OSOBITOSTI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U ZADARSKOJ ŽUPANIJI

Klarin, Ivo

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:155240

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ivo Klarin

OSOBITOSTI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U ZADARSKOJ ŽUPANIJI

Doktorska disertacija

Osijek, 2014

Mentor rada: prof.dr. Aleksandar Včev

Rad ima **49 listova**

SADRŽAJ

1. UVOD **1**

1.1. Definicija **1**

1.2. Povijest **1**

1.3. Epidemiologija **1**

1.4. Patologija **4**

1.4.1. Ulcerozni kolitis **4**

1.4.2. Crohnova bolest **5**

1.5. Ekstraintestinalne manifestacije **6**

2. HIPOTEZA **8**

3. CILJ ISTRAŽIVANJA **9**

4. ISPITANICI I METODE **10**

4.1. Ispitanici **10**

4.2. Metode **10**

4.2.1. Uvod i opći podatci **10**

4.2.2. Kriteriji za dijagnozu ulceroznog kolitisa **11**

4.2.3. Kriteriji za dijagnozu Crohnove bolesti **11**

4.2.4. Isključujući kriteriji **12**

4.2.5. Montrealska klasifikacija ulceroznog kolitisa **12**

4.2.6. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti **12**

4.3. Statistička obrada podataka **13**

5. REZULTATI **15**

5.1. Opći podaci o ispitanicima **15**

5.2. Incidencija i prevalencija upalnih bolesti crijeva **18**

5.3. Usporedba incidencije upalnih bolesti crijeva za različite regije u Hrvatskoj **21**

5.4. Analiza simptoma i fenotipova upalnih bolesti crijeva **22**

5.5. Analiza komplikacija upalnih bolesti crijeva **27**

5.6. Analiza čimbenika rizika za razvoj upalnih bolesti crijeva **28**

5.7. Analiza obiteljske agregacije upalnih bolesti crijeva **31**

6. RASPRAVA **32**

7. ZAKLJUČAK **36**

8. SAŽETAK **38**

9. SUMMARY **40**

10. LITERATURA **42**

11. ŽIVOTOPIS **48**

12. PRILOZI **49**

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA

Upalne bolesti crijeva (engl. inflamatory bowel disease, IBD) označavaju idiopatske kronične upalne bolesti gastrointestinalnog sustava, ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. Crohnova bolest može zahvatiti bio koji dio probavnog trakta, od usne šupljine do anusa, dok ulcerozni kolitis zahvaća rektum i kolon. Nedeterminirani kolitis karakteriziraju upalne promjene kolona koje se ne mogu svrstati ni u ulcerozni, ni u Crohnov kolitis. Bolesti su karakterizirane rekurentnim upalama segmenata probavnog trakta uz vrlo raznolike kliničke manifestacije, te kronični, nepredvidiv tijek. Vrlo su česte ekstraintestinalne manifestacije bolesti (1).

1.2. POVIJEST

Prvi opis Crohnove bolesti potječe od Morgagnija iz 1769 godine (*De Sedibus et Causis Morborum*). Devet slučajeva jejunitisa, ileitisa i kolitisa je 1913. godine opisao škotski kirurg Dalziel u Edinburgu (2). Njegova je opažanja potvrdio rad Crohna, Ginzburga i Oppenheimera iz 1932 godine, u kojem su opisani mladi bolesnici s upalom tankog crijeva, te je bolesti dan naziv regionalni enteritis (3). Iako je već 1923 opisan granulomatozni kolitis, tek je pedesetih godina dvadesetog stoljeća prepoznato da Crohnova bolest može zahvatiti i kolon. Godine 1960. Lockhart-Mummery i Morson su definirali Crohnovu bolest kao bolest čitavog probavnog sustava (4), a 1976. autori iz bolnice Mount Sinai u New York-u detaljno su opisali spektar ekstraintestinalnih manifestacija bolesti (5).

Ulcerozni kolitis je definiran kao entitet različit od bacilarne dizenterije 1859. godine (Samuel Wilks, Guy`s Hospital, London). 1909. godine Hawkins je dao podroban opis bolesti i njezinog prirodnog tijeka (6).

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Niz epidemioloških studija ukazuje na visoku incidenciju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u industrijaliziranim zemljama (Skandinavija, sjeverozapadna Europa, sjeverna Amerika i Australija), te nisku incidenciju u Aziji i južnoj Americi (7). Veća incidencija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u sjevernoj Europi u odnosu prema jugu kontinenta tumačila se gradijentom sjever-jug („north-south gradient“), odnosno razlikom u broju sunčanih dana i klimatskim razlikama, te različitim dijetetskim navikama, odnosno genetskom predispozicijom (8,9,10,11,12,13). Tablica 1.1. prikazuje zbirne rezultate incidencije UC i CB Europske kolaborativne studije za razdoblje od 1990. do 1993. godine (14).

Tablica 1.1. Zbirni rezultati Europske kolaborativne studije incidencije UC i CB za razdoblje od 1990. do 1993. godine.

