdano određivati, kada se uspoređuju skupine IBD bolesnika s različitim stupnjevima aktivnosti bolesti, dolazi do znatnog preklapanja u vrijednostima FC-a (80, 110). Štoviše, studije su pokazale da postoji znatna intraindividualna varijacija vrijednosti FC-a unutar jednog dana (102). Prema navedenoj studiji vrijednosti FC-a znatno su rasle s dužim vremenom između pojave dviju stolica te s nižom konzistencijom stolice i većom koncentracijom sluzi (102).

Zanimljivo, nije nađena korelacija između količine krvi u stolici i vrijednosti FC-a (102). Ipak, ono što je također razvidno u navedenoj studiji, jest da je najveća varijabilnost zabilježena među visokim vrijednostima FC-a, što ove varijacije čini klinički irelevantnima. Također, bitno je istaknuti da je zabilježena dobra korelacija između koncentracija FC-a određivanog iz istog uzorka te se s ciljem standardizacije metode preporučuje uzorkovati prvu jutarnju stolicu za određivanje koncentracija fekalnog kalprotektina (102). Autori spomenute studije zaključuju da ove varijacije u vrijednostima FC-a u samo 24 sata limitiraju korištenje ovog biomarkera u gradaciji težine aktivnosti bolesti, odnosno ne može se zaključiti da više vrijednosti FC-a znače jaču upalu.

Hrana izgleda da ne utječe na koncentraciju fekalnog kalprotektina. Od lijekova NSAR i inhibitori protonske pumpe povisuju fekalne koncentracije kalprotektina te se preporučuje izostaviti ove lijekove nekoliko tjedana prije uzorkovanja stolice (94, 111, 112).

Obzirom na podrijetlo kalprotektina i činjenicu da do povišenih koncentracija u stolici dolazi kao direktan rezultat degradacije neutrofila, odnosno u sklopu luminalne upale, njegova uloga u diferencijaciji organskih od funkcijskih poremećaja je sama po sebi razumljiva. Doista, publicirane studije govore o stopama osjetljivosti i specifičnosti FC-a u diferencijaciji organskih od neorganskih entiteta preko 90% (113, 114). Autori sugeriraju da bi se uvrštavanjem FC-a kao probirnog testa za upalne bolesti crijeva smanjila potreba za invazivnim procedurama poput kolonoskopije za 67% (113). Specifičnost ovog testa je nešto niža u pedijatrijskoj populaciji (113).

Uspoređujući s upalnim markerima poput CRP-a i SE-a, FC se pokazao superiornijim biomarkerom u detekciji organskih bolesti poput IBD-a (115, 116). No, treba imati na

umu da FC ipak nije pouzdan marker u detekciji svih organskih bolesti probavnog sustava te bolesti poput celijakije ili CRC-a ne koreliraju s vrijednostima FC-a (117).

Činjenica da je FC dobar u detekciji upalnih bolesti crijeva ogleda se u dobro dokumentiranoj korelaciji vrijednosti FC-a s endoskopskom aktivnošću bolesti (75, 80, 118-123). Prema metaanalizi autora Mosli i sur. ukupna osjetljivost FC-a u detekciji endoskopski aktivne bolesti iznosi 88% uz specifičnost od 73% (75). Nedvojbeno je da su fekalni biomarkeri poput FC-a superiorniji klasičnim markerima upale poput CRP-a u detekciji endoskopski aktivne bolesti (75). Korelirajući FC s Mayo endoskopskim indeksom, Kawashima i sur. su pronašli da FC korelira i s ekstenzijom bolesti koristeći konstruirani indeks, nazvan S-MES (engl. sum of Mayo endoscopic scores), a znači sumu maksimalnih Mayo bodova dodijeljenih svakom od pet segmenata kolona (rektum, sigma, descendentni kolon, transverzalni kolon te cekum i ascedentni kolon) (124). Osim korelacije s endoskopskim nalazom, Theede i sur. su pokazali da FC dobro korelira i s histološkim stupnjem upale (123).

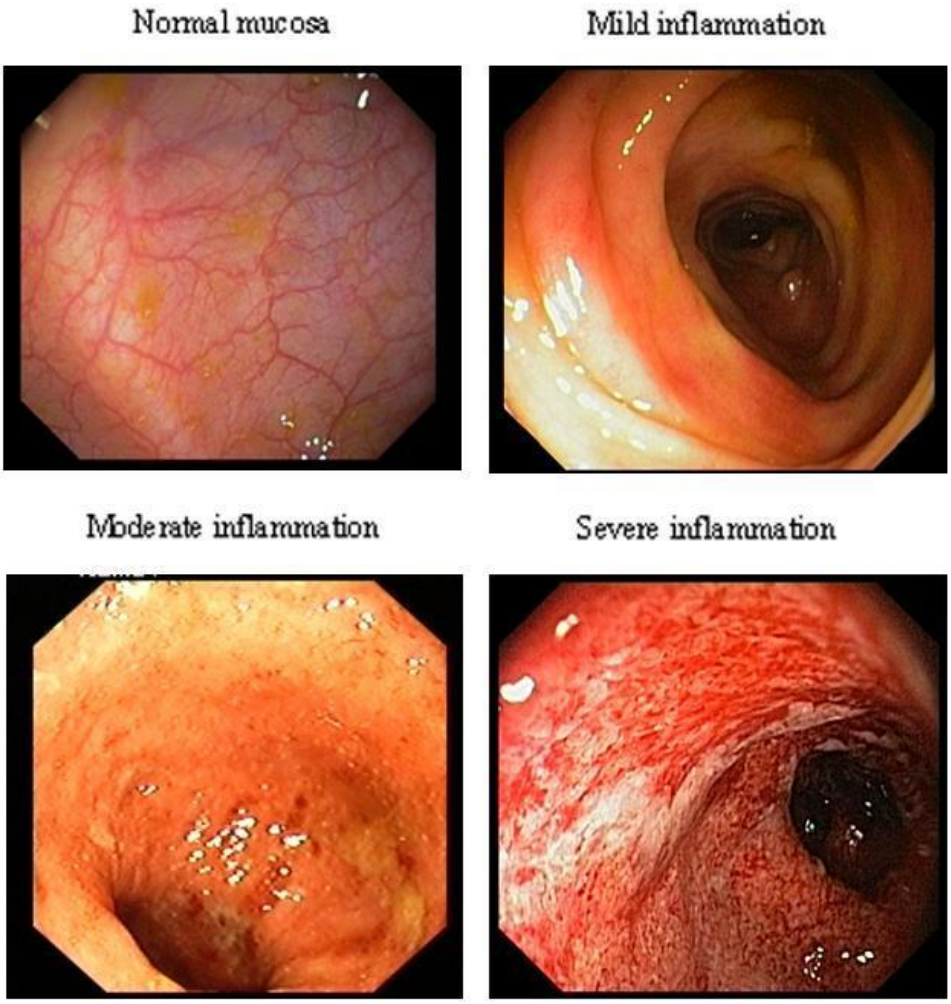
Strategije koje ciljaju kontroli simptoma ne mijenjaju prirodni tijek bolesti (85, 125, 126). Strategija „treat to target“ nametnula se kao ideja vodilja u skrbi oboljelih od upalnih bolesti crijeva (85). Kao primarni cilj liječenja prepoznat je kompozitni ishod koji se sastoji od pacijentovog subjektivnog dojma i endoskopske remisije (85). U tom kontekstu, biomarkeri poput FC-a i CRP-a nisu okarakterizirani kao terapijski ciljevi, već kao komplementarni markeri. Usprkos tome, pokazalo se da FC odlično korelira s odgovorom na indukcijsku terapiju biološkom terapijom i da je prediktivan za gubitak odgovora na terapiju (127-131). Wagner i sur. usporedili su vrijednosti FC-a kod UC bolesnika koji su odgovorili na terapiju i onih koji nisu te su pronašli znatno niže vrijednosti FC-a u bolesnika koji su imali dobar odgovor na terapiju (132). U predikciji relapsa bolesti kalprotektin se pokazao superiornijim od CRP-a (133).

Ono u čemu se rezultati publiciranih istraživanja razlikuju su cut-off vrijednosti koje još uvijek nisu vrednovane s ciljem definiranja aktivne bolesti i remisije (134). Ovo se također odnosi na predikciju relapsa bolesti, procjene mukoznog cijeljenja i praćenja odgovora na terapiju. U recentnoj studiji, autora Dhaliwal i sur. vrijednosti FC-a od 50 µg/g pokazale su se preciznima u diferencijaciji IBD-a od funkcijskih poremećaja (osjetljivost 88% i specifičnost 78%), a vrijednost od 250 µg/g kao prediktivna za aktivnu bolest (osjetljivost 90%, specifičnost 76%) (103). Iste vrijednosti pokazale su dobre rezultate i u drugim studijama (122, 135). Optimalne vrijednosti kao pokazatelj odgovora na terapiju također ne postoje. U literaturi se navode kao indikativne normalizacija vrijednosti (<50 µg/g) ili sniženje za >75% od bazalne vrijednosti (136). Po pitanju predikcije relapsa bolesti, Van Rheenen i sur. su detektirali vrijednosti od 500 µg/g kao diskriminatorne za detekciju visokorizičnih bolesnika za relaps bolesti (137).

1.2.2.4 *ENDOSKOPSKI INDEKSI AKTIVNOSTI*

Doba moderne, fleksibilne endoskopije kako je poznajemo danas počinje 1958. godine kada je Hirschowitz predstavio svoj prvi polufleksibilni gastroskop (138). Endoskopska oprema je od tada doživjela mnoga unapređenja. Kolonoskopija danas predstavlja zlatni standard u dijagnostici ulceroznog kolitisa. S ciljem kvantificiranja aktivnosti bolesti, razvijeni su tijekom vremena različiti endoskopski bodovni indeksi. Prvi pokušaj endoskopskog klasificiranja aktivnosti UC-a datira od Truelove i Witts iz 1955. godine kada su autori koristili rektosigmoidoskopiju za klasifikaciju promjena sluznice uz terapiju kortizonom kod teškog oblika UC-a (139). Autori su promjene sluznice grupirali u tri kategorije: a) normalan izgled sluznice, b) poboljšanje te c) pogoršanje ili bez promjene.

Prvi indeks korišten u kliničkoj praksi za endoskopsku procjenu aktivnosti UC-a datira iz 1961. godine pod nazivom Matts skor (140). Nedugo nakon, 1964. godine Baron i sur. publiciraju rad u kojem gradiraju izgled sluznice rektuma u 60 UC bolesnika, ovisno o aktivnosti bolesti (141). Indeks se temelji na skali od 0 do 3, ovisno o težini krvarenja. U ovom je indeksu predstavljen koncept mukozne frijabilnosti. Zanimljivo, ovaj indeks ne uzima u obzir prisutnost ulceracija. Remisija je definirana kao Baron ≤1 (141). U sljedećim desetljećima pojavili su se novi bodovni sustavi poput St. Mark´s indeksa (Powell – Tuck indeks) i „The Sutherland“ indeksa (UC – DAI indeks) razvijenih za potrebe kliničkih studija o utjecaju mesalamina u liječenju distalnog UC-a (142, 143). Danas najčešće korišteni endoskopski indeks aktivnosti u randomiziranim studijama koje se tiču UC-a razvijen je 1987. godine pod nazivom Mayo skor (144). Ovaj indeks je predstavljen u studiji autora Schroeder i sur. o utjecaju oralnog mesalamina s odgođenim djelovanjem u bolesnika s aktivnim UC-om. Koristi šest varijabli u procjeni oštećenja sluznice; eritem sluznice, vaskularni crtež, frijabilnost sluznice, prisutnost erozija, ulceracija i krvarenja. Aktivnost bolesti se klasificira ocjenom od 0 do 3; 0 – neaktivna bolest, 1 – blago aktivna bolest (eritem, manje izražen vaskularni crtež, blaga frijabilnost), 2 – umjereno aktivna bolest (izraženi eritem, odsutan vaskularni crtež, frijabilnost, erozije) te 3 – teška bolest (ulceracije, spontano krvarenje) (Slika 3).



Slika 3. **Endoskopsko stupnjevanje bolesti prema Mayo endoskopskom indeksu aktivnosti bolesti.** Gore lijevo prikaz neaktivne bolesti (Mayo 0), gore desno prikaz blago aktivne bolesti (Mayo 1), dolje lijevo prikaz umjereno aktivne bolesti (Mayo 2), dolje desno prikaz teške bolesti (Mayo 3). Preuzeto iz De Lange i sur. BMC Gastroenterology. 2004;4(1):9. (145)

Ocjena aktivnosti se uvijek procjenjuje iz dijela kolona gdje su promjene najizraženije te stoga ovaj indeks ne uzima u obzir ekstenziju bolesti (144). Remisija bolesti je definirana kao Mayo ≤1 (146). Iako kao ni ostali spomenuti indeksi aktivnosti nije validiran, Mayo indeks je najčešće korišteni indeks zbog svoje jednostavnosti upotrebe i dobre reproducibilnosti među istraživačima (147, 148).

Godine 1989. predstavljen je novi Rachmilewitz indeks, razvijen tijekom komparativne studije između obloženog mesalamina i sulfasalazina za liječenje aktivnog UC-a (149).

Indeks je uključivao četiri varijable: vaskularni uzorak, granularnost, oštećenje sluznice i krvarenje. Kasnije, Feagan i sur. su predstavili modificirani Baron indeks (150).

Sama činjenica da postoji toliko različitih indeksa govori da postoji znatna varijabilnost u interpretaciji endoskopskog nalaza. S ciljem validiranja pouzdanijeg indeksa, Travis i sur. su 2012. godine predstavili UCEIS (end. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) indeks (151). Ovaj indeks koristi tri endoskopske karakteristike: a) vaskularni crtež, B) krvarenje i c) erozije/ulkuse. Frijabilnost kao najvarijabilnija komponenta je isključena iz analize. Godinu kasnije, 2013. Samuel i sur. prospektivno su validirali UCCIS (eng. Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity) (152).

Bez obzira na to koji se indeks koristi i kako se definira cijeljenje sluznice, studije se slažu da je cijeljenje sluznice povezano s nižom stopom relapsa bolesti, manjim brojem hospitalizacija i kolektomija te manjim rizikom od razvoja neoplazmi povezanih s kolitisom (153). Ono što ostaje kao otvoreno pitanje jest kakva je dugoročna prediktivna vrijednost ovih testova na ishode kod bolesnika s UC-om.

1.2.3 LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA

U skrbi za bolesnike s UC-om primjenjujemo takozvanu „treat to target“ strategiju. Ovaj pristup podrazumijeva jasan cilj kojem se teži kada se primjenjuje imunosupresivna ili imunomodulatorna terapija. Izabrati adekvatan cilj liječenja nužno je kako bi se pokušao promijeniti prirodni tijek bolesti i kako bi se bolest što bolje kontrolirala (154). Kada se govori o UC-u ciljevi liječenja mogu biti kontrola simptoma, normalizacija serumskih i fekalnih markera aktivnosti bolesti, endoskopska ili histološka remisija bolesti. Relativno nedavno, 2015. godine, objavljena je studija pod akronimom STRIDE (engl. Selecting Target sin Inflammatory Bowel Disease) kojoj je bila namjera definirati terapijske ciljeve u liječenju bolesnika s CD-om i UC-om (85). Za UC, STRIDE studija

definirala je dva terapijska cilja; remisiju bolesti kako ju definiraju bolesnici (prestanak rektalnog krvarenja i proljeva) te endoskopsku remisiju definiranu Mayo endoskopskim indeksom 0 ili 1 (Mayo ESS, engl. endoscopic subscore). Ovi ciljevi mogu se s vremenom mijenjati i postoje dokazi kako bi u budućnosti liječenje s ciljem histološke remisije bolesti moglo biti povezano s puno boljim ishodom za bolesnike (155). Uz „treat to target“ pristup usko je povezan i koncept stroge kontrole („tight control“) koji podrazumijeva česte kontrole do postizanja željenog terapijskog cilja.

Terapija kojom se služimo u liječenju ovih bolesnika primjenjuje se kontinuirano (indukcija i održavanje remisije) i sekvencijski (eskalacija terapije ovisno o težini bolesti). Razlikujemo dvije strategije u primjeni terapije, a to su klasični „step – up“ pristup koji znači eskalaciju terapije u skladu s prezentacijom same bolesti, odnosno „top – down“ pristup koji podrazumijeva agresivniju terapijsku intervenciju rano u biološkom tijeku bolesti s ciljem kontrole bolesti prije razvoja ireverzibilnih oštećenja (156). Potonji pristup bolje je istražen u Crohnovoj bolesti.

Ovisno o težini bolesti posežemo za konvencionalnom ili biološkom terapijom. Od konvencionalne terapije na raspolaganju nam stoje 5-aminosalicilati (mesalamin), glukokortikosterodi i imunomodulatorni lijekovi (azatioprin). Biološka terapija uključuje anti-TNF (engl. Tumor necrosis factor) i antiintegrinska protutijela.

1.3 TERMOGRAFIJA U BIOMEDICINI

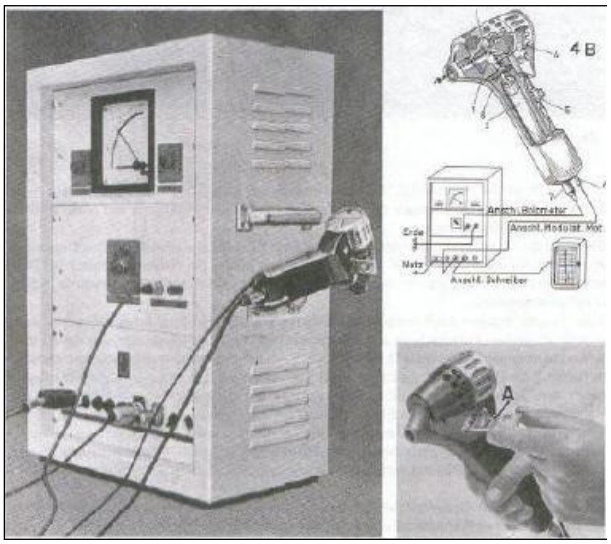
Termografija je metoda mjerenja i bilježenja temperature i njezine raspodjele na površinama objekata koja se ostvaruje bez kontakta s promatranim objektom. Izraz potječe od grčkih riječi therme – toplina i grafein – pisati što upućuje na činjenicu da nakon mjerenja ostaje trajan zapis o izmjerenim veličinama. Rezultat termografskog mjerenja je termogram, odnosno dvodimenzionalni prikaz temperaturne raspodjele na površini objekata u vidnom polju termografskog uređaja.

1.3.1 POVIJEST TERMOGRAFIJE

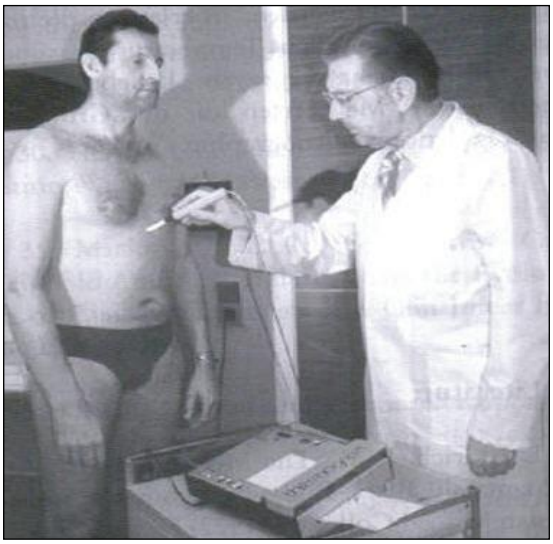
Primjena termometra za mjerenje tjelesne temperature započinje tijekom sedamnaestog stoljeća, ubrzo nakon izuma živinog termometra. William Herschel je 1800. godine otkrio do tada nepoznate i nevidljive infracrvene zrake (IR), a John Herschel je 1840. godine proizveo prvu infracrvenu sliku. Kasnija istraživanja su pokazala kako svako tijelo na temperaturi iznad 0°K u okolinu zrači toplinsku energiju, proporcionalno temperaturi na koju je zagrijano.

Prvi medicinski termografski uređaj datira iz 1953. godine (proizvođač SCHWAMM & REEH) (Slika 4), a ubrzo zatim pojavio se i prvi elektronički termometar (Slika 5). Polovicom šezdesetih godina 20. stoljeća na tržište je lansiran prvi kontaktni termografski uređaj s tekućim kristalima LC (engl. encapsuled liquid cholesterol crystals) (Slika 6). Ovaj uređaj zadržao se u upotrebi za medicinska istraživanja sve do kraja sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Interferencija mjerne sonde i objekta koji se mjeri, što rezultira netočnim rezultatima mjerenja, bio je najveći nedostatak ovih kontaktnih uređaja. Kraj šezdesetih te početak sedamdesetih godina 20. stoljeća obilježen je pojavom nove palete senzora na području prostorne konfiguracije (linijski

i matrični termalni senzori višeg stupnja integracije), veće termalne osjetljivosti i prostorne rezolucije.



Slika 4. Kontaktni termografski uređaj.

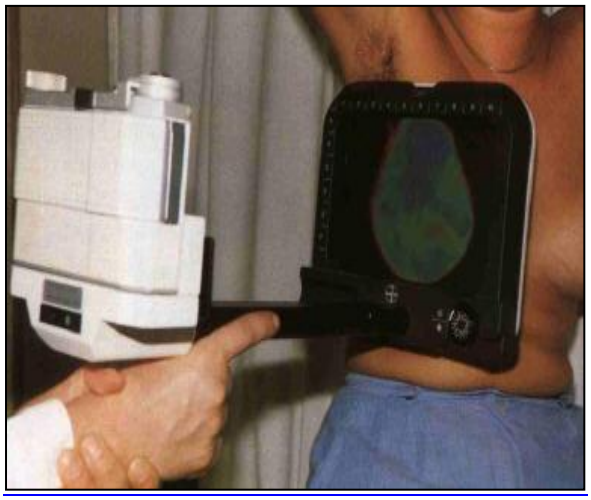


Slika 5. Elektronički termometar.

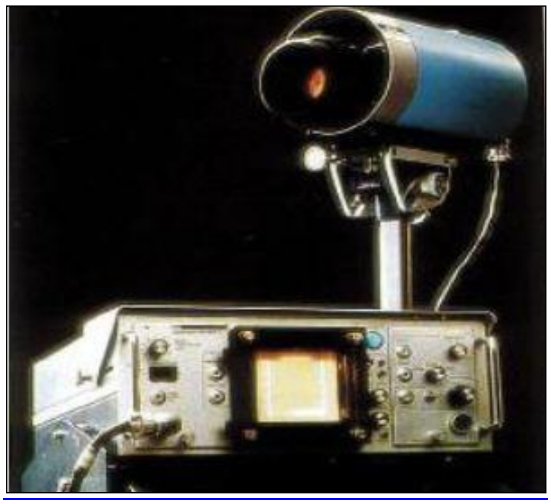
To je doba kada je otkriven uzrok povećanja temperature površine kože iznad tumora (157). Napredak u području termalne detekcije donio je novu tehnologiju senzora baziranu na materijalima kao što su MCT (HgCdTe), InSb, InGaAs (158). To je također doba kada je proizvođač AGA (kasnije AGEMA, Švedska, 1975) izbacio na tržište prvu prijenosnu termovizijsku kameru namijenjenu medicinskim istraživanjima (Slika 7).

Sljedeći iskorak na području termovizije bila je pojava Zeiss Icotherm uređaja 1985. godine (Carl Zeiss, Oberkochen, Njemačka). Uređaj je bio baziran na MTC senzoru hlađenom pomoću tekućeg dušika i ekstremno skup (~600.000 $), a namjena mu je bila više za laboratorijsku upotrebu nego za kliničku primjenu (Slika 8) (159). Problem svih termografskih sustava do kraja osamdesetih godina prošlog stoljeća bio je sadržan u sljedećim stavkama: vrlo mala prostorna, termalna i vremenska rezolucija, veliki termalni pomak u procesu mjerenja (utječe na točnost mjerenja), potreba za

vanjskim agregatom za hlađenje (*stirling* uređaji), visoka razina elektronskog šuma (noise), ekstremno visoka cijena, nemogućnost generiranja termalne slike u stvarnom vremenu (real-time present picture), postojanje mrtvih točaka slike kod matričnih senzora (pixel error), embargo vojske na isporuku top-modela civilnom sektoru, nepostojanje adekvatne programske podrške za obradu signala, snimanje i upravljanje prijenosnim termovizijskim kamerama.



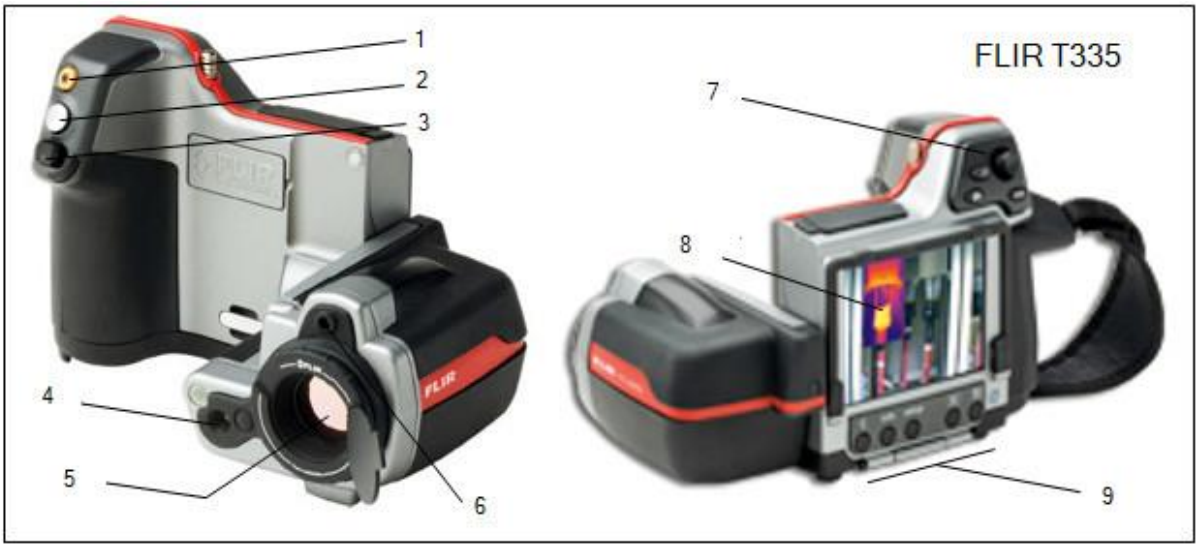
Slika 6. LC termografski uređaj.



Slika 7. AGA 680 medical.

Slika 8. IR kamera Zeiss Icotherm.

Temeljem razvoja u Honeywell Research laboratorijima devedesetih godina 20. stoljeća, Rockwell, Boeing i Lockheed izlaze na tržište s novim IR senzorom – mikrobolometrom. Agema Infrared (Švedska, 1997) daje na tržište prvu ručnu termovizijsku kameru (hand held imaging radiometer) baziranu na FPA (Focal Plane Array) mikrobolometru. Dok je u starim IR termografskim sustavima dio za skeniranje bio uz senzor IR zračenja, ključna komponenta, danas je to samo FPA senzor. Kod FPA senzora cjelokupna dozračena IR energija s promatrane površine pada istovremeno na senzor IR zračenja, generirajući termogram u vremenu odziva senzora. Novi IR senzori ne traže hlađenje i glomaznu elektroničku podršku što omogućuje da IR termografski ručni sustavi danas predstavljaju visokosofisticirane alate za mjerenje temperature i temperaturne raspodjele na površini tijela i analizu dobivenih termograma. Za razliku od termografskih sustava iz druge polovice dvadesetog stoljeća, današnji su bitno manji po gabaritima i težini, a snažniji po ugrađenim alatima za obradu termograma. To je prvenstveno rezultat razvoja nove FPA detektorske jedinice, čime je nestala potreba za sustavom za skeniranje, kao i razvoja elektronskih komponenata, mikroprocesora. Treba naglasiti da se u IR optici nije ništa bitno promijenilo osim što su dimenzije prilagođene konstrukciji same kamere (158). Tipični predstavnik nove generacije termovizijskih kamera je IR kamera FLIR T335 (USA, 2013) s nehlađenim senzorskim elementom – mikrobolometrom i FPA konfiguracijom (Slika 9) (159). Termografska kamera T335 sadrži matrični, nehlađeni mikrobolometrijski senzor za prihvat IR slike od objekta snimanja. Senzor posjeduje prostornu razlučivost od 320 x 240 točaka (piksel), ukupno 76.800 točaka po slici, visoke temperaturne osjetljivosti <0,05° mK (NETD).



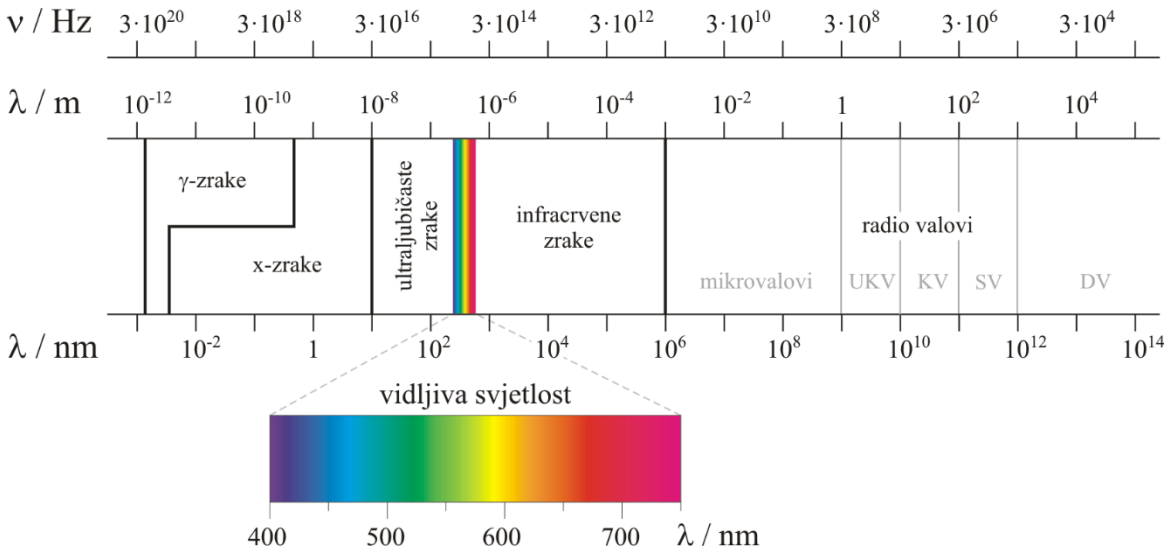
Slika 9. **IR kamera FLIR T335.** 1 – crveni laserski pokazivač; 2, 3, 7– upravljački gumbi; 4 – kolor CCD kamera; 5 – snimanje IR spektra; 6 – crveni laserski pokazivač; 8 – LCD ekran osjetljiv na dodir; 9 – žičano povezivanje s računalom.

Osim IR spektra snimanja (8,5 – 13 μm), kamera T355 posjeduje mogućnost snimanja i vidljivog spektra pomoću kolor CCD kamere u rezoluciji od 3,1 Mpix s crvenim laserskim pokazivačem. Mjerno područje snimanja moguće je izabrati unutar vrijednosti od -20 do 120°C, odnosno od 100 do 560°C. Kamera posjeduje standardni objektiv od 25° (IFOV 1.36 mrad), s mogućnošću njegove izmjene, minimalna udaljenost je 0,4 m (fokus) te maksimalni broj slika u sekundi iznosi 10 (frame rate). Upravljanje kamerom može biti ručno pomoću komandnih gumba i LCD ekrana osjetljivog na dodir. Kamera omogućuje žičano (USB 3) povezivanje s računalom gdje je pomoću odgovarajuće programske podrške (FLIR QuickPlot ver.1.2) omogućeno upravljanje, snimanje i obrada IR slika. Kamera posjeduje i vlastitu memoriju od 4 Gb za arhiviranje IR (radiometrijski .jpg format) i vidljivih (.jpg format) slika u off-modu rada. Također, kamera može preko Bluetooth veze primati podatke vanjskih instrumenata (vlagomjera i/ili mjerača temperature zraka okoline, tzv. MeterLink veza) radi korekcije

rezultata u postupku mjerenja. Tehnologija se rapidno razvija pa tako danas tvrtka Flir na tržištu nudi i kamere za integraciju u pametne telefone (Flir One® te FLIR Lepton®).

1.3.2 FIZIKALNE I FIZIOLOŠKE OSNOVE TERMOGRAFIJE

Princip rada termografske metode temelji se na fizikalnoj činjenici da sva tijela, na temperaturi iznad apsolutne nule zrače energiju što je direktna posljedica njihove apsolutne temperature, odnosno stanja unutarnje energije. Energija se zračenjem prenosi na svim valnim duljinama elektromagnetskog spektra, no toplinski su efekti vezani za područje valnih duljina od približno 0,1 μm do oko 100 μm. Dakle, onaj dio spektra koji je vezan za izmjenu topline obuhvaća djelomično ultraljubičasto i u potpunosti vidljivo i infracrveno zračenje (Slika 10).



Slika 10. **Spektar elektromagnetskog zračenja**. Preuzeto s E. Generalic, https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=spektar+elektromagnetskog+zra%C4%8Denja.

U medicinske svrhe koriste se valne duljine 8-12 μm (160). Budući da je ukupna energija koju neko tijelo zrači proporcionalna četvrtoj potenciji njegove termodinamičke temperature postoji jednoznačna veza koja predstavlja fizikalnu osnovu termografske

metode, odnosno određivanja površinske temperature mjerenjem vrijednosti dozračenog toplinskog toka s površine promatranog objekta.

Međutim, realna tijela za koja je potrebno u praksi odrediti temperaturnu raspodjelu termografskom metodom zahtijevaju da se prilikom mjerenja izvrše određene korekcije u odnosu na teorijski koncept. Naime, vlastita emitirana energija realnih tijela je manja od teorijske vlastite emisije crnog (idealnog) tijela na zadanoj temperaturi zbog čega se uvodi pojam emisijskog faktora promatranog objekta. Emisijski faktor realnog tijela može se, dakle, opisati kao omjer vlastite emitirane energije realnog tijela pri nekoj promatranoj temperaturi i vlastite emisije crnog (idealnog) tijela pri istoj temperaturi. Vrijednosti emisijskog faktora ovisno o vrsti materijala, temperaturi i stanju površine moguće je odrediti eksperimentalno ili konzultirati stručnu literaturu. Uvođenjem vrijednosti emisijskog faktora u proračun temperatura prilikom analize termograma korigira se odstupanje realnih vrijednosti od teorijskih. Upravo je podatak o emisijskom faktoru različitih tkiva glavni ograničavajući faktor preciznosti termografije kao metode. Naime, tkiva se mogu znatno razlikovati u svojem emisijskom faktoru što utječe na distribuciju temperature na površini tijela, stoga površinska temperatura ne odražava uvijek ispravno patološke procese u podlozi (161). U klasičnoj, statičkoj termografiji (objekt snimanja je statičan), termalna slika dobivena infracrvenom kamerom predstavlja dvodimenzionalnu distribuciju emitiranog infracrvenog zračenja, odražavajući temperaturu objekta, promatrano u određenom vremenskom trenutku.

Fiziološki, koža predstavlja najveći ljudski organ koji prekriva sve ostale strukture, čini sučelje kojim organizam komunicira s okolišem, sadrži termoreceptore te sudjeluje u termoregulaciji organizma. Toplina se može od tijela prevesti na četiri načina: *kondukcijom* – s unutarnjih organa na kožu (oko 3% tjelesne topline), *konvekcijom* – krvlju i urinom (oko 15% tjelesne topline), *zračenjem* – emisijom elektromagnetskog

zračenja (oko 60% tjelesne topline) te evaporacijom – znojenjem (oko 22% tjelesne topline). Termoregulacija se ostvaruje putem autonomnog živčanog sustava i njegovog utjecaja na mikrocirkulaciju (arteriole, kapilare i venule). Mijenjanjem perifernog vaskularnog otpora vazokonstrikcijom i vazodilatacijom mijenja se i udio emitirane tkivne topline. Fiziološka osnova termografije oslanja se upravo na kapacitet i sposobnosti biološki aktivnih tvari poput histamina, prostaglandina i dušikovog oksida (NO) koji se proizvode u endotelu ovih vaskularnih struktura, da reguliraju periferni vaskularni otpor, a time i emisiju tkivne topline (162). Patološki procesi i upala dovode do disregulacije proizvodnje NO-a koji blokira normalnu neuralnu kontrolu protoka krvi u kožu, a time i protoka topline (163). Dijagnoza upalnih stanja u organizmu na temelju termalne slike bazira se na komparaciji temperaturne asimetrije iznad zahvaćenih i zdravih područja tkiva. Upotrebom računala, s odgovarajućom programskom podrškom, omogućeno je kvalitetno selekcioniranje snimljenih podataka te prikaz rezultata u adekvatnom obliku krajnjem korisniku.

Rezultat mjerenja može biti predočen numerički ili paletom boja za svaku točku mjernog područja IR slike (maksimalno 76800 točaka). Lokacija i veličina područja od interesa (engl. region of interest; ROI) može biti slobodno odabrana unutar mjernog područja s mogućnošću izračuna iznosa maksimalne, minimalne te srednje temperature, isotermalnog područja te iznosa raspodjele temperatura unutar unaprijed odabranog praga (ΔT). Rezultate je moguće prikazati u tijeku postupka snimanja (real-time), takozvani on-line mod, gdje je računalo s odgovarajućom programskom podrškom povezano s termovizijskom kamerom. Također, upotrebom programskog paketa ThermoWEB razvijenog u Zavodu za elektroniku Instituta Ruđer Bošković (IRB – ZEL), moguće je gore navedenu konfiguraciju povezati preko internetske mreže s daljinski dislociranim računalom za obradu podataka koji omogućuje pristup svim

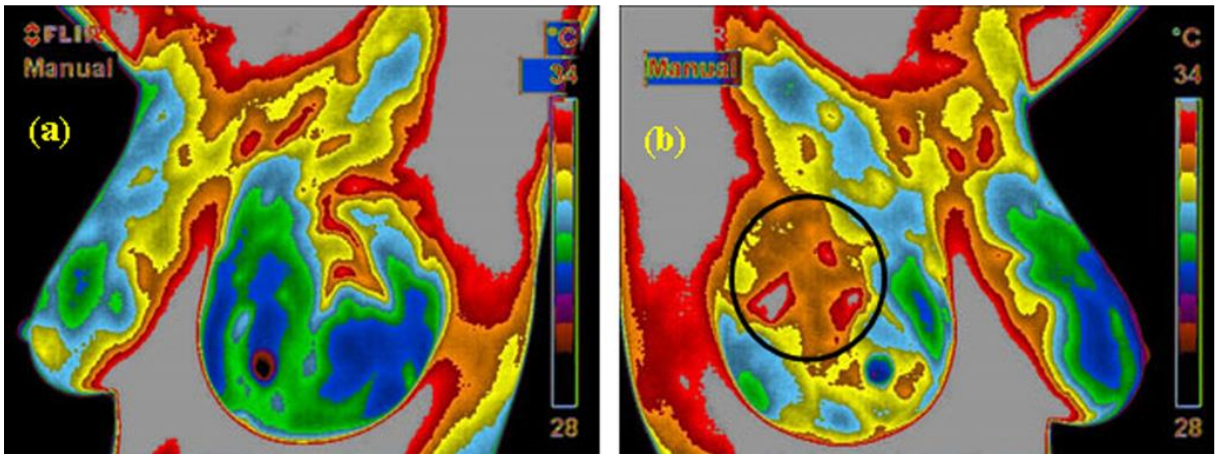
funkcijama sustava koje su inače dostupne računalu povezanom s termovizijskom kamerom na lokaciji snimanja (164). Sljedeći korak numeričke analize IR snimki termografskog sustava moguć je pomoću namjenski razvijenog programskog paketa, također razvijenog u IRB – ZEL, pod nazivom ThermoMED (ver.1.2 i 2.15). Temeljem memoriranih podataka s IR slika objekta u radiometrijskom .jpg formatu, moguć je cijeli niz dodatnih opcija numeričko-grafičke analize, od kojih su najvažnije mogućnosti grafičkog 2D prikaza temperaturne distribucije duž proizvoljno ucrtane linije na mjernom objektu, 3D prikaz temperaturne raspodjele unutar proizvoljno odabranog područja (krug, kvadrat, elipsa ili slobodno definirana zatvorena poligonalna površina), histogram istih te Wavelet analiza IR slike, ukupna ili parcijalna. Prethodno pobrojani postupci analize izvode se na računalu u off-line modu, tj. bez potrebe za povezivanjem s termografskom kamerom.

1.3.3 PRIMJENA TERMOGRAFIJE U BIOMEDICINI

Iako medicinska termografija ima brojne potencijalne aplikacije, njena dijagnostička vrijednost je u prošlosti diskreditirana prvenstveno poradi grešaka koje su proizašle iz činjenice da metoda nije standardizirana (162, 165). Usprkos tome, termografija je pronašla svoje mjesto u mnogim indikacijama.

Jedna od najšire istraženih indikacija za medicinsku termografiju jest rana detekcija karcinoma dojke (160). Još 1982. godine američka agencija za hranu i lijekove (FDA, Food and Drug Administration, engl.) odobrila je termografiju kao komplementarnu dijagnostičku metodu za ovu indikaciju, a kasnija istraživanja potvrdila su njenu dijagnostičku vrijednost (166-170) (Slika 11). Termovaskularni obrasci u karcinomima dojke direktno su povezani s prognozom bolesti i agresivnošću tumora (160). Literatura

ukazuje da pacijentice s toplijim tumorima imaju lošiju prognozu i kraće preživljenje u odnosu na pacijentice čiji su tumori hladniji (171).



Slika 11. **Termogram dojke u bolesnice s karcinomom dojke; (a) termogram lijeve dojke i (b) termogram desne dojke**. Zaokruženo područje na termogramu desne dojke pokazuje područje više temperature u odnosu na okolinu. Biopsije su pokazale da se radi o karcinomu dojke. Preuzeto s http://www.breastthermography.com/case_studies.htm.

Činjenica da se toplina prenosi krvlju omogućila je primjenu termografije i u brojnim kardiovaskularnim indikacijama. U radu iz 2009. godine, Gul i sur. su demonstrirali kako je mjerenjem periferne temperature moguće identificirati bolesnike s vaskularnom disfunkcijom povezanom s koronarnom bolesti srca te identificirati visokorizične bolesnike za razvoj infarkta miokarda (172).

Dijabetičko stopalo još je jedan primjer periferne vaskularne bolesti u kojoj je termografija pronašla svoju primjenu (173, 174). Poremećaj cirkulacije i dijabetička neuropatija zajedno mijenjaju temperaturnu mapu kože stopala. Tipične ishemijske promjene uključuju sniženje temperature u prstima stopala i u metatarzalnoj regiji (175) dok poremećaj znojenja u vrlo ranoj fazi dijabetičke neuropatije izaziva povišenje temperature stopala kod ovih bolesnika (176).

Opisane bolesti muskuloskeletnog sustava u kojima je termografija korištena u dijagnostičke svrhe uključuju Pagetovu bolest, Raynoudov fenomen, sistemsku sklerozu, ozljede mišića i zglobova, razne entezopatije te ozljede perifernih živaca poput sindroma karpalnog tunela (162). Fiziološka osnova za korištenje infracrvene termografije u ovim indikacijama proizlazi iz rada Ring i suradnika (177) koji su pokazali da ovi bolesnici imaju drukčiju distribuciju temperature nad zahvaćenim zglobovima u odnosu na zdrave pojedince. Ova spoznaja omogućila je autorima da kvantificiraju učinak nesteroidnih antireumatika u liječenju ovih bolesti te su pokazali da je termografija validna metoda za procjenu njihova učinka (177).

Kožna oboljenja u pravilu izazivaju upalu koja dovodi do lokalne promjene temperature kože što termografiju čini pogodnom metodom u dijagnostici ovih bolesti. Primjerice, termografija se uspješno koristi u procjeni dubine ozljede kod opeklina ili dekubitusa te kod postavljanja dijagnoze melanoma (178-180). Medicinska termografija je svoju aplikaciju pronašla i u kirurgiji kožnih režnjeva omogućujući lakšu identifikaciju perforantnih krvnih žila i praćenje vijabilnosti tkiva (181).

Infracrvena termografija uspješno je korištena i u kontroli epidemija zaraznih bolesti poput ptičje gripe ili teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS, engl. severe acute respiratory syndrome). Više je istraživanja ukazalo na učinkovitost masovnog probira mjerenjem tjelesne temperature potencijalno zaraženih osoba na javnim prostorima s ciljem identificiranja zaraženih osoba, njihovog izoliranja i kontrole širenja ovih epidemija (182, 183).