ULCEROZNI KOLITIS	**muškarci**	**žene**
Sjeverna Europa	12,5 / 100 000	11,1 / 100 000
Južna Europa	10,3 / 100 000	6,9 / 100 000
CROHNOVA BOLEST		
Sjeverna Europa	6,2 / 100 000	7,9 / 100 000
Južna Europa	3,8 / 100 000	4,0 / 100 000

Rezultati incidencije iz Novog Zelanda (2004. i 2005. godine) 16,3/100.000 za CB i 7,5/100.000 za UC (15) u odnosu na rezultate incidencije iz Kanade (1998. do 2000. godine) 13,4/100.000 za CB i 11,8/100.000 za UC (16) umanjuju značaj manjka toplih i sunčanih dana kao okidača za nastanak upalnih bolesti crijeva. Rezultati incidencije CB i UC za Mađarsku (17), Rumunjsku (18), Češku Republiku (19), te Poljsku (20) pokazuju manju incidenciju upalnih bolesti crijeva u istočnoj Europi u odnosu na zapadnu, te veću incidenciju ulceroznog kolitisa u odnosu na Crohnovu bolest. Rezultati iz Južne Koreje (21), Indije (22,23), Irana (24), Kine (25,26) i Tajlanda (27) pokazuju veću incidenciju UC u odnosu na CB, te manju incidenciju obiju bolesti u odnosu na razvijene zapadne zemlje.

Incidencija ulceroznog kolitisa je stabilna od pedesetih godina 20-tog stoljeća do danas, uz gotovo desetorostruku razliku između područja s visokom i niskom incidencijom. Kod Crohnove je bolesti zabilježeno šesterostruko povećanje incidencije tijekom perioda 1960-1980, nakon čega se u zemljama visoke incidencije pojavljuje plato (28). Može se pretpostaviti da promjena stila života i prehrane dovodi do povećane incidencije upalnih bolesti crijeva, posebno Crohnove bolesti.

Za porast učestalosti upalnih bolesti crijeva u Hrvatskoj ne postoje objektivni podaci, jer su zadnji analizirani i objavljeni daleke 1989. godine, osim za Primorsko-goransku županiju (2000 – 2004 godina), te Vukovarsko-srijemsku županiju (2000 – 2010 godina). Ta su istraživanja pokazala incidenciju za ulcerozni kolitis 4,3/100.000, a za Crohnovu bolest 7,0/100.000 stanovnika za Primorsko-goransku županiju, te 3,5/100.000 za UC i 0,95/100.000 za CD za Vukovarsko-srijemsku županiju (29,30).

Upalne bolesti crijeva pokazuju bimodalnu dobnu distribuciju, pri čemu se bolest najčešće pojavljuje između 20. i 40. godine života, uz moguće sekundarno povišenje incidencije između 60. i 80. godine. Crohnova bolest je češća kod žena, a ulcerozni kolitis

kod muškaraca. Etničke su studije pokazale da je bolest češća kod bjelaca, nego u crnaca i orijentalnih rasa (7).

Jasno je pokazana obiteljska agregacija bolesti. Najviši rizik imaju rođaci prvog nasljednog reda, posebno braća i sestre, koji imaju 10 do 15 puta povećani rizik obolijevanja od iste bolesti. Ispitivanja blizanaca upućuju na važnost genske komponente, s tim da nasljeđivanje ne slijedi jednostavan mendelski način (31,32,33,34).

Najvažniji poznati faktor okoliša za upalne bolesti crijeva je pušenje. Pušenje je zaštitni čimbenik kod ulceroznog kolitisa, dok promovira Crohnovu bolest (35,36,37). Nađena je povezanost pušenja i mortaliteta kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva (38). Slaba je udruženost oralnih kontraceptiva i Crohnove bolesti (39,40,41). Opaženo je da je rana apendektomija rijetkost u bolesnika s ulceroznim kolitisom, što upućuje na mogući profilaktički učinak (42,43). Dosta je studija utvrđivalo moguću povezanost upalnih bolesti crijeva sa specifičnim upalnim uzročnicima. Sugerira se povezanost pojave Chronove bolesti i ospica, ili cijepljenja protiv ospica, ali to nije i sigurno dokazano (44,45). Također se pojava upalnih bolesti crijeva povezuje s upotrebom nesteroidnih antireumatika, antibiotika, odnosno sa stanjima psihičkog stresa (46,47,48). Neke studije pokazuju pojavu upalnih bolesti crijeva nakon ranije dijagnosticiranog sindroma iritabilnog crijeva, odnosno nakon crijevne infekcije sa Salmonellom ili Campylobacterom (49,50).

1.4 PATOLOGIJA

1.4.1. Ulcerozni kolitis

Karakterizira je upala sluznice i u manjoj mjeri submukoze, dok dublji mišićni slojevi i seroza nisu zahvaćeni. Bolest počinje u rektumu te se širi proksimalno. Sluznica je najčešće

crvena i granulirana te vulnerabilna s kontaktnim ili spontanim krvarenjem. Ulceracije mogu biti minimalne ili vrlo proširene, dok je sluznica između ulkusa uvijek upalno promijenjena. Karakteristična je oštra granica između upalno promijenjene i normalne sluznice. Kao odraz procesa cijeljenja teških upalnih promjena uz hipertrofiju preostalih dijelova sluznice nastaju pseudopolipi. Fibrozne strikture nisu značajka ulceroznog kolitisa, tako da strikture čine ili područja zadebljanja mišićnog sloja ili karcinom. Histološki su upalne promjene ograničene na crijevnu sluznicu. Osnovne karakteristike aktivne bolesti su izraženi kriptalni apscesi, poremećaj kriptalne arhitekture i deplecija mucina. Atrofija sluznice je redovita posljedica dugotrajne bolesti. Kriptalni su apscesi česti, no ne i patognomonični za ulcerozni kolitis. Rekurentni napadi dovode do retrakcije longitudinalnog sloja mišića, odnosno skraćenja crijeva. Kliničkom slikom dominiraju proljevi i rektalno krvarenje kao posljedica upale sluznice debelog crijeva. Upalni proces uvijek zahvaća rektum i širi se kontinuirano proksimalnije (51,52). U svrhu standardiziranja ispitanika, te povezivanja genetskih i seroloških značajki s fenotipom bolesti, ustanovljena je međunarodna klasifikacija ulceroznog kolitisa 2005. godine na Svjetskom gastroenterološkom kongresu u Montrealu, koja je objašnjena kasnije u tekstu (53,54).