Termografija svoju primjenu pronalazi i u stomatologiji (160). Benington i sur. pokazali su kako se termografija može uspješno koristiti za procjenu generirane topline koja nastaje prilikom bušenja kosti kod pripreme zubnog implantata i na taj način procijeniti učinkovitost rashladnih sistema koji je koriste prilikom te iste procedure (184).

Osim u spomenutim indikacijama, medicinska termografija je uspješno korištena i u raznim drugim bolestima. Primjerice, u praćenju odgovora na terapiju sarkoma i leukemije (185, 186), u praćenju razvoja ishemije kod bolesnika na hemodijalizi (187, 188), u procjeni učinka hiperbarične oksigenacije (189), u razlikovanju psihogene od organske erektilne disfunkcije (190), u dijagnostici postpartalne boli kod babinjača (191) te u detekciji sekundarizama jetre (192).

2 HIPOTEZA

Dokumentirajući termografske parametre u bolesnika s aktivnim ekstenzivnim ulceroznim kolitisom zabilježit će se patološki termografski kriteriji koji determiniraju status aktivnosti bolesti te koreliraju s kliničkim, endoskopskim i laboratorijskim markerima aktivnosti upale.

3 CILJEVI RADA

3.1 OPĆI CILJ

Zabilježiti termografski zapis (sliku) površine abdomena u bolesnika s aktivnim ekstenzivnim ulceroznim kolitisom te u zdravih ispitanika i dokumentirati razlike u termografskim zapisima (slikama) između dviju navedenih skupina ispitanika.

3.2 SPECIFIČNI CILJEVI

- Izraditi interpretacijske kriterije za tumačenje patološkog termografskog nalaza u bolesnika s aktivnim ekstenzivnim ulceroznim kolitisom.
- Korelirati termografske interpretacijske kriterije sa standardnim, objektivno zabilježenim (bio)markerima i kriterijima aktivnosti upale kao što su Mayo endoskopski skor za aktivnost ulceroznog kolitisa i vrijednosti kalprotektina u stolici bolesnika.
- Zabilježiti i dokumentirati razlike u termografskim interpretacijskim kriterijima u istih bolesnika s ulceroznim kolitisom prije početka terapije i nakon terapijskog učinka protuupalnih lijekova.

4 MATERIJALI I METODE

4.1 ISPITANICI

U ovo prospektivno istraživanje uključeno je 30 odraslih ispitanika s aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo ESS≥2; ukupni Mayo≥4), E3 ekstenzije, ambulantno ili hospitalno obrađenih u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Kliničke bolnice Dubrava u periodu od lipnja 2014. do siječnja 2018. godine, a koji su zadovoljili ulazne kriterije.

U kontrolnu skupinu uključeno je 30 zdravih ispitanika koji po spolu te indeksu tjelesne mase (ITM) odgovaraju uključenim ispitanicima s aktivnim UC-om, a zadovoljavaju ulazne kriterije.

4.2 PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

U istraživanje su uključeni ispitanici s aktivnim ekstenzivnim ulceroznim kolitisom prospektivno praćeni kroz period od šest mjeseci za vrijeme kojeg su liječeni prema važećim strukovnim smjernicama te zdravi ispitanici koji odgovaraju ulaznim kriterijima istraživanja. Svi ispitanici su potpisali informirani pristanak koji je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ulazni kriteriji za ispitanike s UC-om:

- Endoskopski zabilježene upalne promjene sluznice koje odgovaraju nalazu Mayo ESS ≥ 2 te ekstenzija bolesti proksimalno od lijenalne fleksure kolona (E3);
- Fekalni kalprotektin > 150 µg/g i/ili
- CRP > 5 mg/L u serumu,

- Potpisani obrazac informiranog pristanka.

Ulazni kriteriji za kontrolnu skupinu:

- Klinička odsutnost probavnih tegoba;
- Uredan ultrazvučni nalaz abdomena;
- CRP < 5 mg/L u serumu;
- Fekalni kalprotektin < 50 µg/g.

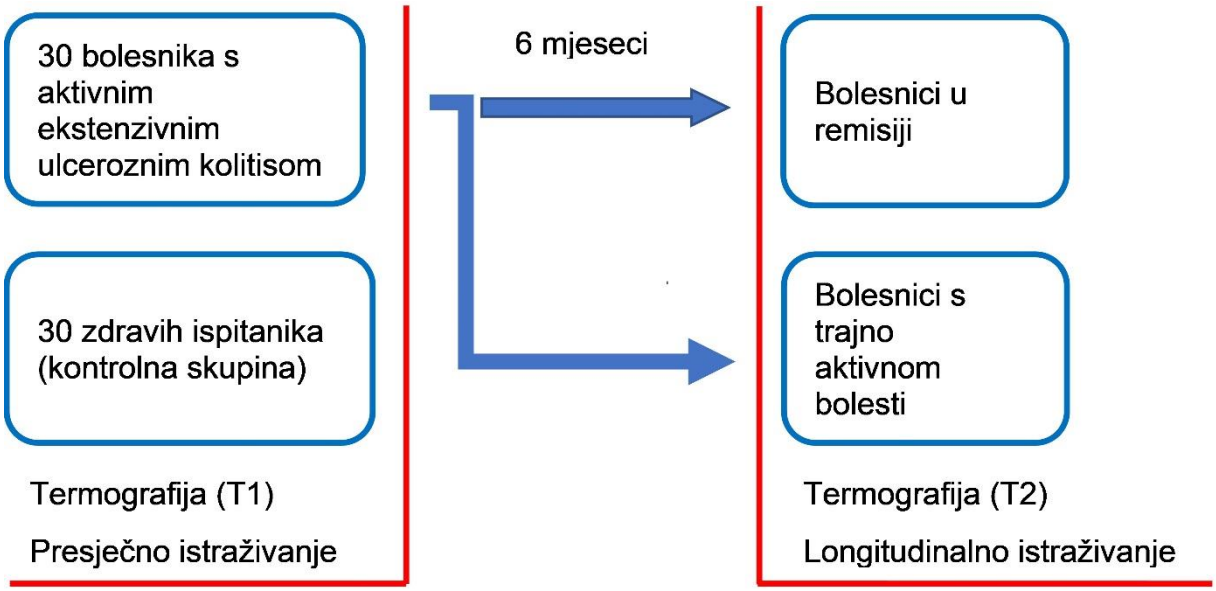
Kriteriji za neprihvaćanje u istraživanje:

- Ispitanici kojima nije moguće učiniti totalnu kolonoskopiju;
- Bolesnici sa značajnim neurološkim ili kardiovaskularnim komorbiditetom;
- Bolesnici s drugim intraabdominalnim ili retroperitonealnim bolestima;
- Bolesnici s prethodnim abdominalnim i retroperitonealnim operacijama.

4.3 METODE

Prilikom uključivanja u istraživanje kod svih ispitanika su prikupljeni demografski podatci te je učinjena klinička, endoskopska i laboratorijska procjena aktivnosti bolesti prema važećim smjernicama. Dodatno, svim uključenim ispitanicima učinjeno je i termografsko snimanje površine trbuha. Po uključenju u studiju, bolesnici su aktivno praćeni i standardno liječeni kroz period od šest mjeseci nakon čega je učinjena reevaluacija aktivnosti bolesti i neovisno o statusu bolesti (remisija ili trajno aktivna bolest), učinjen je i kontrolni termogram iste površine tijela (Slika 12).

Ispitanici u kontrolnoj skupini su izabrani na temelju demografskih karakteristika (spol i ITM), a kojima odgovaraju ispitivanoj skupini bolesnika te im je učinjeno jedno inicijalno termografsko snimanje površine trbuha, određen CRP i FC. Kontrolna skupina bolesnika nije prospektivno praćena.



Slika 12. Shematizirani prikaz protokola istraživanja.

4.3.1 PROCJENA AKTIVNOSTI BOLESTI

Bolest opisujemo kao blagu, umjereno tešku i tešku koristeći Truelove & Witts kriterije uz fleksibilnu rektosigmoidoskopiju i biopsiju rektuma za potvrdu aktivnosti bolesti (139, 193). Kriteriji koriste broj krvavih stolica u danu te standardne markere sistemskog upalnog odgovora (SIRS, engl. System Inflammatory Response Syndrome) poput pulsa, tjelesne temperature, hemoglobina te CRP-a (139). Odrediti težinu upale kao i njezinu ekstenziju važno je radi odluke o terapijskom modalitetu (194). Iako kao ni s procjenom aktivnosti bolesti ne postoji potpuno validirana definicija remisije, smjernice preporučuju remisiju definirati kao manje od tri stolice dnevno uz odsustvo rektalnog krvarenja i uredan endoskopski nalaz sluznice kolona (193). U ovo istraživanje uključeni su bolesnici s aktivnim ulceroznim kolitisom (E3), čija aktivnost bolesti je procijenjena laboratorijskim markerima, ukupnim Mayo skorom (DAI, engl. Desease Activity Index) i endoskopskim Mayo skorom.

4.3.1.1 *KLINIČKI PARAMETRI*

U ovom istraživanju je s ciljem koreliranja s ostalim markerima aktivnosti bolesti, kao klinički indeks, korišten Indeks aktivnosti bolesti (DAI) za ulcerozni kolitis, poznat i kao Mayo indeks. Ovaj indeks se sastoji od četiri dijela: frekvencije stolica, rektalnog krvarenja, endoskopskog nalaza te liječnikove procjene težine bolesti (144). Svaki od dijelova se ocjenjuje ocjenom 0 – 3 te ukupni rezultat može iznositi 0 – 12. Aktivna bolest je definirana kao rezultat > 3. Osim DAI-ja, svim ispitanicima uključenima u istraživanje određena je dob, spol te ITM koristeći online kalkulator.

4.3.1.2 *LABORATORIJSKI PARAMETRI*

Od laboratorijskih markera aktivnosti bolesti u ovom istraživanju su korišteni broj leukocita, serumsko željezo (µmol/L), ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC izražen u µmol/L), feritin (µg/L) te CRP (mg/L) i FC. U ovom istraživanju vrijednosti CRP >5 mg/L su smatrane patološkima. Fekalni kalprotektin je određivan metodom ELISA (Calprotectin ELISA; Bühlmann Laboratories AG, Basel, Switzerland) koja koristi monoklonsko protutijelo specifično za kalprotektin prema uputama proizvođača. Prema naputku proizvođača, normalne vrijednosti FC-a su <50 µg/g. Za potrebe ovog istraživanja, odsutnost bolesti u ispitanika kontrolne skupine je definirana kao FC <50 µg/g, za ispitanike s UC-om remisija je definirana kao vrijednost FC <150 µg/g.

4.3.1.3 *ENDOSKOPSKI PARAMETRI*

Svim ispitanicima s UC-om je učinjena totalna kolonoskopija (kolonoskop i procesor Olympus Exera 180) prilikom uključivanja u istraživanje i nakon šest mjeseci liječenja s ciljem definiranja statusa aktivnosti bolesti. Za kategorizaciju ekstenzije bolesti korištena je Montreal klasifikacija (195). Proktitis (E1) podrazumijeva prisutnost bolesti samo u rektumu. Ljevostrani kolitis (E2) znači zahvaćenost rektuma i sluznice kolona

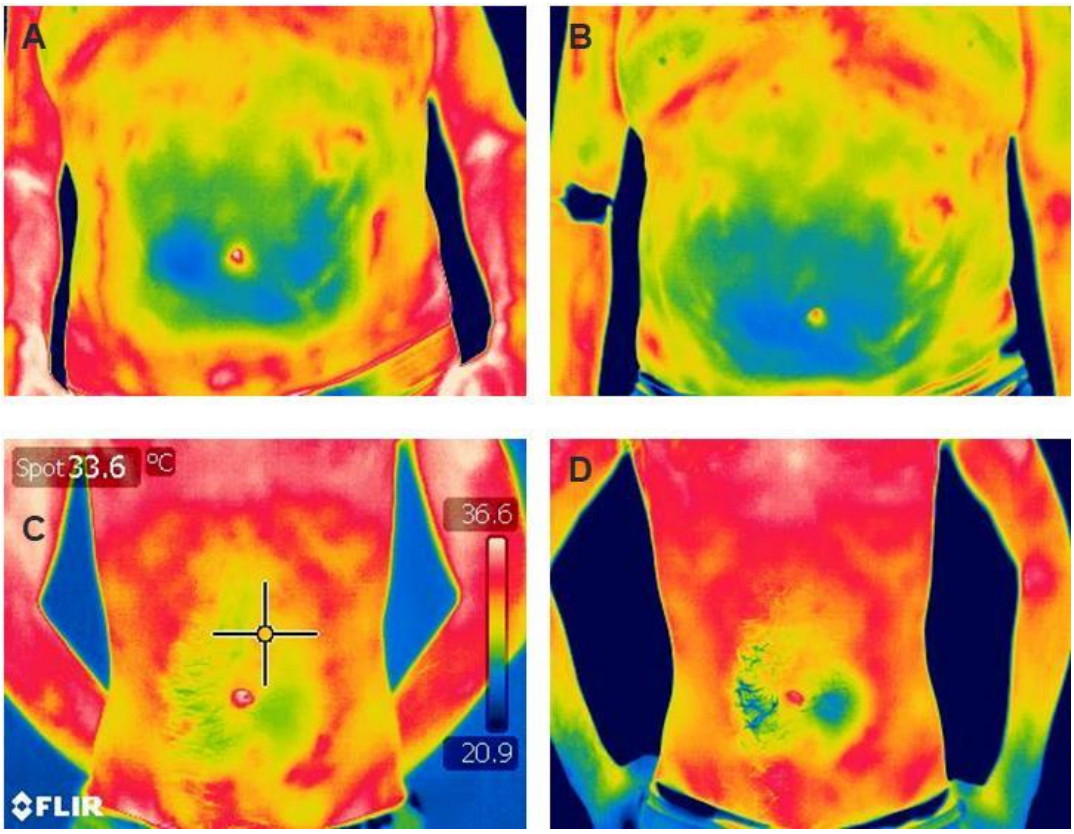
do lijenalne fleksure. O ekstenzivnom kolitisu (E3) pak, govorimo u slučaju upalom zahvaćene sluznice proksimalno od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis (193, 195). U istraživanje su uključeni ispitanici ekstenzije bolesti E3. Za kategorizaciju endoskopske aktivnosti bolesti korišten je Mayo ESS, opisan ranije. Za potrebe ovog istraživanja, Mayo ESS je izražen na skali 0 – 3 za svaki od četiriju anatomskih segmenata kolona; rektosigmoidni dio (Mayo ESS 1), descendentni kolon (Mayo ESS 2), transverzalni kolon (Mayo ESS 3), ascendentni kolon i cekum (Mayo ESS 4) te kao zbroj Mayo ESS svakog od četiriju segmenata (S-MES; engl. sum of Mayo endoscopic scores) na skali 0 – 12. Endoskopska remisija bolesti je definirana kao Mayo ESS ≤ 1, odnosno S-MES ≤ 4.

4.3.1.4 *TERMOGRAFSKI PRIKAZ*

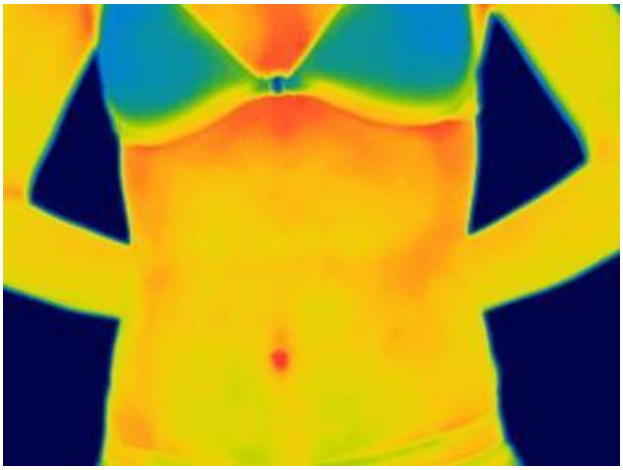
Za potrebe istraživanja svim ispitanicima s UC-om učinjeno je termografsko snimanje kod postavljanja dijagnoze (T1) i nakon šest mjeseci liječenja (T2). Korištena je IR kamera FLIR T335 (tehničke karakteristike opisane ranije) montirana na fotografski tronožac te programska podrška FLIR QuickPlot. Prije početka IR snimanja računalo je pomoću USB kabla spojeno s IR kamerom. Po pokretanju programa u računalo su uvršteni podatci o temperaturi prostorije u kojoj su izvođena snimanja, postotak vlage, udaljenost između IR kamere i ispitanika, temperatura refleksije IR zračenja od objekata u prostoru te koeficijent emisivnosti ε objekta (ljudsko tijelo ε=0,95-0,98). Temperatura i vlažnost prostorije u kojoj su ispitanici boravili je kontinuirano bila kontrolirana i stabilna, uz preporučenu temperaturu od 21°C koja tijekom snimanja nije oscilirala više od ±1ºC, pri čemu je vlažnost bila 55-65 %. Snimanja su provođena na način da su ispitanici stajali na udaljenosti od ~ 1 m od IR kamere te su imali podignute ili ruke postavljene iza leđa i pritom bili okrenuti licem prema IR kameri (Slika 13).

Slika 13. Položaj ispitanika prilikom termografskog snimanja.

Ispitanici su zamoljeni da 4h prije termografskog snimanja budu natašte te da se ne bave fizičkom aktivnošću. Svaki ispitanik je prije snimanja provodio 15-20 min bez odjeće kako bi se aklimatizirao/la na temperaturu prostorije gdje je izvođeno termografsko snimanje. Prije IR snimanja ispitanicima je provjeravana termalna snimka trbuha (ROI, engl. region of interest) te ukoliko su primijećena mjesta povišene temperature, nastala, primjerice, dodirom s odjećom, provođeno je dodatno aklimatiziranje. Snimanje ispitanika u vidljivom dijelu spektra provođeno je samo u frontalnom položaju. Nakon adekvatne prilagodbe okolišnoj temperaturi, Termogram ROI se snimio i pohranio kao digitalni termogram. Obično je uzeta jedna snimka, ali po potrebi i više, što je ovisilo o slobodnoj procjeni snimatelja (Slike 14 i 15).



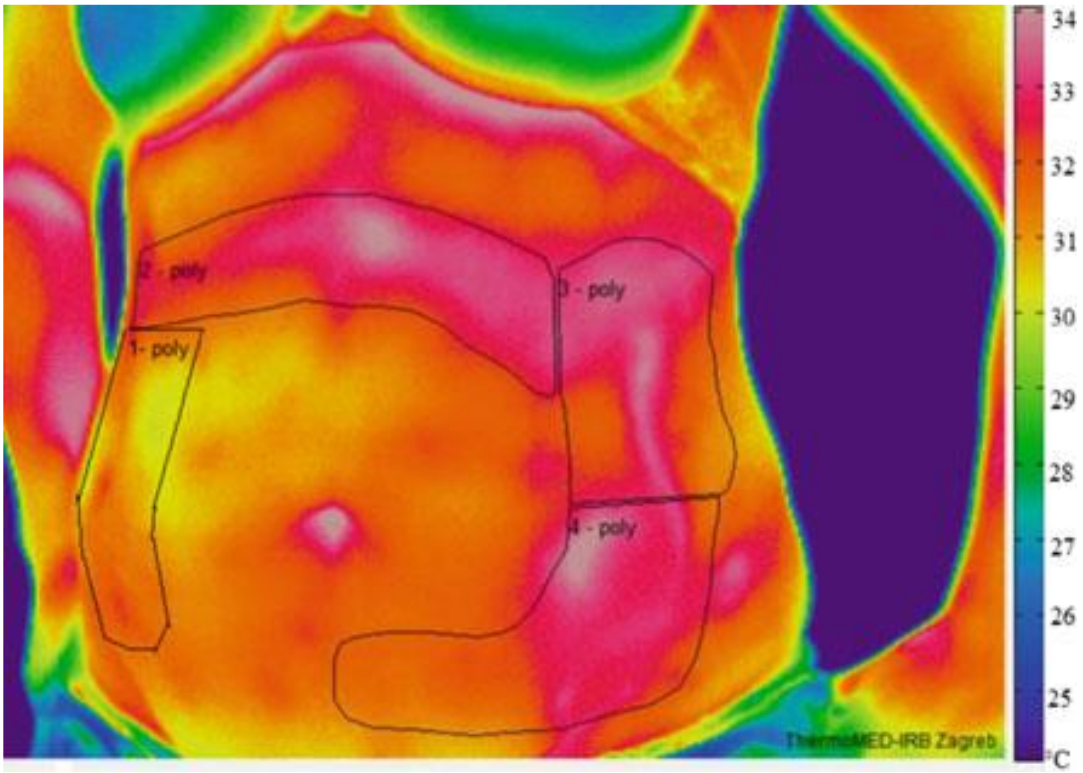
Slika 14. **Prikaz termograma dvaju bolesnika s aktivnim UC-om, prije i nakon terapije**. A – bolesnik s aktivnim UC-om; B – bolesnik A u remisiji; C – bolesnik s aktivnim UC-om; D – bolesnik C nakon 6 mjeseci s i dalje aktivnom bolesti.



Slika 15. Termogram zdravog ispitanika iz kontrolne skupine.

Termogrami su analizirani pomoću programa ThermoMED na način da je pacijentov abdomen podijeljen na četiri odsječka virtualne projekcije rektuma i debelog crijeva

(ROI 1-4, engl. region of interest) kako je predloženo u prethodnoj publikaciji (196), na način koji je prihvatila skupina autora i stručnjaka za primjenu termografije u medicini (197) (Slika 16). Navedene ROI 1-4 korespondiraju s endoskopski zabilježenom aktivnosti u četirima odsječcima debelog crijeva. Kao podatak za obradu uzimana je prosječna temperatura (Tsred) iz svakog pojedinačnog područja/površine od interesa (ROI 1-4).



Slika 16. **Termogram.** Prikaz termograma podijeljenog u četiri odsječka virtualne projekcije rektuma i debelog crijeva (ROI 1-4).

4.3.2 STATISTIČKE METODE

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovim testom. Normalno distribuirane numeričke varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija. Asimetrično distribuirane numeričke varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IQR prema eng. interquartile range). Kategorijske varijable prikazane su kao omjer i postotak.

Sve mjerene temperature pratile su normalnu distribuciju te su između grupa uspoređene korištenjem T-testa za nezavisne uzorke, T-testa za parne (zavisne) uzorke i jednosmjerne analize varijance (ANOVA) uz Tamhane naknadni test. Numeričke varijable koje nisu pratile normalnu distribuciju uspoređene su između grupa korištenjem Mann Whitney U testa i Wilcoxonova testa za parne (zavisne) uzorke. Spearmanova korelacija korištena je za usporedbu visine pojedinih temperatura i parametara aktivnosti bolesti te ITM-a, njihova povezanost je opisana Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Analiza ROC krivulje korištena je za određivanje optimalnih graničnih vrijednosti pojedinih temperatura za razlikovanje oboljelih od zdravih ispitanika te bolesnika koji su postigli remisiju od bolesnika s aktivnom bolesti.

P vrijednosti manje od 0.05 smatrane su statistički značajnima. Sve analize učinjene su pomoću statističkog programa IBM SPSS Statistics Version 23.

5 REZULTATI

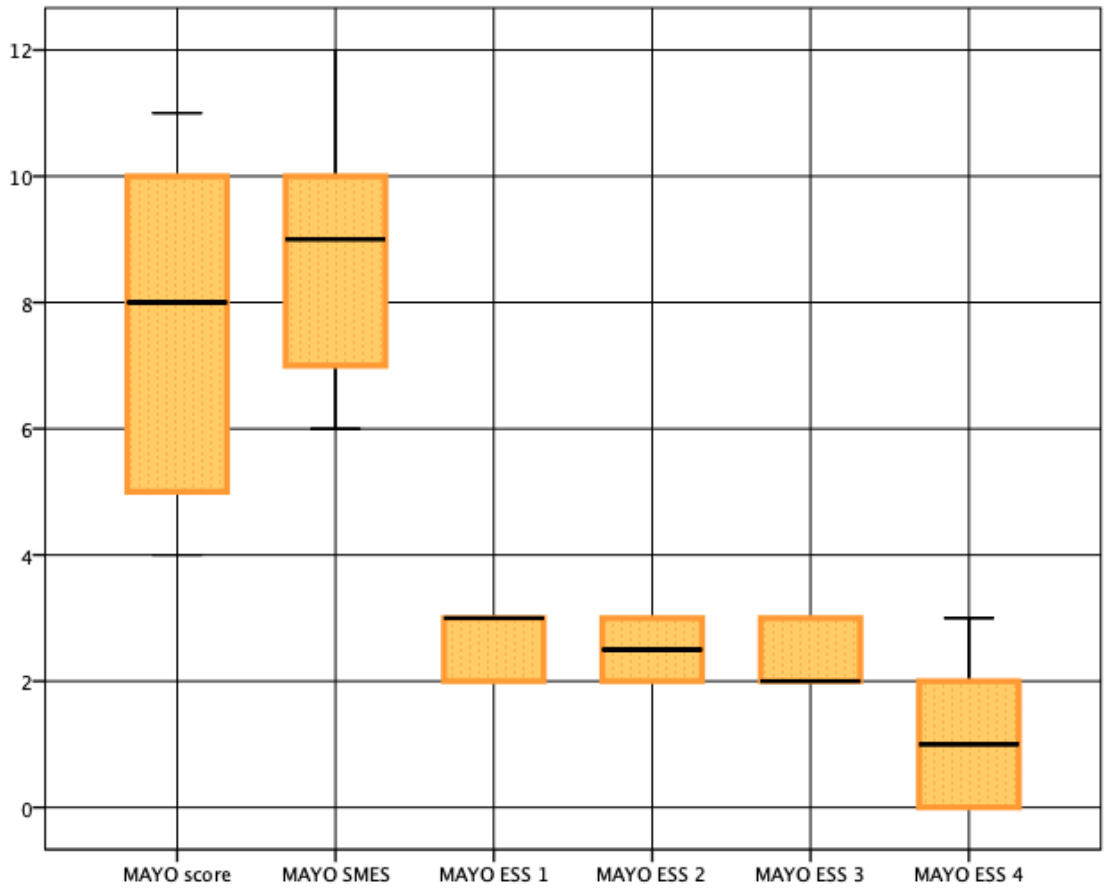
5.1 KLINIČKI I TERMOGRAFSKI PARAMETRI KOD UKLJUČIVANJA U STUDIJU

U istraživanje je uključeno ukupno 60 ispitanika: 30 UC bolesnika i 30 zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Udio muškaraca iznosio je 73% (44/60), a žena 27% (16/60). Bolesnici s UC-om bili su statistički značajno mlađi od ispitanika u kontrolnoj skupini (36 vs 52 godine; p=0.016). Dvije skupine su se očekivano znatno razlikovale po parametrima aktivnosti bolesti te su UC bolesnici imali statistički značajno više vrijednosti CRP-a (medijan 11.75 vs 1.1; p=0.003) i FC-a (medijan 1781 vs 35; p<0.001) od kontrolne skupine. Skupine se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na ITM (medijan ITM-a kod bolesnih 22.5 vs medijan ITM-a kod zdravih 24; p=0,774).

Tijekom praćenja bolesnici su prosječno liječeni dvjema linijama terapije, najčešće kombinacijom aminosalicilata i kortikosteroida. Bolest je dijagnosticirana u prosjeku godinu i pol dana prije uključivanja u istraživanje. Prilikom uključivanja u istraživanje, UC bolesnici su kao grupa, medijanom izraženo, imali 8 bodova prema kliničkom Mayo indeksu aktivnosti bolesti. Endoskopski indeks S – MES izražen medijanom za grupu je iznosio 9. Mayo ESS 1 za grupu izražen medijanom iznosio je 3, Mayo ESS 2 iznosio je 2.5, Mayo ESS 3 iznosio je 2, a Mayo ESS 4 iznosio je 1. Vidljivo je da su Mayo ESS 3 i 4 pokazivali nešto slabije izražene upalne promjene. Demografski kao i klinički parametri obiju skupina prikazani su u Tablici 2. Slika 17 prikazuje raspon vrijednosti ocjena za klinički Mayo indeks, kao i za endoskopske indekse.

Tablica 2. Inicijalni demografski i klinički parametri dviju promatranih skupina. S-MES – suma endoskopskih Mayo indeksa; ESS 1 – 4 – endoskopski sub skor za svaki od četiriju segmenata.*statistički značajno na razini P<0.05. Korišteni su Mann Whitney U test i T test za nezavisne uzorke.

	UC bolesnici	**Kontrolna skupina**	**P vrijednost**
Broj ispitanika	30/60 (50%)	30/60 (50%)	
Dob (god.)	38.8 ± 15.9	48.9 ± 15.9	**0.016***
Muški spol **Ženski spol**	25/30 (83.3%) 5/30 (16.7%)	19/30 (63.3%) 11/30 (36.7%)	
ITM	22.83 ± 3.82	23.14 ± 4.29	0.774
CRP mg/L	11.8 IQR (4.8 - 21.5)	1.1 IQR (0.7 – 1.9)	**<0.001***
FC ug/g	1781 IQR (1060 - 1800)	35 IQR (31 - 44)	**<0.001***
Broj linija terapije **5-ASA** **Kortikosteroidi** **Azatioprin** **Biologici**	2 IQR (1 - 2) 24/30 (80%) 22/30 (73.3%) 7/30 (23.3%) 3/30 (10%)		
Duljina trajanja bolesti (god.)	2.5 IQR (1 - 16)		
Leukociti	8.7 IQR (7 - 11.4)		
Hemoglobin (g/L)	121 ± 19.7		
Željezo (µmol/L) **TIBC (µmol/L)** **Feritin (µg/L)**	7 IQR (4 – 13.1) 54.75 ±11.35 50.5 IQR (24.8 - 110.3)		
Mayo indeks **S-MES** **Mayo ESS 1** **Mayo ESS 2** **Mayo ESS 3** **Mayo ESS 4**	8 IQR (5 - 10) 9 IQR (7 - 10) 3 IQR (2 - 3) 2.5 IQR (2 - 3) 2 IQR (2 - 3) 1 IQR (0 - 2)		



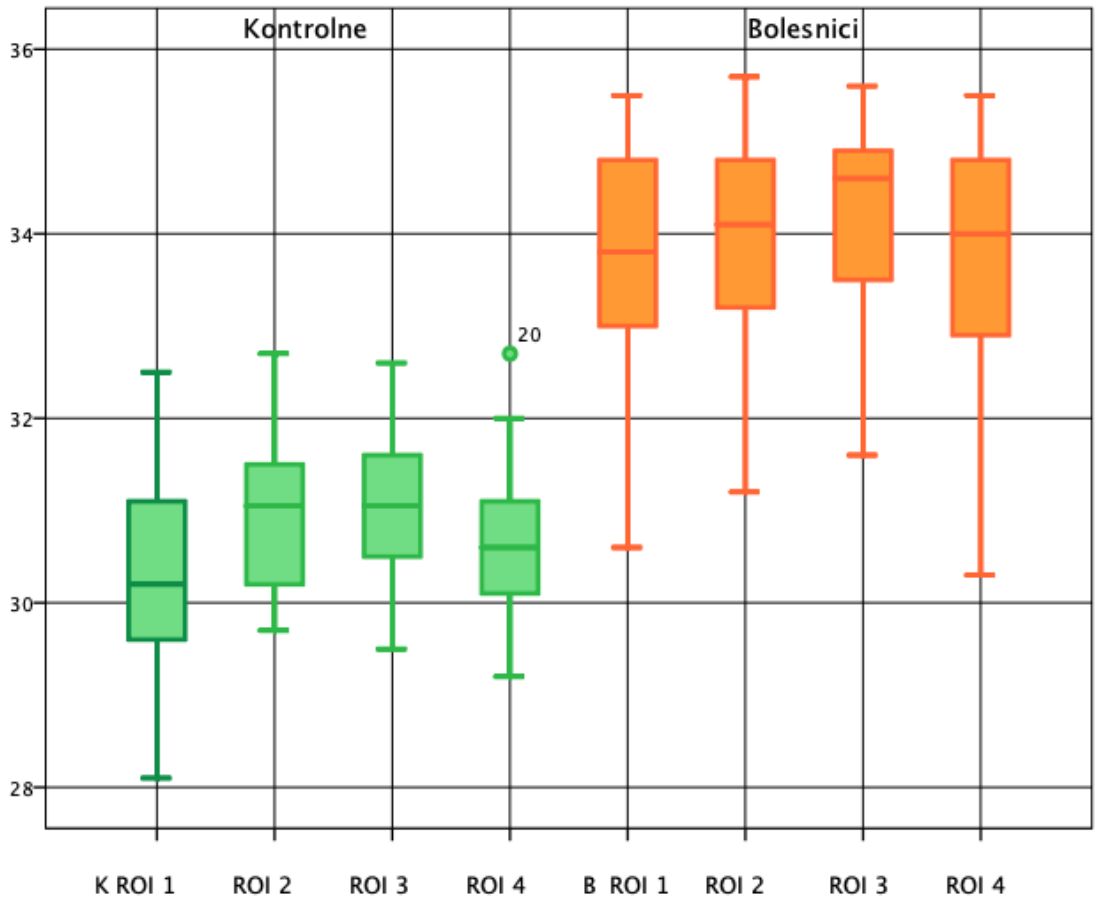
Slika 17. **Grafički prikaz raspona aktivnosti bolesti koristeći klinički i endoskopski indeks aktivnosti.** S-MES – suma endoskopskih Mayo indeksa. ESS – endoskopski sub skor.

5.1.1 KOMPARACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA IZMEĐU BOLESNIKA I KONTROLNE SKUPINE TE ODNOS PREMA INDEKSU TJELESNE MASE

Prilikom uključivanja bolesnika u studiju, osim utvrđivanja kliničkog statusa bolesti, učinjen im je i termogram (T1) koji je uspoređen s termogramom ispitanika iz kontrole skupine. Kao što je moguće vidjeti iz Tablice 3, kontrolna skupina imala je nešto niže prosječne temperature u „ROI 1“, „ROI 2“, „ROI 3“ i „ROI 4“, nego UC bolesnici. Bolesnici s aktivnim UC-om imali su konzistentno više prosječne temperature u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 3, Slika 18). Nadalje će biti testirano jesu li se dvije skupine ispitanika statistički značajno razlikovale obzirom na prosječnu temperaturu u svakom od ROI-ja (Tablice 4 – 12).

Tablica 3. Usporedba prosječnih temperatura termograma T1 prema ROI-ju između dviju promatranih skupina.

Tsred u T1		**Aritmetička sredina**	**Medijan**	**Standardna devijacija**
Kontrolna skupina	ROI 1	30,28	30,20	1,13
	ROI 2	30,95	31,05	0,82
	ROI 3	31,08	31,05	0,69
	ROI 4	30,61	30,60	0,78
UC bolesnici	ROI 1	33,65	33,80	1,34
	ROI 2	33,90	34,10	1,14
	ROI 3	34,12	34,60	1,09
	ROI 4	33,82	34,00	1,26



Slika 18. Distribucija prosječnih temperatura u dvjema promatranim skupinama za ROI 1, ROI 2, ROI 3 i ROI 4. Lijevo = Kontrolna skupina; Desno = UC bolesnici.

Prosječne temperature u **ROI 1, ROI 2 i ROI 4** za obje skupine ispitanika bile su raspodijeljene normalno (Tablica 4, 6 i 8), stoga je kako bi se odgovorilo na pitanje postoji li statistički značajna razlika između dviju skupina ispitanika u ovim regijama korišten parametrijski T-test (Tablica 5, 7 i 9). Levenov test jednakosti varijanci za ROI 1 (F=0,949; P=0,334) i ROI 2 (F=2,739; P=0,103) pokazao je da su varijance bile jednake među skupinama dok za ROI 4 (F=7,503; P=0,008) varijance nisu bile jednake među skupinama.

Tablica 4. **Testiranje normalnosti distribucije prosječnih temperatura kod promatranih skupina u ROI 1 Kolmogorov-Smirnovljevim testom**

Prosječna temperatura u ROI 1	**Statistik**	**df**	**P**
Kontrolna skupina	,078	30	,200
UC bolesnici	,125	30	,200

Tablica 5. T-test prosječnih temperatura T1 u ROI 1 između kontrolne skupine i UC bolesnika

Prosječna temperatura u ROI 1	**t**	**df**	**P**
Kontrolna skupina vs. UC bolesnici	-10,519	58	,000

Tablica 6. Testiranje normalnosti distribucije prosječnih temperatura kod promatranih skupina u ROI 2 Kolmogorov-Smirnovljevim testom

Prosječna temperatura u ROI 2	**Statistik**	**df**	**P**
Kontrolna skupina	,144	30	,113
UC bolesnici	,133	30	,118

Tablica 7. T-test prosječnih temperatura T1 u ROI 2 između kontrolne skupine i UC bolesnika

Prosječna temperatura u ROI 2	**t**	**df**	**P**
Kontrolna skupina vs UC bolesnici	-11,517	58	,000

Tablica 8. Testiranje normalnosti distribucije prosječnih temperatura kod promatranih skupina u ROI 4 Kolmogorov-Smirnovljevim testom

Prosječna temperatura u ROI 4	**Statistik**	**df**	**P**
Kontrolna skupina	,087	30	,200
UC bolesnici	,144	30	,116

Tablica 9. T-test prosječnih temperatura T1 u ROI 4 između kontrolne skupine i UC bolesnika

Prosječna temperatura u ROI 4	**t**	**df**	**P**
Kontrolna skupina vs UC bolesnici	-11,847	48,302	,000

Provedeni T-testovi između prosječnih temperatura u **ROI 1** (Tablica 5), **ROI 2** (Tablica 7) i **ROI 4** (Tablica 9) kontrolne skupine i UC bolesnika pokazali su da su se dvije skupine statistički značajno razlikovale, a iz Tablice 3 koja prikazuje deskriptivne podatke prosječnih temperatura ispitanika po ROI vidljivo je da su UC bolesnici prije liječenja imali značajno višu prosječnu temperaturu u navedenim regijama nego kontrolna skupina zdravih sudionika.

S druge strane, prosječne temperature u **ROI 3** u skupini UC bolesnika bile su raspodijeljene asimetrično (Tablica 10), stoga je korišten neparametrijski Mann-Whitney test za testiranje razlika između dviju skupina ispitanika (Tablica 11 i 12).

Tablica 10. Testiranje normalnosti distribucije prosječnih temperatura kod promatranih skupina u ROI 3 Kolmogorov-Smirnovljevim testom

Prosječna temperatura u ROI 3	**Statistik**	**df**	**P**
Kontrolna skupina	,087	30	,200
UC bolesnici	,202	30	,003

Tablica 11. Rangovi termografskog nalaza ROI 3 kontrolne skupine i UC bolesnika

Prosječna temperatura u ROI 3	**N**	**Mean Rank**
Kontrolna skupina	30	15,87
UC bolesnici	30	45,13

Tablica 12. Mann-Whitney test termografskog nalaza ROI 3 kontrolne skupine bolesnika

	Mann-Whitney test
Mann-Whitney U	11,000
p	0,000

Iz Tablice 11 i 12 vidljivo je da je i za **ROI 3** također zabilježena statistički značajna razlika u prosječnoj temperaturi između kontrolne skupine i UC bolesnika, na način da je kod UC bolesnika prosječna temperatura bila viša.

Tablica 13 pokazuje sumirani prikaz dobivenih razlika termografskih nalaza prema ROI-ju između kontrolne skupine i bolesnika.

Tablica 13. Sumirani prikaz dobivenih razlika termografskih nalaza prema ROI-ju između kontrolne skupine i bolesnika

	ROI 1	**ROI 2**	**ROI 3**	**ROI 4**
Kontrolna skupina	30.28 ± 1.13	30.95 ± 0.82	31,05 IQR (30.5-31.6)	30.61 ± 0.78
UC bolesnici	33.65 ± 1.34	33.90 ± 1.14	34.60 IQR (33.5-34.9)	33,82 ± 1.26
P	,000	,000	,000	,000

Provedenom korelacijskom analizom između termografskih parametara i ITM bolesnih i zdravih ispitanika (Tablica 14) dobivene su statistički značajne korelacije između ITM i prosječne temperature u ROI 3 kod zdravih te ITM i ROI 1, 3 i 4 kod bolesnika s UC-om. Navedene dobivene statistički značajne povezanosti nalaze se u kategorijama lake i srednje povezanosti.

Tablica 14. **Korelacija ITM-a i termografskih parametara.** *statistički značajno na razini P<0.05. Korištena je Spearmanova korelacija.

T1	**Bolesnici s UC-om ITM**	**Kontrolna skupina ITM**
T1 sred ROI 1	Rho=-0.430 **P=0.018***	Rho= -0.045 P=0.812
T1 sred ROI 2	Rho=-0.221 P=0.241	Rho= -0.266 P=0.155
T1 sred ROI 3	Rho=-0.382 **P=0.037***	Rho=-0.392 **P=0.032***
T1 sred ROI 4	Rho=-0.450 **P=0.013***	Rho=-0.299 P=0.109

5.1.2 KORELACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA T1 S KLINIČKIM, LABORATORIJSKIM I ENDOSKOPSKIM MARKERIMA AKTIVNOSTI BOLESTI

Osim termografskih razlika između dviju promatranih skupina, u ovom istraživanju je provedena i korelacija termografskih parametara sa standardnim endoskopskim, kliničkim i laboratorijskim markerima aktivnosti ulceroznog kolitisa. Dobivene korelacije između termografskih parametara te kliničkog i endoskopskog indeksa Mayo u vremenu T1 prikazane su u Tablici 15.

Tablica 15. Korelacija termografskih parametara T1 s endoskopskim i kliničkim markerima aktivnosti bolesti na skupini UC bolesnika. *statistički značajno na razini P<0.05; **statistički značajno na razini P<0.01. Korištena je Spearmanova korelacija

	Mayo indeks	**S-MES**	**Mayo ESS 1**	**Mayo ESS 2**	**Mayo ESS 3**	**Mayo ESS 4**
T1 sred ROI 1	Rho= 0.111 P=0.559	Rho= 0.086 P=0.653	Rho= -0.209 P=0.268	Rho= -0.143 P=0.452	Rho= -0.146 P=0.442	Rho= 0.479 **P=0.007****
T1 sred ROI 2	Rho= 0.098 P=0.605	Rho= 0.104 P=0.586	Rho= -0.158 P=0.403	Rho= -0.085 P=0.656	Rho= -0.102 P=0.590	Rho= 0.454 **P=0.012***
T1 sred ROI 3	Rho= 0.215 P=0.253	Rho= 0.134 P=0.481	Rho= -0.108 P=0.569	Rho= -0.035 P=0.855	Rho= 0.012 P=0.951	Rho= 0.387 **P=0.035***
T1 sred ROI 4	Rho= 0.224 P=0.234	Rho= 0.163 P=0.388	Rho= -0.135 P=0.476	Rho= -0.050 P=0.793	Rho= -0.035 P=0.853	Rho= 0.497 **P=0.005****

Kako je vidljivo iz Tablice 15, korelirajući termografske parametre u bolesnika s aktivnim ekstenzivnim UC-om, nije zabilježena statistički značajna korelacija s promatranim endoskopskim i kliničkim markerima aktivnosti bolesti, *osim s Mayo ESS 4 s kojim su korelacije srednje i lake.*

Tablica 16 prikazuje korelacije termografskih parametara kod UC bolesnika s laboratorijskim parametrima i duljinom trajanja bolesti. Iz tablice je vidljivo da termografski parametri nisu statistički značajno korelirali niti s laboratorijskim parametrima niti duljinom trajanja bolesti.

Tablica 16. Korelacija termografskih parametara T1 s laboratorijskim parametrima aktivnosti bolesti i duljinom trajanja bolesti u skupini UC bolesnika. Korištena je Spearmanova korelacija.