1.4.2 Crohnova bolest

Važna karakteristika Crohnove bolesti je transmuralnost i diskontinuiranost upale (skip lezije). Najranija lezija je kriptalna upala, nakon čega se formiraju kriptalni apscesi, koji su fokalnog karaktera. Potom se na sluznici razvija aftoidna ulceracija, koja vremenom progredira u duboke, najčešće longitudinalne ulceracije. Otok upalnog tkiva uz duboke fisure i ulceracije daje sluznici „kaldrmast“ izgled. Nakupljanjem makrofaga i drugih upalnih stanica dolazi do formiranja granuloma bez kazeozne nekroze. Granulomi mogu biti prisutni u

svim slojevima crijevne stijenke, kao i limfnim čvorovima, peritoneju, mezenteriju i jetri, ali nisu nužni za postavljanje dijagnoze. Progresivna fibroza dovodi do crijevnih stenoza, mogu nastati fistule između crijevnih vijuga, ili crijeva i susjednih organa, često s apscesima. Često su povećani mezenterijski limfni čvorovi (55). Anatomski, bolest se najčešće pojavljuje u terminalnom ileumu i u desnom kolonu. Izoliranu bolest tankog crijeva ima 30-40%, a istodobnu zahvaćenost tankog i debelog crijeva 40-55%. Izolirani kolitis ima 15-25%, a perianalnu bolest 30% bolesnika. Rektum je zahvaćen u oko 50% bolesnika. Najčešće lokalne komplikacije su multiple strikture, fistule te intraabdominalni apscesi (51,52). U svrhu standardiziranja ispitanika, te povezivanja genetskih i seroloških značajki s fenotipom bolesti, ustanovljena je međunarodna klasifikacija Crohnove bolesti, prva 1998. godine na Svjetskom gastroentreološkom kongresu u Beču, a druga modificirana 2005. godine u Montrealu. Montrealska klasifikacija je detaljno objašnjena kasnije u tekstu (53,54).

1.5. EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE

Ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva su relativno česte (56). Signifikantnu bolest jetre nalazimo kod 1-3% bolesnika. Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) se uz upotrebu ERCP-a i MRCP-a prepoznaje sve češće. Kronična upala intra i ekstrahepatalnih žučnih vodova dovodi do multifokalne opstrukcije bilijarnog trakta, što rezultira opstruktivnim ikterusom, ascendirajućim kolangitisom i sekundarnom bilijarnom cirozom. Sve bolesnike s PSC treba obraditi u smislu upalne bolesti crijeva, jer su u više od polovice slučajeva udruženi, posebno s ulceroznim kolitisom. Kolelitijaza je posljedica bolesti ili resekcije terminalnog ileuma, što uzrokuje poremećaj metabolizma žučnih kiselina i stvaranje litogene žuči (55,58). Najčešća hematološka manifestacija je sideropenična anemija

uzrokovana kroničnim gubitkom krvi. Česta je leukocitoza, uz koju se pojavljuje i trombocitoza, koja nije praćena koagulacijskim defektima. Kod težih oblika bolesti, s povišenim faktorima V, VIII i fibrinogenom, te sniženim cirkulirajućim antitrombinom III postoji sklonost tromboembolijskim incidentima (59). Heparin je lijek izbora, unatoč povećanom riziku krvarenja iz crijeva. Bolesnici s aktivnim IBD-om imaju uglavnom artralgije, kod 15% bolesnika se pojavljuje migratorni periferni seronegativni artritis, a u istom postotku i sakroileitis. Ankilozantni spondilitis nalazimo kod 1-2% bolesnika, 20 je puta češći u odnosu na zdravu populaciju, bez IBD-a (60). Najčešća očna komplikacija je uveitis (61,62). Od kožnih promjena nalazimo nodozni eritem (2-4%), te pyoderma gangrenosum (2-5%), gnojna ulcerirajuća kožna lezija, obično na nogama (63,64). U usnoj šupljini se pojavljuje aftozni stomatitis, dok su u uropoetskom traktu česti kamenci.

2. HIPOTEZA

Postoji povećana obiteljska agregacija upalnih bolesti crijeva, posebno kod rođaka prvog nasljednog reda. Također postoji povezanost između nastanka ovih bolesti i ospica, cijepljenja protiv ospica te medicinskih zahvata kao što su apendektomija i tonzilektomija. Različita je povezanost ulceroznog kolitisa, odnosno Crohnove bolesti i pušenja. Pušenje utječe na težinu bolesti i učestalost komplikacija upalnih bolesti crijeva.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

- Utvrditi incidenciju i prevalenciju upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis) u pučanstva Zadarske županije u razdoblju od 01. siječnja 2000. do 31. prosinca 2010.
- Analizirati fenotipove bolesti.
- Ustanoviti učestalost komplikacija kod obje bolesti.
- Istražiti utjecaj potencijalnih čimbenika rizika okoliša (pušenje, apendektomija, tonzilektomija, preboljele ospice ili cijepljenje protiv ospica) na pojavnost bolesti

4. ISPITANICI I METODE

4. 1. ISPITANICI

Ispitanici su bolesnici koji boluju od upalne bolesti crijeva, a stalno prebivaju na području Zadarske županije (u daljnjem tekstu Županija). Uključene su sve dobne skupine, ukupno 397 bolesnika. Za ispitivanje čimbenika rizika formirana je kontrolna skupina ispitanika – 1000 zdravih dobrovoljaca koji također prebivaju na području Županije. Oboljeli i ispitanici kontrolne skupine nisu se statistički značajno razlikovali ni po dobi ni po spolu. Svi su dobrovoljno pristali sudjelovati u studiji, a ispitanici iz kontrolne skupine bilježeni su samo inicijalima.

4. 2. METODE

4. 2. 1. Uvod i opći podatci

Prema popisu stanovništva od 31. 03. 2001. na području Županije je živjelo 162.045 stanovnika, a 31.03.2011 170.017 stanovnika u ukupno 34 jedinice lokalne samouprave. Površina Županije iznosi 3646 km². Prosječna gustoća naseljenosti je 44,4 stanovnika na 1 km². Radi se o pretežito gradskom stanovništvu (61,7%).

Na području Županije djeluje Opća bolnica Zadar s jedinstvenim gastroenterološkim odsjekom u sklopu Odjela za interne bolesti i pratećom poliklinčkom službom. Osim liječnika gastroenterologa OBZ-a, gastroenterološku djelatnost na području Županije obavljaju i dva liječnika gastroenterologa u privatnoj praksi. Podatci o bolesti skupljeni su u razdoblju od 2000. do 2010. godine, a potom su bolesnici kontaktirani osobno ili telefonom, radi dobivanja odgovora na sva tražena pitanja iz protokola. Podaci o prevalenciji, za pacijente kojima je bolest dijagnosticirana prije 01.01.2010. godine, dobiveni su iz medicinske dokumentacije, a potom su i oni kontaktirani osobno.

Za svakog bolesnika ispunjena su dva protokola, prvi koji se odnosi na incidenciju upalne bolesti crijeva, a drugi na prevalenciju. Početni dijelovi obih protokola s općim podatcima i čimbenicima rizika su identični i citirani u prilogu.

Ispitanici kontrolne skupine anketirani su osobno, a prema protokolu koji je naveden u prilogu.

Fenotip CB odrađen je prema MONTREALSKOJ klasifikaciji Crohnove bolesti koja je citirana i objašnjena na kraju ovog poglavlje.

4.2.2. Kriteriji za dijagnozu ulceroznog kolitisa (najmanje tri prisutna):

a) proljev s primjesama krvi ili gnoja (ili oboje) u trajanju od najmanje tjedan dana, ili ponavljajuće epizode
b) tipična endoskopska slika granulirane sluznice, ili ulceracije
c) bioptički materijal koji se uklapa u ulcerozni kolitis (kriptalni apscesi, promjenjena kriptalna arhitektura, upala lamine proprije, površinske mukozne erozije)
d) endoskopske ili radiološke promjene proksimalnije od rektuma, koje su u kontinuitetu s promjenama u rektumu

4.2.3. Kriteriji za dijagnozu Crohnove bolest (barem dva od četiri navedena)

a) proljev u trajanju od najmanje 3 tjedna, praćen abdominalnim bolovima i gubitkom tjelesne težine
b) stenoze i prestenotičke dilatacije tankog crijeva, segmentalna upala i „kaldrmast“ izgled zahvaćenog crijevnog segmenta
c) transmuralna limfocitna infiltracija ili pojava epitelnih granuloma sa orijaškim stanicama tipa Langhans
d) pojava fistula ili perianalnih ili intraabdominalnih apscesa, povezanih s crijevnim lezijama

4.2.4. Isključujući kriteriji:

Iz studije su isključeni pacijenti s pozitivnim koprokulturama, te oni koji su proljev dobili nakon upotrebe antibiotika. Također nije uključeno 16 bolesnika s neklasificiranom upalnom bolesti crijeva.

4.2.5. Montrealska klasifikacija ulceroznog kolitisa

E1	**ulcerozni proktitis**	upalom zahvaćen samo rektum
E2	**lijevostrani colitis**	upalom zahvaćen distalni dio do lijenalne fleksure (rektum, sigma i descendens)
E3	**prošireni ili pankolitis**	upalom zahvaćen veći dio (do hepatalne fleksure) ili cijelo debelo crijevo

4.2.6. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

U svrhu standardiziranja ispitanika i povezivanja genetskih i seroloških markera s fenotipom bolesti ustanovljena je međunarodna klasifikacija Crohnove bolesti 2005. godine u Montrealu na Svjetskom gastroenterološkom kongresu.

Klasifikacija se sastoji od A, L i B točke.

A (age at diagnosis) dob kod postavljanja dijagnoze

A definira dob kada je bolest prvi puta definitivno dijagnosticirana - radiološki , endoskopski, patohistološki ili kirurški.

A1 ispod 17 godina

A2 između 17 i 40 godina

A3 više od 40 godina

L (location) lokalizacija bolesti

L definira maksimalnu ekstenziju bolesti u bilo koje doba prije prve resekcije. U klasifikaciju ulaze promjene u vidu afti ili ulceracija. Samo mukozni eritem i edem se ne uvrštavaju u L klasifikaciju. Za pravilnu L klasifikaciju potreban je pregled i tankoga i debeloga crijeva.