T1	FC	CRP	L	Hb	Fe	TIBC	feritin	Duljina trajanja bolesti
T1 sred ROI 1	Rho= 0.70 P=0.714	Rho= 0.252 P=0.179	Rho= -0.082 P=0.666	Rho= -0.076 P=0.688	Rho= -0.175 P=0.356	Rho= 0.301 P=0.106	Rho= -0.062 P=0.744	Rho= 0.133 P=0.482
T1 sred ROI 2	Rho= 0.017 P=0.930	Rho= 0.286 P=0.125	Rho= -0.103 P=0.588	Rho= -0.052 P=0.786	Rho= -0.133 P=0.485	Rho= 0.198 P=0.293	Rho= 0.056 P=0.768	Rho= 0.035 P=0.854
T1 sred ROI 3	Rho= 0.084 P=0.661	Rho= 0.240 P=0.202	Rho= -0.147 P=0.439	Rho= 0.000 P=0.999	Rho= -0.087 P=0.648	Rho= 0.206 P=0.274	Rho= 0.095 P=0.619	Rho= 0.073 P=0.703
T1 sred ROI 4	Rho= 0.112 P=0.555	Rho= 0.304 P=0.102	Rho= -0.207 P=0.272	Rho= -0.101 P=0.596	Rho= -0.194 P=0.305	Rho= 0.231 P=0.220	Rho= -0.058 P=0.761	Rho= 0.050 P=0.792

U Tablici 17 prikazane su međusobne korelacije kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih parametara aktivnosti bolesti u skupini UC bolesnika. Kao što je vidljivo, statistički značajno su bili povezani CRP i Mayo indeks te FC sa S – MES, Mayo ESS 1, 2 i 3. Navedene korelacije nalaze se u kategoriji srednje povezanosti.

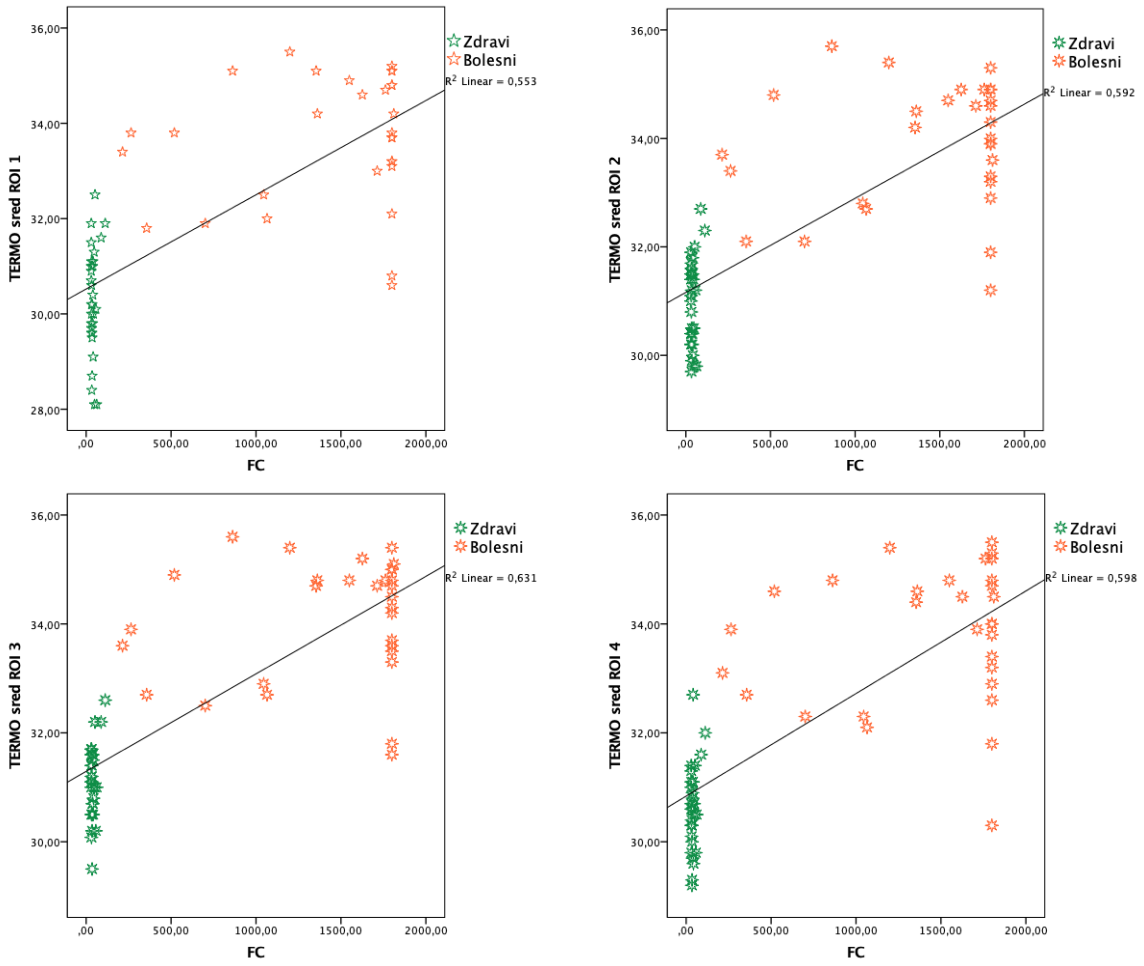
Tablica 17. Međusobna korelacija kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih parametara u skupini UC bolesnika. Korištena je Spearmanova korelacija. L = leukociti; Hb = hemoglobin.

	Mayo indeks	**S-MES**	**Mayo ESS 1**	**Mayo ESS 2**	**Mayo ESS 3**	**Mayo ESS 4**
FC	Rho= 0.323 P=0.082	Rho=0.427 **P=0.019***	Rho=0.407 **P=0.026***	Rho=0.457 **P=0.008****	Rho=0.456 **P=0.011***	Rho=0.153 P=0.419
CRP	Rho= 0.419 **P=0.021***	Rho=0.236 P=0.210	Rho=0.197 P=0.297	Rho=0.285 P=0.127	Rho=0.145 P=0.443	Rho=0.158 P=0.405
L	Rho= -0.088 P=0.664	Rho=0.065 P=0.731	Rho=-0.012 P=952	Rho= -0.077 P=0.686	Rho= -0.208 P=0.269	Rho=0.274 P=0.143
Hb	Rho= -0.191 P=0.312	Rho=-0.247 P=0.188	Rho=-0.197 P=0.297	Rho= -0.262 P=0.162	Rho= -0.323 P=0.082	Rho= -0.119 P=0.532
Željezo	Rho= -0.236 P=0.210	Rho=-0.154 P=0.417	Rho=-0.031 P=0.871	Rho= -0.112 P=0.557	Rho= -0.149 P=0.431	Rho= -0.195 P=0.301
TIBC	Rho= -0.239 P=0.204	Rho=0.202 P=0.283	Rho=0.108 P=0.570	Rho=0.158 P=0.405	Rho=0.094 P=0.620	Rho=0.213 P=0.260
Feritin	Rho= -0.064 P=0.736	Rho=-0.192 P=0.308	Rho=-0.070 P=0.715	Rho= -0.150 P=0.428	Rho= -0.165 P=0.383	Rho= -0.197 P=0.297

Provedena korelacijska analiza laboratorijskih parametara, CRP-a i FC-a s termografskim parametrima na objema skupinama ispitanika ukazala je na statistički značajnu povezanost tih parametara. Fekalni kalprotektin korelirao je s termogramima u kategoriji visoke povezanosti dok su se korelacije dobivene između termograma i CRP-a nalazile u kategoriji lake povezanosti (Tablica 18 i Slika 19).

Tablica 18. Korelacija termografskih parametara T1 s fekalnim kalprotektinom i CRP-om kao standardnim laboratorijskim parametrima aktivnosti bolesti na skupini UC bolesnika i zdravih ispitanika. Korištena je Pearsonova korelacija. *statistički značajno na razini P<0.05. ** statistički značajno na razini P<0.01.

T1	FC	CRP
T1 sred ROI 1	r= 0.744 P=0.000**	r= 0.277 P=0.032*
T1 sred ROI 2	r= 0.769 P=0.000**	r= 0.339 P=0.008**
T1 sred ROI 3	r= 0.794 P=0.000**	r= 0.328 P=0.010*
T1 sred ROI 4	r= 0.773 P=0.000**	r= 0.315 P=0.014*



Slika 19. Povezanost termografskih parametara T1 i FC-a kod UC bolesnika i zdravih ispitanika.

5.2 KLINIČKI I TERMOGRAFSKI PARAMETRI NAKON LIJEČENJA

Nakon perioda praćenja i liječenja tijekom šest mjeseci, bolesnici su reevaluirani i pozvani na novo termografsko snimanje (T2). Od njih 30, 17 bolesnika (57%) je postiglo remisiju, a 13 bolesnika (43%) je i dalje imalo aktivnu bolest.

U Tablici 19 prikazani su deskriptivni podatci kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih parametara u skupini UC bolesnika, kao i zabilježene razlike u nalazima nakon provedenog liječenja. Razlike su računate T-testom odnosno Mann Whitneyevim testom za zavisne uzorke, ovisno o tome je li raspodjela varijabli bila normalna ili ne.

Kako je i bilo očekivano, UC bolesnici koji su postigli remisiju bolesti imali su statistički značajno niže vrijednosti FC-a, CRP-a, leukocita, Mayo indeksa te S-MES u odnosu na inicijalne vrijednosti kod uključivanja u ovo istraživanje. Također, zabilježene su statistički značajne razlike u vrijednostima hemoglobina i parametrima metabolizma željeza.

Podskupina bolesnika koji nakon šest mjeseci liječenja nisu postigli remisiju, već su nastavili imati aktivnu bolest nisu se po svojim kliničkim, laboratorijskim i endoskopskim parametrima aktivnosti bolesti razlikovali u odnosu na parametre kod uključivanja u istraživanje, osim obzirom na Mayo indeks koji je bio nešto niži u kontrolnom intervalu (Tablica 19).

Tablica 19. Pregled dinamike markera aktivnosti bolesti u UC bolesnika ovisno o statusu aktivnosti bolesti

	Inicijalni parametri	Kontrolno mjerenje	P vrijednost
FC (µg/g)			
Remisija	1713 IQR (781.5 - 1800)	38 IQR (30 – 178.5)	**<0.001***
Aktivna bolest	1800 IQR (1357.5 - 1800)	1223.38 ± 453.46	0.081
CRP (mg/L)			
Remisija	9.10 IQR (1.9 – 32.4)	3.2 IQR (1.15 – 4.95)	**0.023***
Aktivna bolest	15.44 ± 7.2	8 IQR (5.35 – 18.05)	0.062
ITM			
Remisija	23.6 ± 4.21	24 ± 4	0.979
Aktivna bolest	21.69 ± 3.4	22.64 ± 3.85	0.507
Leukociti			
Remisija	9.7 IQR (8.25 - 11.7)	8.6 ± 2.36	**0.025***
Aktivna bolest	8.4 IQR (6.6 – 13.6)	9.9 ± 4.23	0.917
Hemoglobin			
Remisija	116.8 ± 20.9	140.7 ± 13.2	**0.003***
Aktivna bolest	122.6 ± 13.6	127.7 ± 13.4	0.380
Željezo (µmol/L)			
Remisija	7.4 ± 5.3	12.72 ± 5.27	**0.034***
Aktivna bolest	8.3 ± 4.93	10.72 ± 5.28	0.224
TIBC (µmol/L)			
Remisija	51.28 ± 9.31	58.3 ± 7.03	0.422
Aktivna bolest	56 ± 12.93	58.92 ± 9.9	0.515
Feritin (µg/L)			
Remisija	91.31 ± 125.9	120 IQR (48.2 - 233)	0.058
Aktivna bolest	96.9 ± 104.43	45 IQR (23.8 – 107.3)	0.807
S-MES			
Remisija	9 IQR (6 - 11)	0 IQR (0 – 2.5)	**<0.001***
Aktivna bolest	9 IQR (8 - 10.5)	10 IQR (8.5 - 12)	0.526
MAYO indeks			
Remisija	7.9 ± 2.2	0 IQR (0 – 1)	**<0.001***
Aktivna bolest	9 IQR (5 - 10)	6.23 ± 3.7	**0.020***

Uspoređujući kliničke, laboratorijske i endoskopske parametre aktivnosti bolesti između dviju podskupina bolesnika s UC-om, bolesnici koji su nakon perioda liječenja postigli remisiju imali su statistički značajno više vrijednosti hemoglobina i feritina, niže vrijednosti FC-a i CRP-a te bolji klinički i endoskopski indeks u odnosu na bolesnike s trajno aktivnom bolesti (P<0.05 za sve usporedbe) (Tablica 20).

Bolesnici koji su postigli remisiju liječeni su s više linija terapije (M=2 vs M=1.5; P=0.035) te su češće bili na terapiji kortikosteroidima (88% vs 54%; P=0.038) u odnosu na one s trajno aktivnom bolesti.

Tablica 20. Pregled dinamike markera aktivnosti bolesti između dviju podgrupa UC bolesnika u kontrolnom intervalu

	Bolesnici u remisiji	**Trajno aktivna bolest**	**P vrijednost**
Broj bolesnika	17	13	-
ITM	24 ± 4	22.64 ± 3.85	0.435
Leukociti	8.6 ± 2.36	9.9 ± 4.23	0.167
CRP (mg/L)	3.2 IQR (1.15 – 4.95)	8 IQR (5.35 – 18.05)	**0.014***
FC ug/g	38 IQR (30 – 178.5)	1223.38 ± 453.46	**<0.001***
Hemoglobin (g/L)	140.7 ± 13.2	127.7 ± 13.4	**0.016***
Fe (µmol/L) **TIBC (µmol/L)** **Feritin (µg/L)**	12.72 ± 5.27 58.3 ± 7.03 120 IQR (48.2 - 233)	10.72 ± 5.28 58.92 ± 9.9 45 IQR (23.8 – 107.3)	0.283 0.426 **0.020***
Mayo indeks **S-MES** **Mayo ESS 1** **Mayo ESS 2** **Mayo ESS 3** **Mayo ESS 4**	0 IQR (0 - 1) 0 IQR (0 – 2.5) 0 IQR (0 - 1) 0 IQR (0 - 1) 0 IQR (0 – 1) 0 IQR (0 - 0)	6.23 ± 3.7 10 IQR (8.5 - 12) 3 IQR (2 - 3) 3 IQR (2 - 3) 3 IQR (2 - 3) 2 IQR (1 - 3)	**<0.001*** **<0.001*** **<0.001*** **<0.001*** **<0.001*** **<0.001***

5.2.1 KOMPARACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA U KONTROLNOM INTERVALU

Podskupina bolesnika u remisiji, promatrano u T2 i podskupina bolesnika koji nisu postigli remisiju (T2) nisu se međusobno razlikovale u presječnom dijelu istraživanja (T1) što ukazuje na homogenost skupine bolesnih u T1 (P>0.05 za sve usporedbe). Uspoređujući te vrijednosti s termogramima nakon šest mjeseci terapije (T2), jasno je vidljivo kako je podskupina bolesnika u remisiji zabilježila statistički značajan pad u prosječnoj temperaturi u svim ROI-jima dok isto nije bilo prisutno u podskupini bolesnika s trajno aktivnom bolesti (Tablica 21).

Tablica 21. Pregled dinamike termografskih parametara među podskupinama bolesnika ovisno o statusu bolesti.

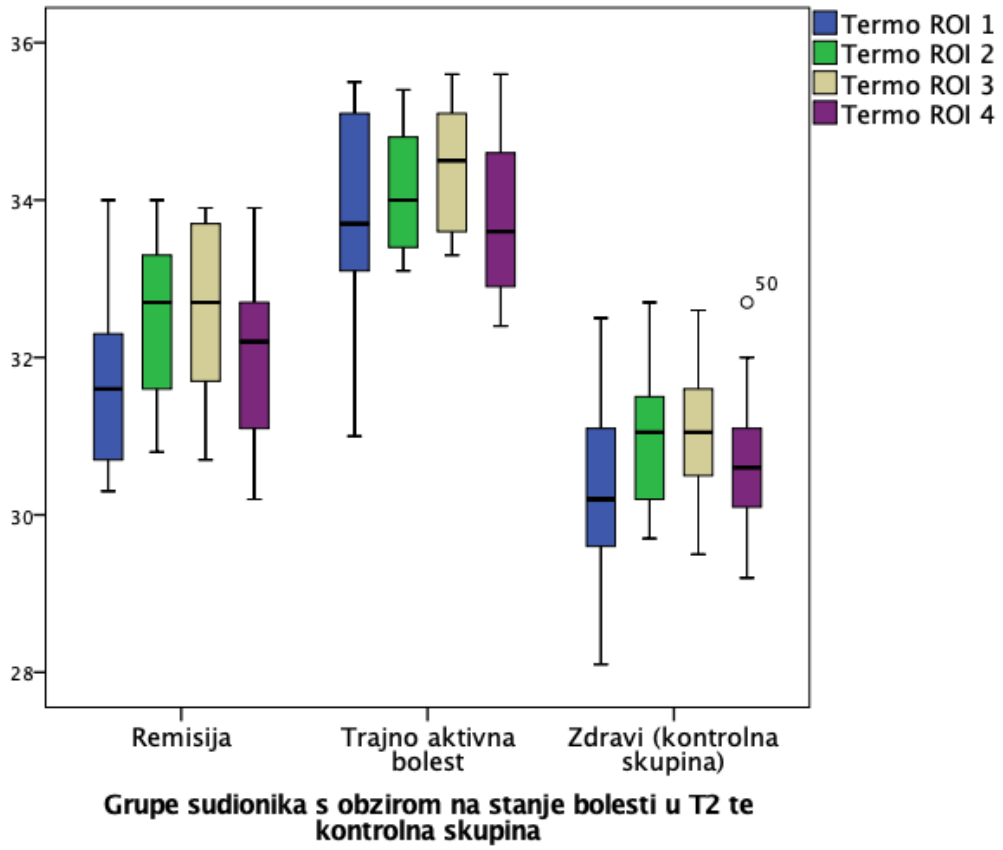
	T1	**T2**	**P vrijednost**
Tsred ROI 1 *Remisija*	33.32 ± 1.28	31.7 ± 1.12	**<0.001***
Aktivna bolest	34.3 ± 0.9	33.8 ± 1.4	0.073
Tsred ROI 2 *Remisija*	33.65 ±1.09	32.43 ± 1.03	**0.001***
Aktivna bolest	34.31 ± 0.72	34.08 ± 0.78	0.199
Tsred ROI 3 *Remisija*	33.77 ±1.12	32.57 ±1.01	**<0.001***
Aktivna bolest	34.8 IQR (34.4 - 35)	34.5 IQR(33.6 -35.2)	0.306
Tsred ROI 4 *Remisija*	33.5 ± 1.17	32 ±1.1	**<0.001***
Aktivna bolest	34.6 IQR (34.2 – 35)	33.9 ± 1.16	0.132

Također, uspoređujući termografske parametre dviju podskupina samo u T2, jasno je vidljivo da su bolesnici u remisiji imali statistički značajno niže temperature (P<0.05 za sve usporedbe) od onih kod kojih je bolest ostala aktivna, u svim ROI-jima (Tablica 22,

Slika 20). Također, bolesnici koji su postigli remisiju razlikovali su se i od onih ispitanika u kontrolnoj skupini, na način da su imali statistički značajno višu Tsred u svim ROI-jima (Tablica 22, Slika 20). Rezultati su također pokazali da su se razlikovali i ispitanici kod kojih je bolest ostala aktivna od zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini na način da u svim ROI-jima imaju statistički značajno višu prosječnu temperaturu (Tablica 22, Slika 20).

Tablica 22. Termografski parametri T2 kod podskupina bolesnika u remisiji i s trajno aktivnom bolesti te komparacija s kontrolnom skupinom. *statistički značajno na razini P<0.05. Korištena je jednosmjerna ANOVA. **Tamhane naknadni test, P<0.05.

T2	Bolesnici u remisiji (1) (N=17)	Trajno aktivna bolest (2) (N=13)	Kontrolna skupina (3) (N=30)	P vrijednost	Statistički značajna razlika**
T2 sred ROI 1	31.68 ±1.11	33.81 ±1.38	30.28 ±1.13	**<0.001***	1 vs 2 1 vs 3 2 vs 3
T2 sred ROI 2	32.54 ±1.05	34.08 ±0.78	30.95 ±0.82	**<0.001***	1 vs 2 1 vs 3 2 vs 3
T2 sred ROI 3	32.55 ±1.11	34.5 IQR (33.55 – 35.15)	31.08 ±0.69	**<0.001***	1 vs 2 1 vs 3 2 vs 3
T2 sred ROI 4	32.05 ±1.02	33.87 ±1.16	30.61 ±0.78	**<0.001***	1 vs 2 1 vs 3 2 vs 3



Slika 20. Grafički prikaz distribucije temperatura T2 između dviju podskupina bolesnika (remisija i trajno aktivna bolest) u kontrolnom intervalu te kontrolne skupine zdravih sudionika prema ROI-ju.

5.2.2 KORELACIJA TERMOGRAFSKIH PARAMETARA T2 S KLINIČKIM, LABORATORIJSKIM I ENDOSKOPSKIM MARKERIMA AKTIVNOSTI BOLESTI

U kontrolnom intervalu u skupini UC bolesnika jasno se razlikuju dvije podskupine; ispitanici u remisiji te ispitanici s trajno aktivnom bolesti. Provedenom korelacijskom analizom dobivena je značajna povezanost termografskih parametara T2 i standardnih markera aktivnosti bolesti (Tablica 23). Povezanost je jasno utvrđena za FC, Mayo indeks, S-MES te Mayo ESS 1 – 4. Navedene korelacije značajne su na razini $P<0.01$, a nalaze se u kategoriji srednjih povezanosti.

Tablica 23. Korelacija termografskih parametara T2 s kliničkim, laboratorijskim i endoskopskim markerima aktivnosti bolesti. *statistički značajno na razini P<0.05, **statistički značajno na razini P<0.01. Korištena je Spearmanova korelacija.