L1 bolest je ograničena na donju trećinu tankog crijeva sa ili bez zahvaćenosti cekuma

L2 bolest zahvaća bilo koji dio kolona između cekuma i rektuma, bez zahvaćenosti tankog crijeva ili gornjega probavnoga sustava

L3 bolest zahvaća terminalni ileum i bilo koju lokalizaciju između ascendentalnoga kolona i rektuma

L4 bolest izolirano zahvaća bilo koji dio tankoga crijeva proksimalno od terminalnoga ileuma

B (behavior) manifestacija bolesti

B1 upalna bolest se nikada tijekom bolesti nije komplicirala

B2 strikture se definiraju kao pojava konstantnoga suženja lumena dokazana radiološki, endoskopski ili kirurško patološki s prestenotičnom dilatacijom ili znakovima opstrukcije bez penetracije u bilo koje vrijeme tijekom bolesti

B3 penetrirajuća bolest se definira kao pojava intraabdominalnih ili perianalnih fistula, upalnih masa i/ili apscesa u bilo koje vrijeme tijekom bolesti.

Oznaka «p» se dodaje B1-B3 ako je prisutna i perianalna bolest

4.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prikupljeni podatci oblikovani su u bazu podataka učinjenu s pomoću računalnog programa Microsoft Access 2000 (Microsoft Inc. USA). Statistička rasčlamba podataka učinjena je računalnim programom SPSS 10,0 (SPSS for Windows, SPSS Inc. Chicago IL, USA).

Razlika srednjih vrijednosti kontinuiranih varijabli određivana je Studentovim t-testom, odnosno Mann-Whitney-ev U test, ovisno o varijabli. Usporedba apsolutnih frekvencija kod kategoričkih varijabli određivana je χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Odnos između pojedinih potencijalnih čimbenika rizika u oboljelih i ispitanika kontrolne skupine ispitivan je χ^2 testom. Razina statističke značajnosti u radu je 5% uz pouzdanost od 95%.

Za izračun broja stanovnika županije u ispitivanom razdoblju korišteni su popisi stanoništva Državnog zavoda za statistiku iz 2001. i 2011. godine. Na temelju prosječne godišnje promjene broja stanovnika između popisa napravljena je procjena broja stanovnika (interpolacija i ekstrapolacija) za svaku pojedinu godinu (65,66). Izračunate su incidencija (eng. incidence risk) i stopa incidencije (eng. incidence rate) na godišnjoj osnovi, te ukupna incidencija za cijelo ispitivano razdoblje. Incidencija se računa kao broj novooboljelih u definiranom periodu podijeljen s veličinom osjetljive populacije na početku mjerenja, dok se kod izračuna stope incidencije od ukupnog broja stanovnika u Županiji u određenoj godini oduzima broj već oboljelih. Uz svaku izračunatu incidenciju nalazi se 95%-tni interval pouzdanosti. Za prevalenciju je korištena „trenutna“ prevalencija (eng. point prevalence) koja se računa dijeljenjem broja oboljelih u određenoj točki vremena i cijele populacije u toj vremenskoj točki. Za usporedbu incidencija bolesti između populacija tri županije (Zadarska, Primorsko-goranska i Vukovarsko-srijemska) učinjena je standardizacija stopa incidencije prema dobi i spolu. Broj novooboljelih raspodijeljen je u sedam dobnih skupina. Veličine dobnih skupina populacije određene su prema popisu stanovništva iz 2001. godine. Za svaku dobnu skupinu izračunat je udio novooboljelih u promatranoj populaciji, te su potom izračunate standardizirane stope incidencije.

5. REZULTATI

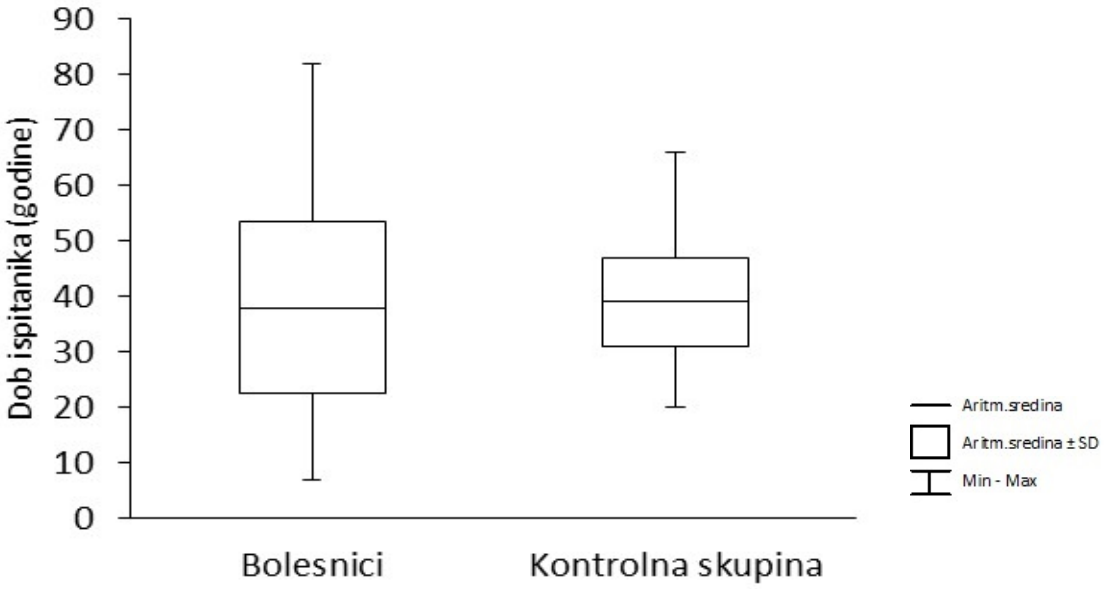
5.1. Opći podaci o ispitanicima

U istraživanje je ukupno uključeno 397 bolesnika s upalnom bolesti crijeva. Kod 217 (54,6%) bolesnika je dijagnosticiran ulcerozni kolitis, a kod 180 (45,4%) bolesnika Crohnova bolest. Kontrolnu skupinu je činilo 1000 zdravih dobovoljaca. Skupine se nisu značajno razlikovale po dobi i spolu, što je prikazano tablicom 5.1. i slikom 5.1.

Tablica 5.1. Usporedba bolesnika i kontrolne skupine prema dobi i spolu

Spol	Bolesnici	Kontrolna skupina	p
Muškarci	243 (61,2%)	595 (59,5%)	0,556*
Žene	154 (38,8%)	405 (40,5%)	
Ukupno	397 (100%)	1000 (100%)	

* χ^2 test



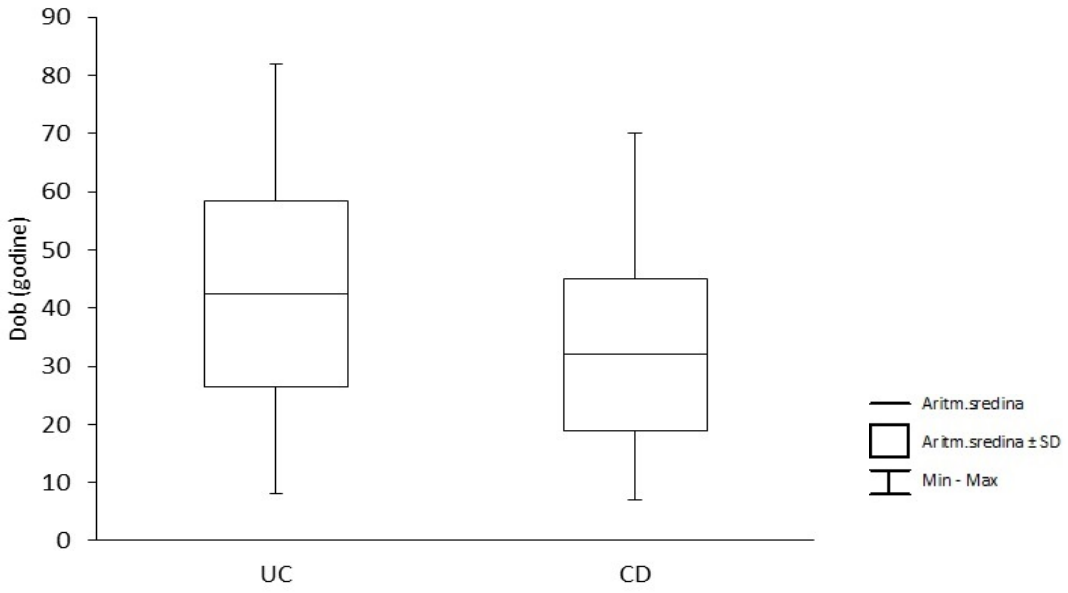
Slika 5.1. Usporedba bolesnika i kontrolne skupine prema dobi (t-test; p=0,126)

Tablica 5.2. Opći demografski podatci bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti uz usporedbe između ove dvije skupine**.**

	Ulcerozni kolitis	**Crohnova bolest**	**p***
Raspodjela bolesnika prema spolu:			
Muškarci	128 (59%)	115 (63,9%)	p=0,319
Žene	89 (41%)	65 (36,1%)	
Raspodjela bolesnika prema bračnom statusu:			
oženjen/udana	181 (83,4%)	106 (58,9%)	p=0,028
neoženjen/neudana	29 (13,4%)	72 (40,0%)	
razveden/a ili udovac/ica	7 (3,2%)	2 (1,2%)	
Raspodjela bolesnika prema stupnju obrazovanja:			
Osnovna škola	10 (4,6%)	2 (1,1%)	p=0,028
Zanat	6 (2,8%)	5 (2,8%)	
SSS	148 (68,2%)	144 (80,0%)	
VSS	53 (24,4)	29 (16,1%)	
Raspodjela bolesnika prema statusu zaposlenja:			
zaposlen	126 (58,1%)	110 (61,1%)	p=0,001
nezaposlen	23 (10,6%)	34 (18,9%)	
umirovljenik	48 (22,1%)	18 (10,0%)	
kućanica	12 (5,5%)	4 (2,2%)	
student	8 (3,7%)	14 (7,8%)	

* χ^2 test

Između dvije skupina bolesnika ne postoji statistički značajna razlika prema spolu (u obje grupe prevladavaju muškarci). Statistički značajna razlika je nađena prema bračnom stanju, stupnju obrazovanja i statusu zaposlenja. Razlika se može tumačiti razlikom u dobi kod postavljanja dijagnoze, odnosno bolesnici s Crohnovom bolesti su u prosjeku imali 31,9 a bolesnici s ulceroznim kolitisom 42,4 godine u trenutku postavljanja dijagnoze. (slika 5.2.)



Slika 5.2. Usporedba bolesnika s UC i CD prema starosnoj dobi (Mann-Whitney U test; $p<0,001$)

Za vrijeme i nakon Domovinskog rata bila je značajna migracija stanovništva (u ispitivanom periodu 2000-2010 prevladalo je useljavanje). Obzirom na predmijevani utjecaj migracija na incidenciju i prevalenciju upalnih bolesti crijeva, napravljena je razdioba bolesnika obzirom na status domicilan/useljenik, te usporedba s kontrolnom skupinom, što je prikazano u tablici 5.3.