	FC	CRP	Mayo indeks	S-MES	Mayo ESS 1	Mayo ESS 2	Mayo ESS 3	Mayo ESS 4
T2 sred ROI 1	Rho= 0.601 **P=0.001 ****	Rho= 0.014 P=0.941	Rho= 0.590 **P=0.001****	Rho= 0.563 **P=0.001 ****	Rho= 0.550 **P=0.002 ****	Rho= 0.550 **P=0.002 ****	Rho= 0.580 **P=0.001 ***	Rho= 0.483 **P=0.007 ****
T2 sred ROI 2	Rho= 0.572 **P=0.001 ****	Rho= 0.039 P=0.839	Rho= 0.557 **P=0.001****	Rho= 0.525 **P=0.003 ****	Rho= 0.511 **P=0.004 ****	Rho= 0.511 **P=0.004 ****	Rho= 0.570 **P=0.001 ****	Rho= 0.417 **P=0.022 ***
T2 sred ROI 3	Rho= 0.581 **P=0.001 ****	Rho= 0.032 P=0.865	Rho= 0.561 **P=0.001****	Rho= 0.544 **P=0.002 ****	Rho= 0.529 **P=0.003 ****	Rho= 0.529 **P=0.003 ****	Rho= 0.599 **P<0.001 ****	Rho= 0.444 **P=0.014 ***
T2 sred ROI 4	Rho= 0.610 **P<0.001 ****	Rho= 0.144 P=0.448	Rho= 0.605 **P<0.001****	Rho= 0.604 **P<0.001 ****	Rho= 0.609 **P<0.001 ****	Rho= 0.609 **P<0.001 ****	Rho= 0.602 **P<0.001 ****	Rho= 0.477 **P=0.008 ****
FC	-	Rho= 0.330 P=0.075	Rho= 0.795 **P<0.001****	Rho= 0.811 **P<0.001 ****	Rho= 0.812 **P<0.001 ****	Rho= 0.812 **P<0.001 ****	Rho= 0.818 **P<0.001 ****	Rho= 0.645 **P<0.001 ****
CRP	Rho= 0.330 P=0.075	-	Rho= 0.348 P=0.059	Rho= 0.420 **P=0.021 ***	Rho= 0.387 **P=0.034 ***	Rho= 0.387 **P=0.034 ***	Rho= 0.472 **P=0.008 ****	Rho= 0.325 P=0.080
Leukociti	Rho= 0.178 P=0.347	Rho= 0.431 **P=0.017***	Rho= 0.283 P=0.130	Rho= 0.203 P=0.281	Rho= 0.228 P=0.225	Rho= 0.228 P=0.225	Rho= 0.251 P=0.181	Rho= 0.041 P=0.831
Hemoglobin	Rho= -0.226 P=0.230	Rho= -0.243 P=0.196	Rho= -0.279 P=0.135	Rho= -0.318 P=0.087	Rho= -0.310 P=0.095	Rho= -0.310 P=0.095	Rho= -0.398 **P=0.030 ***	Rho= -0.319 P=0.085
Željezo	Rho= -0.223 P=0.236	Rho= -0.059 P=0.757	Rho= -0.102 P=0.591	Rho= -0.209 P=0.267	Rho= -0.140 P=0.459	Rho= -0.140 P=0.459	Rho= -0.274 P=0.143	Rho= -0.326 P=0.078
Feritin	Rho= -0.235 P=0.212	Rho= -0.211 P=0.262	Rho= -0.269 P=0.151	Rho= -0.337 P=0.069	Rho= -0.311 P=0.094	Rho= -0.311 P=0.094	Rho= -0.339 P=0.067	Rho= -0.412 **P=0.024 ***

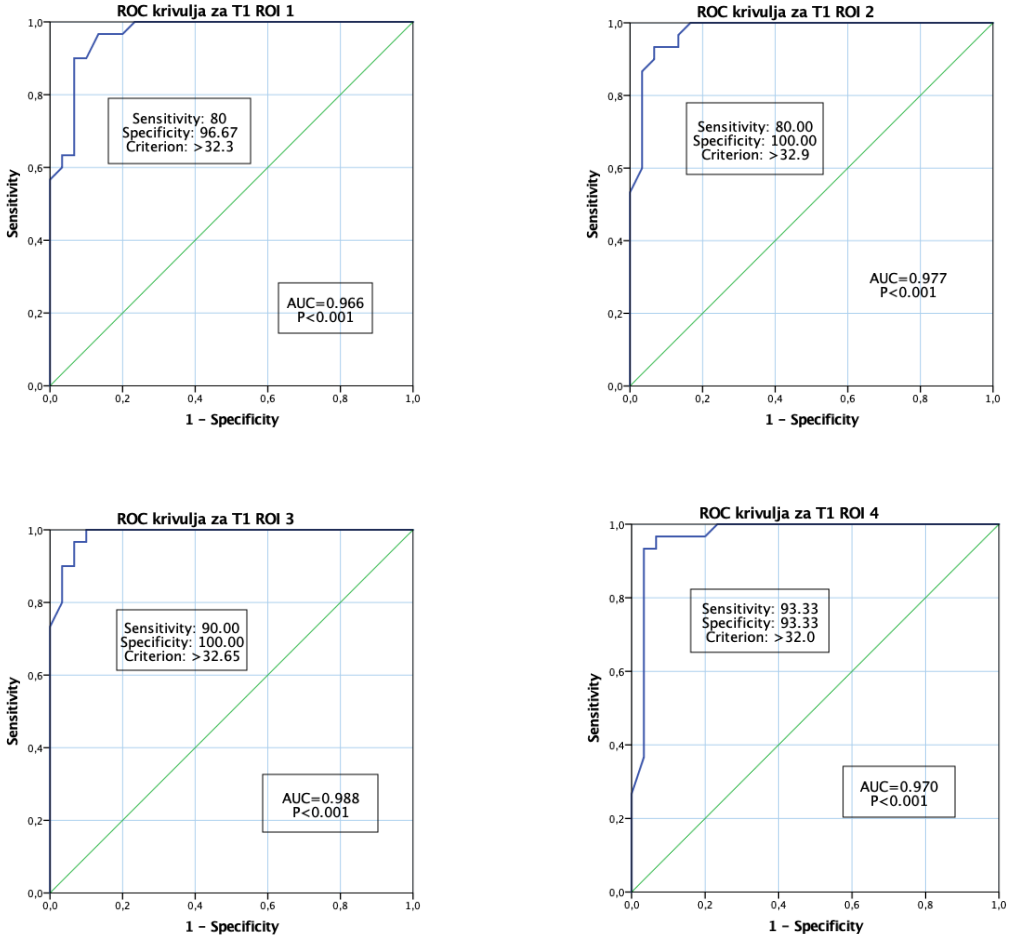
Osim korelacije termografskih parametara s ostalim markerima aktivnosti bolesti, u kontrolnom intervalu su također dobivene statistički značajne korelacije između FC-a i svih endoskopskih parametara (P<0.001 za sva mjerenja) te između CRP-a i SMES-a, Mayo ESS 1-3 i L, između Hb i Mayo ESS 3 te između Feritina i Mayo ESS 4.

5.3 DIJAGNOSTIČKA PRECIZNOST TERMOGRAFSKIH PARAMETARA

Analizom ROC krivulje utvrđeno je postojanje optimalnih graničnih vrijednosti termografskih parametara za razlikovanje bolesnika s ekstenzivnim UC-om od zdravih ispitanika. Svi testirani termografski parametri mogli su pri danim graničnim vrijednostima statistički značajno razlučiti bolesnike s UC-om od zdravih ispitanika iz kontrolne skupine (P<0.05 za sve temperature) (Tablica 24). ROC krivulje prikazane su na Slici 21.

Tablica 24. Prikaz dijagnostičkih svojstava optimalnih graničnih vrijednosti za pojedine termografske parametre za potrebe razlikovanja UC bolesnika od zdravih ispitanika. *statistički značajno na razini P<0.05. Korištena je analiza ROC krivulje.

T1	AUC i P vrijednost	Osjetljivost i 95% C.I.	Specifičnost i 95% C.I.
T1 sred ROI 1 >32.3°C	AUC= 0.966 **P<0.001***	80.00 [60.9 – 91.6]	96.67 [80.95 – 99.83]
T1 sred ROI 2 >32.9°C	AUC= 0.977 **P<0.001***	80.00 [60.9 – 91.6]	100.00 [85.9 - 100]
T1 sred ROI 3 >32.65°C	AUC= 0.988 **P<0.001***	90.00 [72.3 – 97.4]	100.00 [85.9 - 100]
T1 sred ROI 4 >32°C	AUC= 0.970 **P<0.001***	93.33 [76.5 – 98.8]	93.33 [76.5 – 98.8]



Slika 21. Prikaz ROC krivulja za termografske parametre za potrebe razlikovanja UC bolesnika od zdravih ispitanika prema ROI-ju 1-4.

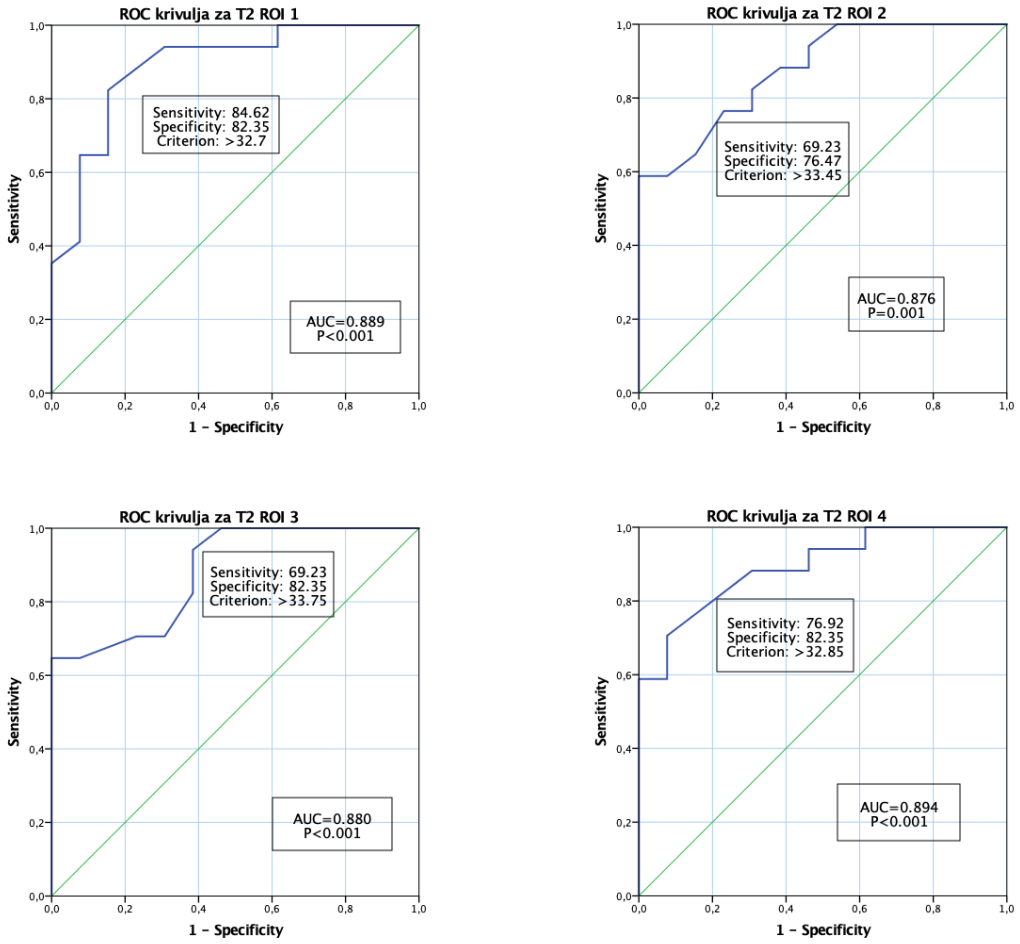
„Crosstab“ analiza je pokazala da se u ROI-ju 1 obzirom na postavljeni kriterij Tsred >32.3°C može dobro razlikovati bolesnike od zdravih ispitanika jer je 29/30 (96.7%) sudionika koji su bili zdravi i prema postavljenom kriteriju temperature proglašeno zdravima, a u grupi UC bolesnika 24/30 (80%) je proglašeno bolesnima. U ROI-ju 2, Tsred postavljena kao kriterij iznosila je >32.9°C te je 30/30 (100%) zdravih proglašeno zdravima, a bolesnih 24/30 (80%) bolesnima. Nadalje, u ROI-ju 3, Tsred >32.65°C je bila temperatura postavljena kao kriterij te je ponovno svih 30 sudionika koji su bili zdravi i na temelju Tsred bilo ispravno svrstano u zdrave dok je bolesnih bilo 27/30

(90%). U posljednjem, ROI-ju 4, u kojem je termografski kriterij postavljen pri Tsred >32°C, ispravno je u kategoriju zdravih bilo svrstano 28/30 (93.3%), a u kategoriju bolesnih također 28/30 (93.3%).

Osim za razlikovanje između UC bolesnika i zdravih ispitanika, utvrđeno je i postojanje optimalnih graničnih vrijednosti za razlikovanje UC bolesnika u remisiji od bolesnika s aktivnom bolesti. Sve testirane ROI mogle su pri danim graničnim vrijednostima Tsred statistički značajno razlučiti ove dvije podgrupe ispitanika (P<0.05 za sve temperature) (Tablica 25). ROC krivulje prikazane su na Slici 22.

Tablica 25. Prikaz dijagnostičkih svojstava optimalnih graničnih vrijednosti za pojedine termografske parametre za potrebe razlikovanja UC bolesnika u remisiji od bolesnika s aktivnom bolesti. *statistički značajno na razini P<0.05. Korištena je analiza ROC krivulje.

T2	AUC i P vrijednost	Osjetljivost i 95% C.I.	Specifičnost i 95% C.I.
T2 sred ROI 1 >32.7°C	AUC= 0.889 **P<0.001***	84.62 [53.7 – 97.3]	82.35 [55.8 – 95.3]
T2 sred ROI 2 >33.45°C	AUC= 0.876 **P=0.001***	69.23 [38.9 – 89.6]	76.47 [49.8 – 92.2]
T2 sred ROI 3 >33.75°C	AUC= 0.880 **P<0.001***	69.23 [38.9 – 89.6]	82.35 [55.8 – 95.3]
T2 sred ROI 4 >32.85°C	AUC= 0.894 **P<0.001***	76.92 [46.0 – 93.8]	82.35 [55.8 – 95.3]



Slika 22. Prikaz ROC krivulja T2 za termografske parametre u svrhu razlikovanja UC bolesnika u remisiji od bolesnika s aktivnom bolesti prema ROI-ima 1-4.

„Crosstab“ analiza je pokazala da se u ROI 1 obzirom na postavljeni kriterij Tsred pri >32.7°C može dobro razlikovati UC bolesnike u remiji od bolesnika s aktivnom bolesti jer je 14/17 (82.4%) bolesnika u remisiji prema postavljenom termografskom kriteriju proglašeno zdravima (u remisiji), a 11/13 (84.6%) bolesnika s aktivnom bolesti je bilo proglašeno bolesnima. U ROI-ju 2, Tsred postavljena kao kriterij iznosila je >33.45°C, pri kojoj je 13/17 (76.5%) bolesnika u remisiji točno proglašeno zdravima (u remisiji), a 9/13 (69.2%) bolesnika s aktivnom bolesti točno proglašeno i dalje bolesnima. Nadalje

u ROI-ju 3, Tsred >33.75°C je bila temperatura postavljena kao kriterij, pri kojoj je 14/17 (82.4%) sudionika ispravno proglašeno u remisiji dok je ispravno proglašenih bolesnika s aktivnom bolesti bilo 9/13 (69.2%). Posljednjim ROI-jem 4, u kojem je termografski kriterij za detekciju aktivnosti bolesti bio Tsred >32.85°C, ispravno je u kategoriju zdravih (u remisiji) bilo svrstano 14/17 (82.4%), a u kategoriju bolesnih također 10/13 (76.9%).

6 RASPRAVA

Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i nedeterminirani kolitis predstavljaju glavne oblike kroničnih idiopatskih upalnih bolesti crijeva nepoznate etiologije, a širi spektar tih bolesti uključuje limfocitni i kolagenozni (mikroskopski) kolitis te kolitise poznatog uzroka, primjerice kolitis izazvan primjenom lijekova i radijacijski kolitis. U patogenezi upalne bolesti crijeva presudnu ulogu imaju četiri sastavnice: genetičko nasljeđe, unutarnji okoliš koji predstavlja vlastita crijevna mikrobiota, poremećaj urođene i stečene imunosti te vanjski okoliš koji je uzrok epigenetskih promjena. Za razliku od monogenski uvjetovane crijevne upale u najranijoj dobi, upalna bolest crijeva u adolescenata i odraslih predstavlja poligensku bolest i rezultat je združenog (kumulativnog) djelovanja različite kombinacije više gena s pojedinačnim manjim utjecajem, uz činjenicu da individualna kombinacija genskih lokusa nosi različit rizik za nastanak bolesti u svakog pojedinog bolesnika. U upalnim bolestima crijeva, uključivši i ulcerozni kolitis istovremeno se zbivaju, odvijaju i međusobno djeluju imunološki posredovani proupalni i protuupalni obrasci reakcije čiji krajnji rezultat predstavlja kronična perpetuirajuća upala s posljedičnom promjenom arhitekture sluznice, nastankom fibroze i kumulativnog oštećenja crijeva. Važno je napomenuti da u tijeku upalne bolesti crijeva može nastati karcinom, prvenstveno povezan s upalom i značajno učestaliji u kroničnoj upali debelog crijeva, a također mogu nastati i ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje otežavaju njezin biološki tijek i nerijetko predstavljaju značajan dijagnostički i terapijski problem.

Obilježje ulceroznog kolitisa predstavlja upala sluznice koja je uniformno prožeta erozijama i ulkusima uz učestalo spontano krvarenje, izraženu infiltraciju lamine proprije i površinskog sloja submukoze neutrofilima, limfocitima, plazma stanicama i

makrofagima te nastanak kriptitisa i kriptapscesa, uz infiltraciju lamine proprije upalnim stanicama, prvenstveno plazma stanicama. Makroskopski, upalne promjene zahvaćaju rektum i kontinuirano se šire proksimalno, zahvaćajući različito dugačak segment debelog crijeva. U navedeni proces oštećenja tkiva su uključeni i upalni medijatori kao što su citokini, prvenstveno TNF, prostaglandini, leukotrieni i ostali lipidni medijatori, reaktivni produkti kisika i dušika te metaloproteinaze matriksa i njihovi inhibitori.

Terapija ulceroznog kolitisa je kombinirana i sekvencijska što znači da terapija samo jednim lijekom nije nužno očekivano učinkovita te se u različitim fazama bolesti, zavisno o njenoj težini, proširenosti i aktivnosti primjenjuju različite strategije koje mogu uključivati kombinacije različitih lijekova. Glavni oblici spektra upalnih bolesti crijeva, uključivši i ulcerozni kolitis obilježeni su kliničkim, endoskopskim, histološkim, genetičkim i serološkim karakteristikama, no niti jedan element ne pruža jednoznačnu dijagnozu, odnosno diferencijalnu dijagnozu. S druge strane, složenost i međusobne interakcije različitih obrazaca akutne i kronične upale u biološkom tijeku bolesti predstavljaju problem u protokolima procjene učinka terapije i praćenja bolesnika, napose u svjetlu činjenice da tijek bolesti kao i učinak terapije mogu biti vrlo različiti u svakog pojedinačnog bolesnika. Primjerice, provedena istraživanja u ulceroznom kolitisu bilježe kumulativni rizik za kolektomiju u 9-21% bolesnika tijekom deset godina trajanja bolesti (198). Uvažavajući postojanje različitih obrazaca biološkog tijeka bolesti (primjerice dugotrajna remisija uz minimalnu terapiju ili kronična aktivna bolest uz česte relapse) i dinamiku moguće progresije bolesti, neophodno je pratiti aktivnu bolest uz adekvatnu procjenu učinka terapije. Dostupne metode za praćenje aktivnog ulceroznog kolitisa uključuju kolonoskopiju, pokazatelje kliničke procjene, biomarkere iz seruma i stolice te različite slikovne metode, primjerice CT i MR enterografiju.

Kolonoskopija uz primjenu različitih modaliteta procjene opsega upale sluznice (primjerice Mayo ESS, UCEIS) i uzimanje bioptičkih uzoraka predstavlja zlatni standard u dijagnozi i praćenju aktivnosti ulceroznog kolitisa, no postoji potreba za primjenom markera aktivnosti bolesti koji su jednostavni i dovoljno pouzdani u svakodnevnoj kliničkoj praksi i pružaju mogućnost olakšane opetovane primjene te koji ne izlažu bolesnika povećanom riziku zbog potencijalnih komplikacija tijekom njihove primjene i ne predstavljaju veći stupanj nelagode za bolesnika. Literatura navodi čitav niz markera iz seruma i stolice koji se široko koriste u kliničkoj praksi sa svrhom procjene aktivnosti bolesti (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, leukociti, trombociti, feritin, haptoglobin, ceruloplazmin, α-1-antitripsin, plazminogen, faktori komplementa, fibrinogen / fekalni kalprotektin i laktoferin iz stolice) ili više u istraživačke svrhe (α-1-kiseli glikoprotein – orozomukoid, IL-6, sijalična kiselina, serumski amiloid A / polimorfonuklearna elastaza, mijeloperoksidaza, metaloproteinaza-9, neopterin i mRNK, proteomski profil iz stolice) (199, 200). C-reaktivni protein i FC predstavljaju dva biomarkera koji se široko koriste u procjeni aktivnosti upalnih bolesti crijeva, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uz određene prednosti (primjerice, cijena i jednostavnost opetovanog određivanja) i mnoga ograničenja (primjerice, zavisnost CRP-a o interindividualnim genetičkim varijacijama). FC predstavlja nešto skuplji i specifičniji marker za crijevnu upalu i bolje korelira s endoskopskim pokazateljima aktivnosti upalne bolesti crijeva, osim u bolesnika s izoliranom Crohnovom bolesti tankog crijeva. Kod tih bolesnika vrijednosti FC-a su niže i zbog toga u evaluaciji izolirane bolesti tankog crijeva veću pouzdanost ima CRP. STRIDE program je potaknula Međunarodna organizacija za istraživanje upalne bolesti crijeva (eng. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases – IOIBD) s ciljem identifikacije ciljeva u „treat to target“ strategiji koja bi u

kliničkoj primjena trebala rezultirati boljim ishodima bolesnika (85). Spomenuti STRIDE konsenzus definira 12 preporuka za postizanje terapijskih ciljeva u liječenju UC-a i CD-a, nastojanjem da njihova primjena u kliničkoj praksi dovede do boljih ishoda bolesnika, uključivši i poboljšanje kvalitete života. Sukladno STRIDE konsenzusu kompozitni cilj u liječenju UC-a predstavljaju klinički ishodi o kojima izvješćuju sami bolesnici (eng. patient reported outcomes – PRO) i prvenstveno se odnose na normalizaciju stolice i prestanak rektalnog krvarenja te postizanje endoskopske remisije i cijeljenja sluznice koje je definirano kao Mayo ESS 0-1. Dostupni biomarkeri – CRP i FC nisu prema STRIDE konsenzusu definirani kao terapijski ciljevi jer u vrijeme publikacije nije bilo dovoljno dobrih dokaza o ulozi navedenih biomarkera u optimizaciji terapije upalnih bolesti crijeva. Rezultati CALM istraživanja, objavljeni tri godine nakon STRIDE konsenzusa po prvi put govore o prednosti kompozitnog nadzora učinka terapije kombinacijom kliničkih pokazatelja i biomarkera jer taj način praćenja bolesnika s ranom Crohnovom bolesti, uz pravodobnu korekciju terapije rezultira boljim kliničkim i endoskopskim ishodima za bolesnike (201). Općenito uzevši, CRP je učestalije povišen u aktivnoj, transmuralnoj upali u Crohnovoj bolesti nego u blažoj do umjerenoj upali sluznice koja je obilježje ulceroznog kolitisa i prema rezultatima istraživanja čini se da koncentracija CRP-a u serumu ovisi o proširenosti bolesti i manje je informativna u ulceroznom kolitisu (79)**.** Novija metaanaliza i sistematski pregled koji uključuju objavljene radove s ukupno dvije i pol tisuće bolesnika s upalnom bolesti crijeva, a u vezi s korelacijom CRP-a i endoskopske aktivnosti bolesti govore o senzitivnosti CRP-a od 49% i specifičnosti od 92% uz koncentraciju iznad 5 mg/dL koja ukazuje na aktivnu bolest, uz ogradu da nije bilo dovoljno objavljenih istraživanja za odvojenu analizu u ulceroznom kolitisu i Crohnovoj bolesti (75). U bolesnika s ulceroznim kolitisom vrijednosti fekalnog kalprotektina dobro koreliraju s endoskopskim znakovima

upale i rezultati prije spomenute metaanalize ukazuju na veću osjetljivost i specifičnost FC-a, u odnosu na CRP, osobito kod bolesnika s ulceroznim kolitisom (osjetljivost 88% i specifičnost 73%).