Tablica 5.3. Bolesnici i kontrolna skupina u odnosu na migracije (domicilan/useljenik)

	Domicilan	**Useljenik**
Kontrolna skupina	895 (89,5%)	105 (10,5%)
Ulcerozni kolitis	182 (83,9%)	35 (16,1%)
Crohnova bolest	165 (91,7%)	15 (8,3%)

Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom je statistički značajno više ljudi koji su doselili u Zadarsku županiju u odnosu na kontrolnu skupinu (χ^2 test; p=0,007), dok te razlike kod bolesnika s Crohnovom bolesti ne nalazimo (χ^2 test; p=0,343).

5.2. Incidencija i prevalencija upalnih bolesti crijeva

U ispitivanom razdoblju od 2000. do 2010. godine ukupno je dijagnosticirano 147 bolesnika s ulceroznim kolitisom i 150 bolesnika s Crohnovom bolesti. Ostalim bolesnicima uključenim u studiju (ulcerozni kolitis 70 bolesnika, a Crohnova bolest 30 bolesnika) dijagnoza je postavljena prije 01.01.2000. godine.

Ukupna stopa incidencije za ispitivano razdoblje (2000-2010 godina) na 100.000 stanovnika za ulcerozni kolitis iznosi 86,9 (95% CI 72,8-100,9), dok je prosječna godišnja stopa incidencije 8,1 (95% CI 3,8-12,4). Ukupna stopa incidencije za Crohnovu bolest na 100.000 stanovnika za isto razdoblje iznosi 88,6 (95% CI 74,5-102,8), dok je prosječnja godišnja stopa incidencije 8,3 (95% CI 3,9-12,6). Prevalencija ulceroznog kolitisa na kraju ispitivanja 2010 godine je iznosila 128,3/100.000 stanovnika, dok je za Crohnovu bolest iznosila 106,5/100.000 stanovnika.

Tablice 5.4. i 5.5. prikazuju godišnju incidenciju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u Zadarskoj županiji u ispitivanom razdoblju (2000. - 2010. godina) .

Tablica 5.4. Godišnja incidencija ulceroznog kolitisa u Zadarskoj županiji (2000. – 2010.)

Godina	Broj stanovnika	Novooboljeli	Incidencija na 100.000	95% CI*
2000	161.248	7	4,3	1,1 - 7,6
2001	162.045	9	5,6	1,9 - 9,2
2002	162.842	8	4,9	1,5 - 8,3
2003	163.639	13	7,9	3,6 - 12,3
2004	164.437	14	8,5	4,1 - 13,0
2005	165.234	16	9,7	4,9 - 14,4
2006	166.031	15	9,0	4,5 - 13,6
2007	166.828	17	10,2	5,3 - 15,0
2008	167.625	19	11,3	6,2 - 16,4
2009	168.423	17	10,1	5,3 - 14,9
2010	169.220	12	7,1	3,1 - 11,1

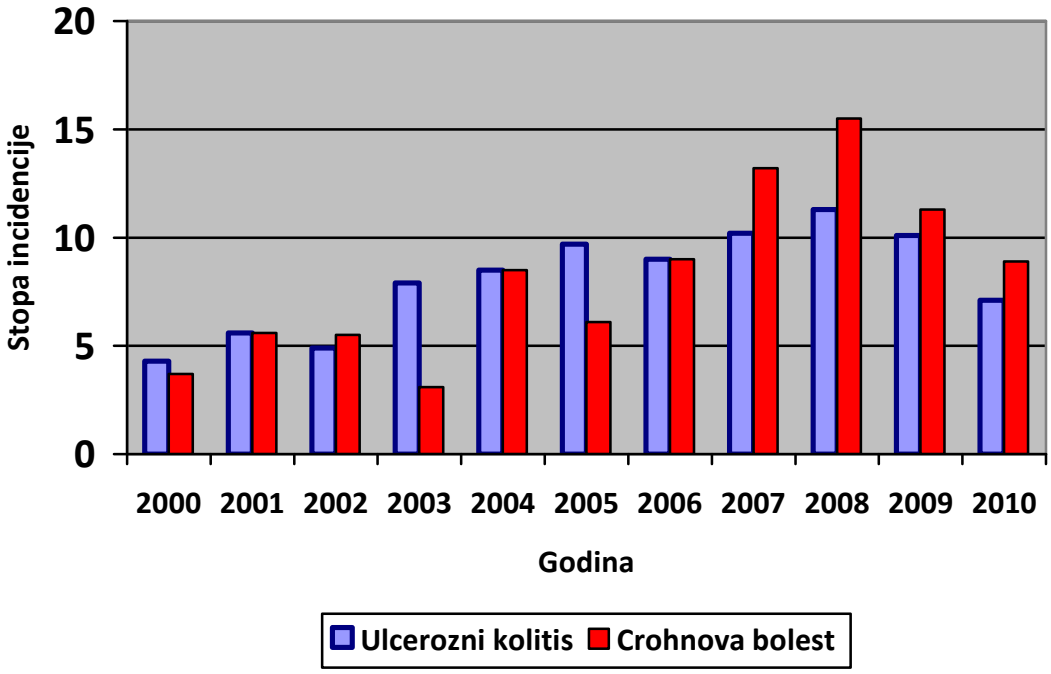
* confidence interval – interval pouzdanosti

Tablica 5.5. Godišnja incidencija Crohnove bolesti u Zadarskoj županiji (2000. - 2010.)