Obzirom na ograničenja dostupnih biomarkera crijevne upale i na sve izraženiju potrebu praćenja bolesnika u relativno kratkim vremenskim razmacima, sa svrhom optimizacije terapije i postizanja boljih ishoda, postoji potreba za jednostavnim, neinvazivnim i reproducibilnim testom koji bi zrcalio aktivnost crijevne upale, uz mogućnost opetovane i neškodljive primjene u biološkom tijeku upalne bolesti crijeva. Povijesno gledano, tjelesna temperatura predstavlja vrlo dobar pokazatelj zdravlja i bolesti i u kliničkoj dijagnostici se koristi od 4. stoljeća prije Krista (202, 203). Ljudsko tijelo ima sposobnost održavanja konstantne tjelesne temperature, nezavisno od temperature okoliša, i predstavlja homeotermni organizam koji čine toplija unutarnja jezgra i nešto hladnija periferija. Ljudsko tijelo nastoji održati svoju temperaturu unutar uskih granica što se naziva termoregulacijom i svako povećanje temperature unutarnje jezgre koje se termografski može zabilježiti uslijed emisivnosti površine organizma ukazuje na patofiziološki proces, odnosno bolest (160). Počevši od šezdesetih godina 20. stoljeća bilježi se kontinuirani tehnološki napredak u svim slikovnim metodama, uključivši i evoluciju tehnologije infracrvenih senzora, obrade i pohrane dobivene slike, unaprjeđenje softvera i cjelokupne integracije u informatički sustav. Suvremena termografija predstavlja alternativnu i komplementarnu metodu standardnim biomedicinskim metodama i nalazi sve širu primjenu u različitim područjima medicine, primjerice u dijagnostici raka dojke, dijabetesu i komplikacijama, reumatološkim i vaskularnim bolestima. Tim više što predstavlja neškodljivu, reproducibilnu i beskontaktnu metodu koja omogućuje digitalnu pohranu slike i neposrednu analizu bojom kodiranih termograma koji označavaju razlike u temperaturama, uz mogućnost

naknadne obrade primjenom softvera sa svrhom uvida u termalne obrasce. Crijevna upala je povezana s kongestijom krvnih žila, lučenjem citokina i vazoaktivnih supstanci, povećanom potrošnjom kisika i kemijskim procesima koji stvaraju toplinsku energiju što je moguće zabilježiti u promjenama temperature na površini abdomena (196).

Rezultati ovog kombiniranog, presječnog (T1) i longitudinalnog (T2) istraživanja po prvi put pokazuju, dokumentiraju i interpretiraju potencijal statične termografije abdomena u razlikovanju bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom (E3) i zdravih ispitanika te u praćenju bolesti i procjeni terapijskog učinka, u svjetlu kliničkih pokazatelja (ukupni Mayo), laboratorijskih markera upale (prvenstveno CRP i FC) i endoskopskih pokazatelja (Mayo ESS). U usporedbi sa zdravim ispitanicima, dobiveni rezultati konzistentno bilježe značajno više vrijednosti srednjaka temperatura kod bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom u svim četirima abdominalnim kvadrantima (ROI 1 – ROI 4). Navedena opažanja su sukladna s razlikom u vrijednostima markera upale: CRP-a [UC vs. zdravi: 11,8 IQR (4,8-21,5) vs. 1,1 IQR (0,7-1,9) mg/L; $p<0,001$) i fekalnog kalprotektina [UC vs. zdravi: 1781 IQR (1060-1800) vs. 35 IQR (31-44) ug/g; $p<0,001$]; s pozitivnom povezanosti (korelacijom) srednjeg do lakog stupnja između srednjaka temperatura u svim četirima kvadrantima i Mayo ESS u četvrtom kvadrantu i s pozitivnom povezanosti srednjeg stupnja između CRP-a i ukupnog Mayo skora te između FC-a i S – MES, Mayo ESS u ROI 1 – 3; u skupini bolesnika s aktivnim ekstenzivnim ulceroznim kolitisom. Štoviše, promatrano na zajedničkom uzorku zdravih ispitanika i bolesnika zabilježena je pozitivna povezanost visokog stupnja između srednjaka temperature u ROI 1 – ROI 4 i FC-a te povezanost lakog stupnja između srednjaka temperature u ROI 1 – ROI 4 i CRP-a. Navedena opažanja potvrđuju potencijal termografije u razlikovanju zdravih ispitanika i bolesnika s ekstenzivnim aktivnim ulceroznim kolitisom i ujedno ukazuju na FC kao pouzdaniji marker u praćenju

aktivnosti bolesti (75). Zabilježeni rezultati u T1 su konzistentni s podatcima iz literature koji govore o razlikama u osjetljivosti i specifičnosti CRP-a i FC-a u odnosu na endoskopski zabilježenu aktivnost crijevne upale (80, 81, 122, 124).

Od ukupnog broja bolesnika (N=30), uključenih u presječni, prvi dio istraživanja, 57% (N=17) je nakon šest mjeseci praćenja, u drugom, longitudinalnom dijelu istraživanja (T2) postiglo remisiju, a 43% (N=13) nije postiglo remisiju do vremena T2. Klinički (Mayo indeks), laboratorijski (FC, CRP), endoskopski (Mayo ESS) i termografski markeri (Tsred u ROI 1 – 4) u skupini bolesnika u remisiji značajno su bili manji (T2) u odnosu na vrijednosti kod uključenja u istraživanje (T1), a isti se markeri nisu značajno razlikovali u podskupini bolesnika koji nisu postigli remisiju (T2) u odnosu na vrijednosti kod uključenja u istraživanje (T1). Prema termografskim markerima (ROI 1 – 4) navedene dvije podskupine bolesnika (u remisiji i bez postignute remisije) međusobno su se razlikovale u vremenu T2. Navedena opažanja pokazuju ne samo da je moguće termografsko razlikovanje bolesnika u remisiji od bolesnika koji nisu postigli remisiju, već da je moguće i termografsko razlikovanje istih bolesnika u aktivnoj bolesti i u postignutoj remisiji. Navedeno opažanje izaziva tim više pozornosti u svjetlu činjenice da se dvije navedene podskupine bolesnika (u remisiji i bez postignute remisije u vremenu T2) nisu razlikovale po termografskim parametrima (ROI 1 – 4) kod uključivanja u istraživanje, u vremenu T1, što govori o homogenosti izvorne skupine bolesnika u T1 iz koje su se nakon longitudinalnog praćenja izdvojile dvije podskupine (u remisiji i bez postignute remisije) u vremenu T2. Važnost longitudinalnog termografskog praćenja istih bolesnika se očituje i u činjenici da se obje podskupine bolesnika (u remisiji i bez postignute remisije u T2) razlikuju po termografskim markerima (ROI 1 – 4 u T2) od skupine zdravih ispitanika. Na potencijal termografske analize u razlikovanju aktivne bolesti i remisije ukazuje i povezanost srednje kategorije

između termografskih markera (ROI 1 – 4) i kliničkih (Mayo indeks), laboratorijskih (FC, CRP) i endoskopskih (Mayo ESS 1 – 4 / S – MES) markera aktivnosti bolesti ($p<0,01$). Analizom ROC krivulje bilo je moguće odrediti optimalne granične vrijednosti temperatura ($p<0,05$ za sve prikazane temperature u ROI 1 – 4) u razlikovanju aktivnog ekstenzivnog UC-a od zdravih ispitanika te u razlikovanju bolesnika u remisiji i bolesnika bez postignute remisije.

Koncept primjene biomarkera u dijagnostici aktivne bolesti i praćenju učinka terapije do postizanja i održavanja postignute remisije teče paralelno s evolucijom terapijskih strategija u liječenju upalnih bolesti crijeva koje za cilj imaju brzo postizanje remisije i kontinuirano održavanje postignute remisije (204). U prilog navedenom govori i činjenica da autori STRIDE konsenzusa (2015), uzevši u obzir rezultate novijih istraživanja, predlažu uvrštenje fekalnog kalprotektina u terapijske ciljeve u liječenju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (205). Terapijski cilj endoskopske remisije, definiran kao Mayo ESS 0 – 1, prema STRIDE konsenzusu zahtijeva opetovane kolonoskopije, počevši 3 – 6 mjeseci nakon početka terapije i svaka tri mjeseca tijekom aktivne bolesti što bolesnike izlaže riziku invazivne pretrage, uz mogućnost komplikacija. Obzirom da terapijski cilj predstavlja i kontinuirano održana, dugotrajna kompozitna remisija i budući je povezana s boljim dugotrajnim ishodima bolesnika, postoji potreba za jednostavno primjenjivim, reproducibilnim, neškodljivim biomarkerom odgovarajuće dijagnostičke preciznosti (osjetljivosti i specifičnosti) u procjeni aktivnosti bolesti koji bi omogućio praćenje bolesnika u kratkim vremenskim intervalima uz minimalan rizik i nelagodu za bolesnike. Laboratorijski markeri iz krvi i fecesa, primjerice FC i CRP nisu idealni, ali se nadopunjuju u svojoj dijagnostičkoj vrijednosti (199). Za pretpostaviti je da bi potencijalni novi (bio)marker, odgovarajuće osjetljivosti i specifičnosti u razlikovanju aktivne i bolesti u remisiji, unaprijedio ukupnu

dijagnostičku vrijednost kompozitne grupe (bio)markera u postizanju i praćenju kontinuirano održane, dugotrajne remisije i predikciji relapsa bolesti.

Rezultati ovog istraživanja prikazuju i karakteriziraju dijagnostički potencijal statične termografije abdomena u razlikovanju zdravih ispitanika i bolesnika s aktivnim UC-om te u razlikovanju bolesnika s aktivnom bolesti i bolesti u remisiji. U usporedbi s termogramom zdravih ispitanika koji se razlikuje od termograma bolesnika sa smanjenjem ukupnog Mayo skora, no bez postignute remisije, ali i od termograma bolesnika u remisiji, rezultati također ukazuju na važnost longitudinalnog termografskog praćenja aktivnosti bolesti u svakog pojedinog bolesnika, uz dobru dijagnostičku preciznost (osjetljivost i specifičnost), u svjetlu korelacije termografske analize abdomena (ROI 1 – 4) sa standardnim laboratorijskim (CRP, FC), kliničkim (Mayo) i endoskopskim (ESS Mayo 1 – 4, S – MES) markerima aktivnosti bolesti.

Ograničenje istraživanja predstavlja relativno manji broj bolesnika uključenih u longitudinalno praćenje i činjenica inverzne korelacije termografskih parametara (ROI 3 u zdravih ispitanika i ROI 1, 3, 4 u skupini bolesnika s aktivnim UC-om) s indeksom tjelesne mase, no navedene korelacije su zabilježene u kategorijama lake i srednje povezanosti i treba ih tumačiti u svjetlu činjenice da se skupina zdravih ispitanika i skupina bolesnika s aktivnim UC-om nisu razlikovale po ITM-u u trenutku uključivanja u istraživanje (T1). Također je neophodno napomenuti izostanak korelacije termografskih parametara (ROI 1 – 4) i laboratorijskih parametara (FC, CRP) te korelaciju ROI 1 – 4 samo s vrijednostima Mayo ESS 4 unutar skupine bolesnika s aktivnim UC-om kod uključenja u istraživanje. Navedeno je potrebno tumačiti u svjetlu statistički značajne međusobne korelacije laboratorijskih i endoskopskih parametara unutar skupine bolesnika s aktivnim UC-om, kod uključenja u istraživanje (T1) i statistički značajne međusobne korelacije termografskih parametara i promatranih

laboratorijskih, kliničkih i endoskopskih parametara u zajedničkoj skupini zdravih i bolesnih, odnosno na većem uzorku kod uključenja u studiju (T1).

Statična termografija abdomena predstavlja fizikalnu i biološki inertnu metodu koja omogućuje bilježenje, bojom kodiranu i neposrednu analizu zabilježenih temperatura u dobivenoj termografskoj slici, pohranu, reprodukciju i naknadnu analizu termografskih obrazaca pomoću specijaliziranih softverskih rješenja. Neškodljiva je i ne zahtijeva uzimanje i obradu uzoraka krvi i stolice ispitanika i može se opetovano primijeniti u kontroliranim uvjetima, uz odgovarajuću reproducibilnost. Preduvjet za korištenje termografske metode u biomedicini predstavlja oprema (termokamera, kompjuter), postojanje licenciranih softverskih rješenja, educirani operatori i stručnjaci educirani u analizi dobivenih termografskih podataka. U publiciranoj i relativno oskudnoj literaturi, uključivši i prethodne radove skupine stručnjaka uključenih u ovo istraživanje, većinom je riječ o prikazima slučajeva koji opisuju termografsku analizu pojedinačnih entiteta, u okviru patologije abdominalnih organa (206-208).

Neophodno je istaknuti da ovo izvorno istraživanje po prvi put sustavno obrađuje termografsku sliku abdomena u aktivnom ulceroznom kolitisu, uz analizu termograma, uzimajući u obzir srednjak temperature po segmentima debelog crijeva i time predlaže standard za buduća istraživanja. Uzevši u obzir karakteristike termografske metode, rezultate i ograničenja provedenog istraživanja, navedena opažanja snažno govore u prilog potencijalu statične termografije abdomena kao komplementarnog fizikalnog markera u dijagnostici i praćenju bolesnika s ulceroznim kolitisom. Buduća istraživanja bi trebala odgovoriti na pitanje prediktivne vrijednosti termografije za relaps bolesti i njezine uloge u povećanju dijagnostičke preciznosti za procjenu aktivnosti i praćenje bolesti, u kombinaciji sa standardnim biomarkerima, a u odnosu na ishode bolesnika. Potencijalna buduća istraživanja zahtijevaju multidisciplinarni, tehnološki i

biomedicinski pristup, multicentrični plan uz suradnju stručnjaka različitih profila te značajne financijske resurse.

7 ZAKLJUČCI

1. Primjenom metode statične termografije reproducibilno su zabilježene bojom kodirane termografske slike površine abdomena u bolesnika s aktivnim ekstenzivnim ulceroznim kolitisom i u zdravih ispitanika.
2. Primjenom analize srednjaka temperature u termogramu svakog od četiriju kvadranata virtualne projekcije debelog crijeva na prednju abdominalnu stijenku ispitanika kao interpretacijskog kriterija (ROI 1 – 4), dokumentirane su značajno više temperature u termogramu bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom u odnosu na temperature u termogramu zdravih ispitanika.
3. Zabilježena je značajna povezanost srednjaka temperatura u ROI 1 – 4 i standardnih markera crijevne upale – fekalnog kalprotektina i C – reaktivnog proteina u skupini zdravih i bolesnih ispitanika te povezanost srednjaka temperatura i kliničkih (Mayo), laboratorijskih (FC, CRP) markera crijevne upale i endoskopskog nalaza (Mayo ESS) u skupini bolesnika s ulceroznim kolitisom.
4. Dokumentirane su značajne razlike u termogramu istih bolesnika koji su kod uključivanja u istraživanje imali aktivnu bolest i nakon liječenja postigli remisiju bolesti. Srednjaci zabilježenih temperatura u bolesnika s aktivnom bolesti i u bolesnika s postignutom remisijom bili su značajno povezani s vrijednostima standardnih markera upale i endoskopskim nalazom.
5. Rezultati istraživanja prikazuju i karakteriziraju potencijal kliničke primjene statične termografije abdomena kao biološki inertne, neškodljive i reproducibilne metode u dijagnostici i praćenju bolesnika s ekstenzivnim ulceroznim kolitisom.

8 SAŽETAK

UVOD: Cilj ovog istraživanja bio je prikazati dijagnostički potencijal infracrvene termografije kao neinvazivnog biomarkera aktivnosti ekstenzivnog ulceroznog kolitisa i njen potencijal u praćenju odgovora na terapiju.

MATERIJALI I METODE: U istraživanje je uključeno 30 bolesnika s aktivnim ekstenzivnim kolitisom i 30 zdravih ispitanika. Bolesnici su praćeni tijekom šest mjeseci liječenja. Svi ispitanici su podvrgnuti termografskom snimanju kod uključivanja u istraživanje, a bolesnicima je nakon perioda praćenja ponovljeno termografsko snimanje. Termografski kriteriji (Tsred ROI 1 – 4) su komparirani među promatranim skupinama te komparirani s kliničkim, laboratorijskim i endoskopskim parametrima aktivnosti ulceroznog kolitisa.

REZULTATI: Dokumentirane su značajno više temperature u termogramu bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom u odnosu na temperature u termogramu zdravih ispitanika kao i u bolesnika koji nisu postigli remisiju u odnosu na bolesnike u remisiji. Zabilježena je povezanost srednjaka temperatura i kliničkih (Mayo), laboratorijskih (FC, CRP) i endoskopskog nalaza (Mayo ESS) u skupini bolesnika s ulceroznim kolitisom.

ZAKLJUČAK: Statična termografija abdomena pokazuje potencijal u dijagnostici i praćenju bolesnika s ekstenzivnim ulceroznim kolitisom.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, termografija, Mayo indeks, fekalni kalprotektin.

9 SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL, LABORATORY AND THERMOGRAPHIC FINDINGS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Tonći Božin (2019)

INTRODUCTION: The aim of this paper was to describe the diagnostic potential of thermography in surveillance and as a noninvasive biomarker of disease activity in patients with extensive ulcerative colitis.

MATERIAL AND METHODS: 30 patients with active extensive colitis and 30 healthy subjects where enrolled in the study. Patients where prospectively followed and treated for 6 months. All of the participants where subject to infrared thermography at enrollment but UC patients were screened once more after 6 months. Thermographic criteria (Tsred ROI 1 – 4) where compared among the two groups of participants but also compared to standard clinical, laboratory and endoscopic markers of disease activity.

RESULTS: higher temperatures were observed among patients with active ulcerative colitis compared to healthy subjects as well as in patients with active disease compared to those in remission after 6 months. Statistically significant correlation was observed between average abdominal temperatures and clinical (Mayo score), laboratory (FC, CRP) and endoscopic findings (Mayo ESS) in patients with ulcerative colitis.

CONCLUSION: This paper depicts static abdominal thermography as a potential noninvasive tool for screening and surveillance of patients with extensive ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, thermography, Mayo index, fecal calprotectin

10 LITERATURA

1. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140(6):1785-94.

2. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1559-68.

3. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, i sur. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(3):254-61.

4. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M, i sur. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. Am J Gastroenterol. 2006;101(6):1274.

5. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50(8):942-51.

6. Graff LA, Walker JR, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, i sur. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1491-501.

7. Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, i sur. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(11):1575-84.

8. Casati J, Toner BB, de Rooy EC, Drossman DA, Maunder RG. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: a review of emerging themes. Dig Dis Sci. 2000;45(1):26-31.

9. Zhou N, Chen W-x, Chen S-h, Xu C-f, Li Y-m. Inflammatory bowel disease unclassified. J Zhejiang Univ Sci B. 2011;12(4):280-6.

10. Wilks SS. Lectures on Pathological Anatomy, Delivered at Guy's Hospital: During the Summer Sessions of 1857-1858: Longman, Brown, Green, Longmans; 1859.

11. Thomas T, Abrams K, Robinson R, Mayberry J. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(6):657-68.

12. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.

13. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, i sur. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996;39(5):690-7.

14. Sinčić BM, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Eržen DJ, Radaković B, i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: a prospective population-based study. Scand J Gastroenterol. 2006;41(4):437-44.

15. Vucelić B, Korać B, Sentić M, Miličić D, Hadžić N, Jureša V, i sur. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: a ten-year prospective study. Int J Epidemiol. 1991;20(1):216-20.

16. Birkenfeld S, Zvidi I, Hazazi R, Niv Y. The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. J Clin Gastroenterol. 2009;43(8):743-6.

17. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2006;3(7):390.

18. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. Gut. 1994;35(5):696-700.

19. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol. 2000;35(10):1075-81.

20. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. BMJ. 1996;312(7023):95-6.

21. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988;29(7):990-6.

22. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut. 1993;34(4):517-24.

23. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, i sur. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012;491(7422):119-24.

24. Casellas F, Borruel N, Papo M, Guarner F, Antolin M, Videla S, i sur. Antiinflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 1998;4(1):1-5.

25. Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(34):13780-5.

26. Ott S, Musfeldt M, Wenderoth D, Hampe J, Brant O, Fölsch U, i sur. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. Gut. 2004;53(5):685-93.

27. Gordon HA. Morphological and physiological characterization of germfree life. Ann N Y Acad Sci. 1959;78(1):208-20.

28. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, i sur. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. Science. 2012;336(6080):489-93.

29. Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, i sur. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. Science. 2012;336(6086):1314-7.

30. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. J Clin Invest. 2007;117(3):514-21.

31. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 1988;23(9):1147-52.

32. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Gut. 1996;38(3):362-4.

33. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. Gut. 1988;29(3):352-7.

34. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2008;103(9):2382-93.

35. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. Gastroenterology. 1994;106(5):1251-3.

36. Myrelid P, Landerholm K, Nordenvall C, Pinkney TD, Andersson RE. Appendectomy and the Risk of Colectomy in Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2017;112(8):1311.

37. Ungaro R, Chang HL, Cote-Daigneaut J, Mehandru S, Atreja A, Colombel J-F. Statins associated with decreased risk of new onset inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2016;111(10):1416.

38. Dieleman LA, Ridwan BU, Tennyson GS, Beagley KW, Bucy RP, Elson CO. Dextran sulfate sodium-induced colitis occurs in severe combined immunodeficient mice. Gastroenterology. 1994;107(6):1643-52.

39. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, i sur. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. Nature. 2010;464(7293):1371-5.

40. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB, i sur. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. Gastroenterology. 2006;131(1):117-29.

41. Saruta M, Targan SR, Mei L, Ippoliti AF, Taylor KD, Rotter JI. High-frequency haplotypes in the X chromosome locus TLR8 are associated with both CD and UC in females. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(3):321-7.

42. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2014;20(1):6-21.

43. Pevec B, Radulović Pevec M, Stipić Marković A, Batišta I. Patofiziološki mehanizmi u nastanku i liječenju alergijskih bolesti. Acta Med Croatica. 2012;65(5):391-403.

44. Shih DQ, Targan SR, McGovern D. Recent advances in IBD pathogenesis: genetics and immunobiology. Curr Gastroenterol Rep. 2008;10(6):568-75.

45. Ghoreschi K, Laurence A, Yang X-P, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, i sur. Generation of pathogenic T H 17 cells in the absence of TGF-β signalling. Nature. 2010;467(7318):967-71.

46. Aronson RA, Cook SL, Roche JK. Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory disease. I. Purification, characterization, and immune reactivity of murine epithelial cell-associated components (ECAC). J Immunol. 1983;131(6):2796-804.

47. Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, d'Albasio G, i sur. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. Gut. 1998;42(2):175-9.

48. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. Scand J Gastroenterol. 1983;18(7):987-91.

49. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. 1994;107(1):3-11.

50. Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, Lago P, Echarri A, Cotter J, i sur. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. Inflamm Bowel Dis. 2009;16(7):1227-38.

51. Edwards FC, Truelove S. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. Gut. 1963;4:299-315.

52. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, de BEMD, Shah S, Ransil B, i sur. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. Am J Gastroenterol. 2003;98(10):2203-8.

53. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, i sur. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2016;10(3):239-54.

54. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. 2010;42(6):390-400.

55. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. N Engl J Med. 1990;323(18):1228-33.

56. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut. 2006;55(3):426-31.

57. Cioffi M, De Rosa A, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. World J Gastrointest Pathophysiol. 2015;6(1):13-22.

58. Vecchi M, Spina L, Cavallaro F, Pastorelli L. Do antibodies have a role in IBD pathogenesis? Inflammatory bowel diseases. 2008;14(suppl_2):S95-S6.

59. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(7):1340-55.

60. Roozendaal C, Pogany K, Hummel E, Horst G, Dijkstra G, Nelis G, i sur. Titres of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity. QJM. 1999;92(11):651-8.

61. Solberg IC, Lygren I, Cvancarova M, Jahnsen J, Stray N, Sauar J, i sur. Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008;15(3):406-14.

62. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, i sur. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2006;13(2):123-8.

63. Baugh MD, Perry MJ, Hollander AP, Davies DR, Cross SS, Lobo AJ, i sur. Matrix metalloproteinase levels are elevated in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1999;117(4):814-22.

64. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. J Biol Chem. 2004;279(47):48487-90.

65. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2005;2(12):580-6.

66. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today. 1994;15(2):74-80.

67. Black S, Agrawal A, Samols D. The phosphocholine and the polycation-binding sites on rabbit C-reactive protein are structurally and functionally distinct. Mol Immunol. 2003;39(16):1045-54.

68. Agrawal A, Volanakis JE. Probing the C1q-binding site on human C-reactive protein by site-directed mutagenesis. J Immunol. 1994;152(11):5404-10.

69. Dominici R, Luraschi P, Franzini C. Measurement of C-reactive protein: Two high sensitivity methods compared. J Clin Lab Anal. 2004;18(5):280-4.

70. Suk Danik J, Chasman D, Cannon C, Miller D, Zee R, Kozlowski P, i sur. Influence of genetic variation in the C-reactive protein gene on the inflammatory

response during and after acute coronary ischemia. Ann Hum Genet. 2006;70(6):705-16.

71. Henderson P, Kennedy NA, Van Limbergen JE, Cameron FL, Satsangi J, Russell RK, i sur. Serum C-reactive protein and CRP genotype in pediatric inflammatory bowel disease: influence on phenotype, natural history, and response to therapy. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(3):596-605.

72. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005;11(8):707-12.

73. Osada T, Ohkusa T, Okayasu I, Yoshida T, Hirai S, Beppu K, i sur. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(s2).

74. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2014;59(4):829-37.

75. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, i sur. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2015;110(6):802.

76. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn’s disease. Dig Dis Sci. 2007;52(9):2063-8.

77. Fagan E, Dyck R, Maton P, Hodgson H, Chadwick V, Petrie A, i sur. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur J Clin Invest. 1982;12(4):351-9.

78. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. J Clin Gastroenterol. 1988;10(4):401-5.

79. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, i sur. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. 2008;57(11):1518-23.

80. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(12):1851-8.

81. Karoui S, Laz S, Serghini M, Bibani N, Boubaker J, Filali A. Correlation of C-reactive protein with clinical and endoscopic activity in patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2011;56(6):1801-5.

82. Travis S, Farrant J, Ricketts C, Nolan D, Mortensen N, Kettlewell M, i sur. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut. 1996;38(6):905-10.

83. Oshitani N, Kitano A, Fukushima R, Okabe H, Kashima K, Nakamura S, i sur. Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment. Digestion. 1990;46(2):107-13.

84. Arias MT, Casteele NV, Vermeire S, van Overstraeten AdB, Billiet T, Baert F, i sur. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(3):531-8.

85. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands B, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R, i sur. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324.

86. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjödahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998;10(10):831-5.

87. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domènech E, i sur. Steroid-refractory ulcerative colitis: predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort. Inflamm Bowel Dis. 2007;14(3):347-52.

88. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, i sur. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2008;103(3):637.

89. Iwasa R, Yamada A, Sono K, Furukawa R, Takeuchi K, Suzuki Y. C-reactive protein level at 2 weeks following initiation of infliximab induction therapy predicts outcomes in patients with ulcerative colitis: a 3 year follow-up study. BMC Gastroenterol. 2015;15(1):103.

90. Tighe D, Hall B, Jeyarajah SK, Smith S, Breslin N, Ryan B, i sur. One-Year Clinical Outcomes in an IBD Cohort Who Have Previously Had Anti-TNFa Trough and Antibody Levels Assessed. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(7):1154-9.

91. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, i sur. Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience. BMC Gastroenterol. 2014;14:80.

92. Fagerhol MK, Dale I, Anderson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). Eur J Haematol. 1980;24(5):393-8.

93. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33(1):14-22.

94. Ikhtaire S, Shajib MS, Reinisch W, Khan WI. Fecal calprotectin: its scope and utility in the management of inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 2016;51(5):434-46.

95. Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. Clin Chim Acta. 2004;344(1-2):37-51.

96. Poullis A, Foster R, Northfield T, Mendall M. Faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(4):675-81.

97. Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. J Leukoc Biol. 2001;70(1):130-4.

98. Judd TA, Day AS, Lemberg DA, Turner D, Leach ST. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(10):1493-9.

99. Røseth A, Fagerhol M, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study. Scand J Gastroenterol. 1992;27(9):793-8.

100. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. J Rheumatol. 2015;42(5):760-70.

101. Meuwis M-A, Vernier-Massouille G, Grimaud J, Bouhnik Y, Laharie D, Piver E, i sur. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2013;7(12):e678-e83.

102. Lasson A, Stotzer P-O, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2014;9(1):26-32.

103. Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, Cheung M, Nwokolo C, Smith S, i sur. Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? Frontline Gastroenterol. 2014;6:14-9.

104. Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, Christiaens P, D'Haens G, Moons V, i sur. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. United European Gastroenterol J. 2014;2(1):30-7.

105. Elkjaer M, Burisch J, Voxen Hansen V, Deibjerg Kristensen B, SLOTT JENSEN JK, Munkholm P. A new rapid home test for faecal calprotectin in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(2):323-30.

106. Otten CM, Kok L, Witteman BJ, Baumgarten R, Kampman E, Moons KG, i sur. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. Clin Chem Lab Med. 2008;46(9):1275-80.

107. Damms A, Bischoff S. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. Int J Colorectal Dis. 2008;23(10):985-92.

108. Lobatón T, Rodríguez-Moranta F, Lopez A, Sánchez E, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(5):1034-42.

109. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. Clin Chem Lab Med. 2013;51(4):825-31.

110. Sipponen T, Savilahti E, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. Inflamm Bowel Dis. 2007;14(1):40-6.

111. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol M, Roseth A, i sur. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. Gut. 1999;45(3):362-6.

112. Poullis A, Foster R, Mendall MA. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15(5):573-4.

113. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 2010;341:c3369.

114. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, i sur. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. Am J Gastroenterol. 2007;102(4):803.

115. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, i sur. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. Gut. 2000;47(4):506-13.

116. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterology. 2002;123(2):450-60.

117. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(6):524-34.

118. Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. Digestion. 1997;58(2):176-80.

119. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, i sur. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2004;49(9):1438-43.

120. D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, i sur. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. Int J Colorectal Dis. 2007;22(4):429-37.

121. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. Am J Gastroenterol. 2008;103(1):162.

122. D'haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, i sur. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(12):2218-24.

123. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(11):1929-36. e1.

124. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, Fukuba N, Oshima N, Kazumori H, i sur. Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in ulcerative colitis. BMC Gastroenterol. 2016;16(1):47.

125. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, i sur. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. Inflamm Bowel Dis. 2011;18(3):573-83.

126. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(7):1356-63.

127. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle J-L, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, i sur. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(8):1190-8.

128. Vos MD, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JGP, Noman M, Dewit O, i sur. Consecutive Fecal Calprotectin Measurements to Predict Relapse in Patients with Ulcerative Colitis Receiving Infliximab Maintenance Therapy. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(10):2111-7.

129. Molander P, af Björkesten C-G, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho K-L, i sur. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFα blocking agents. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(11):2011-7.

130. Osterman MT, Aberra FN, Cross R, Liakos S, McCabe R, Shafran I, i sur. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(11):1887-93. e3.

131. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. Int J Colorectal Dis. 2014;29(4):485-91.

132. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14(36):5584-9.

133. Costa F, Mumolo M, Ceccarelli L, Bellini M, Romano M, Sterpi C, i sur. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. Gut. 2005;54(3):364-8.

134. Kristensen V, Moum B. Correspondence: fecal calprotectin and cut-off levels in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50(9):1183-4.

135. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, i sur. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(8):1407-15.

136. Sipponen T, Kolho K-L. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50(1):74-80.

137. van Rheenen PF. Role of fecal calprotectin testing to predict relapse in teenagers with inflammatory bowel disease who report full disease control. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(11):2018-25.

138. Hirschowitz B. Demonstration of a new gastroscope, the" fiberscope". Gastroenterology. 1958;35:50.

139. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. BMJ. 1955;2(4947):1041-8.

140. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, i sur. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. Cochrane Libr. 2018;1:1465-858.

141. Baron J, Connell A, Lennard-Jones J. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. BMJ. 1964;1(5375):89-92.

142. Powell-Tuck J, Bown R, Lennard-Jones J. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. Scand J Gastroenterol. 1978;13(7):833-7.

143. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, i sur. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987;92(6):1894-8.

144. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Engl J Med. 1987;317(26):1625-9.

145. De Lange T, Larsen S, Aabakken L. Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. BMC Gastroenterol. 2004;4(1):9.

146. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, Salzberg B, Silvers D, Monroe P, i sur. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. Gut. 2006;55(11):1568-74.

147. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Pola S, McDonald JW, Rutgeerts P, i sur. The role of centralized reading of endoscopy in a randomized controlled trial of mesalamine for ulcerative colitis. Gastroenterology. 2013;145(1):149-57. e2.

148. Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, Shibuya T, Sakamoto N, Beppu K, i sur. Comparison of several activity indices for the evaluation of endoscopic activity in UC: inter-and intraobserver consistency. Inflamm Bowel Dis. 2009;16(2):192-7.

149. Rachmilewitz Do. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ. 1989;298(6666):82-6.

150. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, i sur. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the α4β7 integrin. N Engl J Med. 2005;352(24):2499-507.

151. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, i sur. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut. 2012;61(4):535-42.

152. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, i sur. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(1):49-54. e1.

153. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, i sur. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(12):982-1018.

154. Colombel J-F, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017;152(2):351-61. e5.

155. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, i sur. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. Gut. 2016;65(3):408-14.

156. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, i sur. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004;126(2):402-13.

157. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med. 1971;133(2):275-88.

158. Vo-Dinh T. Biomedical photonics handbook: biomedical diagnostics: CRC press; 2014.

159. Berz R. The medical use of infrared-thermography history and recent applications. 2007.

160. Lahiri B, Bagavathiappan S, Jayakumar T, Philip J. Medical applications of infrared thermography: a review. Infrared Phys Technol. 2012;55(4):221-35.

161. Bronzino JD, Diakides NA. Quantitative Active Dynamic Thermal IR-Imaging and Thermal Tomography in Medical Diagnostics. Medical Infrared Imaging: CRC Press; 2007. p. 109-38.

162. Vardasca R, Simoes R. Current issues in medical thermography. Topics in medical image processing and computational vision: Springer; 2013. p. 223-37.

163. Pascoe DD, Mercer JB, de Weerd L. Physiology of thermal signals. Medical infrared imaging: CRC Press; 2007. p. 89-108.

164. Kolarić D, Skala K, Dubravić A. ThermoWEB-remote control and measurement of temperature over the Web. Period Biol. 2007;108(6):631-7.

165. Ammer K. Need for standardisation of measurements in thermal imaging. Thermography and Lasers in Medicine. 2003:13-8.

166. Kennedy DA, Lee T, Seely D. A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. Integr Cancer Ther. 2009;8(1):9-16.

167. Gautherie M, Haehnel P, Walter J, Keith L. Long-term assessment of breast cancer risk by liquid-crystal thermal imaging. Prog Clin Biol Res. 1982;107:279-301.

168. Etehadtavakol M, Ng EY. Breast thermography as a potential non-contact method in the early detection of cancer: a review. J Mech Med Biol. 2013;13(02):1330001.

169. Antonini S. Thermography: is a new diagnostic method necessary for breast cancer detection? Period Biol. 2011;113(4):393-9.

170. Kolarić D, Herceg Ž, Nola IA, Ramljak V, Kuliš T, Katančić Holjevac J, i sur. Thermography–a feasible method for screening breast cancer? Coll Antropol. 2013;37(2):583-8.

171. Bronzino JD. Infrared imaging of the breast-an overview. Medical Devices and Systems: CRC Press; 2006. p. 545-66.

172. Gul KM, Ahmadi N, Wang Z, Jamieson C, Nasir K, Metcalfe R, i sur. Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment. Vasc Med. 2009;14(2):143-8.

173. Roback K. An overview of temperature monitoring devices for early detection of diabetic foot disorders. Expert Rev Med Devices. 2010;7(5):711-8.

174. Bharara M, Schoess J, Armstrong DG. Coming events cast their shadows before: detecting inflammation in the acute diabetic foot and the foot in remission. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28:15-20.

175. Brånemark P-I, Fagerberg S-E, Langer L, Säve-Söderbergh J. Infrared thermography in diabetes mellitus a preliminary study. Diabetologia. 1967;3(6):529-32.

176. Sun P-C, Lin H-D, Jao S-HE, Ku Y-C, Chan R-C, Cheng C-K. Relationship of skin temperature to sympathetic dysfunction in diabetic at-risk feet. Diabetes Res Clin Pract. 2006;73(1):41-6.

177. Ring E. Thermography and rheumatic diseases. Bibl Radiol. 1975(6):97-106.

178. Judy D, Brooks B, Fennie K, Lyder C, Burton C. Improving the detection of pressure ulcers using the TMI ImageMed system. Adv Skin Wound Care. 2011;24(1):18-24.

179. Di Carlo A. Telethermography assisted by "Thermal stimulation". A innovative method to improve the accuracy of the technique. Thermology international. 2011;21(4):114-5.

180. Mason B, Graff A, Pegg S. Colour thermography in the diagnosis of the depth of burn injury. Burns. 1981;7(3):197-202.

181. Mercer JB, de Weerd L, Miland ÅO, Weum S. Pre-, Intra-, and Postoperative Use of Dynamic Infrared Thermography (DIRT) Provides Valuable Information on Skin Perfusion in Perforator Flaps Used in Reconstructive Surgery. Proceedings of inflammation. 2010;11:313-20.

182. Ohta J, Hamada E. Detection of body surface temperature by infrared thermography for prevention of influenza pandemic. NEC Technical Journal. 2009;62:88-92.

183. Chiu W, Lin P, Chiou H, Lee W, Lee C, Yang Y, i sur. Infrared thermography to mass-screen suspected SARS patients with fever. Asia Pac J Public Health. 2005;17(1):26-8.

184. Benington I, Biagioni P, Crossey P, Hussey D, Sheridan S, Lamey P-J. Temperature changes in bovine mandibular bone during implant site preparation: an assessment using infra-red thermography. J Dent. 1996;24(4):263-7.

185. Craciunescu OI, Stauffer PR, Soher BJ, Wyatt CR, Arabe O, Maccarini P, i sur. Accuracy of real time noninvasive temperature measurements using magnetic resonance thermal imaging in patients treated for high grade extremity soft tissue sarcomas. Med Phys. 2009;36(11):4848-58.

186. Păunică SC, Dumitriu A, Mogoş M, Georgescu O, Mogoş I. The evaluation of the periodontium in patients with leukemia using thermographic imaging. Hematology. 2009;14(6):341-6.

187. Kalicki B, Jung A, Ring F, Saracyn M, Niemczy S. Monitoring renal dialysis patients by hand thermography. Thermology international. 2011;21(4):116-8.

188. Novljan G, Rus RR, Koren-Jeverica A, Avčin T, Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J. Detection of dialysis access induced limb ischemia by infrared thermography in children. Ther Apher Dial. 2011;15(3):298-305.

189. Jedrusik-Pawlowska M, Niedzielska I, Bogucki R, Kajewski B. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in mandibular osteoradionecrosis shown by thermography monitoring. Med Sci Monit. 2010;16(2):MT1-MT8.

190. Ng WK, Ng YK, Tan YK. Qualitative study of sexual functioning in couples with erectile dysfunction: prospective evaluation of the thermography diagnostic system. J Reprod Med. 2009;54(11-12):698-705.

191. MENCZER J, ESKIN BA. Evaluation of postpartum breast engorgement by thermography. Obstet Gynecol. 1969;33(2):260-3.

192. Mansfield CM, Farrell C, Asbell SO. The use of thermography in the detection of metastatic liver disease. Radiology. 1970;95(3):696-8.

193. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, i sur. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-70.

194. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, i sur. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. J Crohns Colitis. 2017;11(7):769-84.

195. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory

bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol Hepatol. 2005;19(Suppl A):5A-36A.

196. Banić M, Kolarić D, Borojević N, Ferenčić Ž, Pleško S, Petričušić L, i sur. Thermography in patients with inflammatory bowel disease and colorectal cancer: evidence and review of the method. Period Biol. 2011;113(4):439-44.

197. Etehadtavakol M, Ng EY, Emami MH. Potential of infrared imaging in assessing digestive disorders. Application of infrared to biomedical sciences: Springer; 2017. p. 1-18.

198. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, i sur. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology. 2009;137(4):1250-60.

199. Sands BE. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015;149(5):1275-85.

200. Poulsen NA, Andersen V, Møller JC, Møller HS, Jessen F, Purup S, i sur. Comparative analysis of inflamed and non-inflamed colon biopsies reveals strong proteomic inflammation profile in patients with ulcerative colitis. BMC Gastroenterol. 2012;12(1):76.

201. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, i sur. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet. 2017;390(10114):2779-89.

202. Ring E. The historical development of temperature measurement in medicine. Infrared Phys Technol. 2007;49(3):297-301.

203. Tan J-H, Ng E, Acharya UR, Chee C. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review. Infrared Phys Technol. 2009;52(4):97-108.

204. Lasson A, Öhman L, Stotzer P-O, Isaksson S, Überbacher O, Ung K-A, i sur. Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: A prospective, randomized, controlled study. United European Gastroenterol J. 2015;3(1):72-9.

205. Pouillon L, Peyrin-Biroulet L. It is time to revise the STRIDE guidelines determining therapeutic goals for treat-to-target in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2017;12(4):509.

206. Steele R. Abdominal thermography in acute appendicitis. Scott Med J. 1986;31(4):229-30.

207. Banić M, Kolanć D, Božin T, Kuliš T, Vukelić M, Herceg Ž, i sur., editors. Thermography in abdominal comorbidity in gastric carcinoma—Case report. 2015 57th International Symposium ELMAR (ELMAR); 2015: IEEE.

208. Božin T, Antonim S, Kolanć D, Ferenčić Ž, Kuliš T, Banić M, editors. Thermography in surveillance of ulcerative colitis—Case report. 2015 57th International Symposium ELMAR (ELMAR); 2015: IEEE.

11 ŽIVOTOPIS

Rođen 1986. godine u Šibeniku gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 2010. godine. Od 2006. do 2010. godine radio je kao student – demonstrator u Zavodu za histologiju i embriologiju. Pripravnički staž završio je 2011. godine. Petogodišnji program specijalizacije iz gastroenterologije započeo je u veljači 2014. godine. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo upisao je akademske godine 2012/2013.

Od 2012. godine doktor Božin aktivno je sudjelovao na više međunarodnih kongresa, a 2017. godine završio je trogodišnji program „Fit for the future in Gastroenterology“ u organizaciji Europskog udruženja za gastroenterologiju, endoskopiju i prehranu (EAGEN).

Autor je i koautor sedam izvornih znanstvenih radova od kojih su tri indeksirana u Current Contentsu te 13 kongresnih sažetaka.

Doktor Božin je član Hrvatskog gastroenterološkog društva.

Oženjen je i otac dvoje djece.