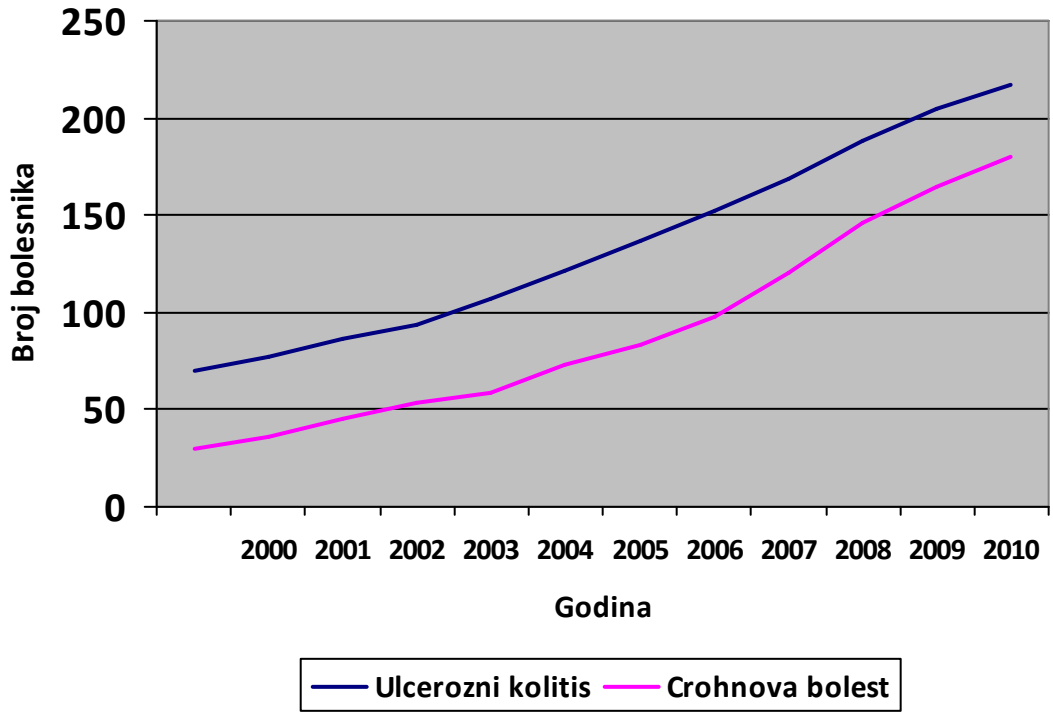
Godina	Broj stanovnika	Novooboljeli	Incidencija na 100.000	95% CI*
2000	161.248	6	3,7	0,7 - 6,7
2001	162.045	9	5,6	1,9 - 9,2
2002	162.842	9	5,5	1,9 - 9,1
2003	163.639	5	3,1	0,4 - 5,7
2004	164.437	14	8,5	4,1 - 13,0
2005	165.234	10	6,1	2,3 - 9,8
2006	166.031	15	9,0	4,5 - 13,6
2007	166.828	22	13,2	7,7 - 18,7
2008	167.625	26	15,5	9,5 - 21,5
2009	168.423	19	11,3	6,2 - 16,4
2010	169.220	15	8,9	4,4 - 13,3

* confidence interval – interval pouzdanosti

Slika 5.3. prikazuje godišnju stopu incidencije ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u Zadarskoj županiji u ispitivanom razdoblju (2000. - 2010.), dok slika 5.4. prikazuje kretanje ukupnog broja bolesnika s upalnim bolestima crijeva za isto razdoblje.



Slika 5.3. Godišnja stopa incidencije upalnih bolesti crijeva (na 100 000 stanovnika) u Zadarskoj županiji



Slika 5.4. Ukupan broj bolesnika s upalnim bolestima crijeva u Zadarskoj županiji (2000. - 2010.)

5.3. Usporedba incidencije upalnih bolesti crijeva za različite regije u Hrvatskoj

Obzirom da su dostupni podaci za incidenciju i prevalenciju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti za Primorsko-goransku županiju za razdoblje od 2000. do 2004. godine, te za Vukovarsko-srijemsku županiju od 2001. do 2010. (29,30), usporedio sam ih s podacima za Zadarsku županiju za preklapajuće razdoblje (tablice 5.5., 5.6. i 5.7.). Stope incidencije su standardizirane prema dobi i spolu. Uočavamo da je stopa prevalencije za obje bolesti najveća u Primorsko-goranskoj županiji, kao i stopa incidencije Crohnove bolesti, dok je prosječna godišnja stopa incidencije za ulcerozni kolitis od 2003. godine najviša u Zadarskoj županiji. Najmanja stopa incidencije i prevalencije za obje bolesti je u Vukovarsko-srijemskoj županiji.

Tablica 5.5. Stope incidencije ulceroznog kolitisa u trima županijama (2000. - 2010.)

	Zadarska županija		Primorsko-goranska		Vukovarsko-srijemska	
Godina	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa
2000	7	4,3	21	13,9	2	3,0
2001	9	5,6	17	7,8	4	4,1
2002	8	4,9	12	2,4	2	1,0
2003	13	7,9	10	6,8	4	6,5
2004	14	8,5	10	6,4	4	5,5

Tablica 5.6. Stope incidencije Crohnove bolesti u trima županijama (2000. - 2010.)

	Zadarska županija		Primorsko-goranska		Vukovarsko-srijemska	
Godina	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa
2000	6	3,7	24	13,5	1	1,1
2001	9	5,6	18	7,9	0	0,0
2002	9	5,5	18	5,2	2	0,9
2003	5	3,1	18	2,7	0	0,0
2004	14	8,5	22	12,2	2	2,3

Tablica 5.7. Stope prevalencije po županijama za 2004. godinu (na 100 000 stanovnika)

2004 godina	Zadarska županija	Vukovarsko-srijemska	Primorsko-goranska
Ulcerozni kolitis	73,5	19,0	84,9
Crohnova bolest	4,4	6,3	83,7

5.4. Analiza simptoma i fenotipova upalnih bolesti crijeva

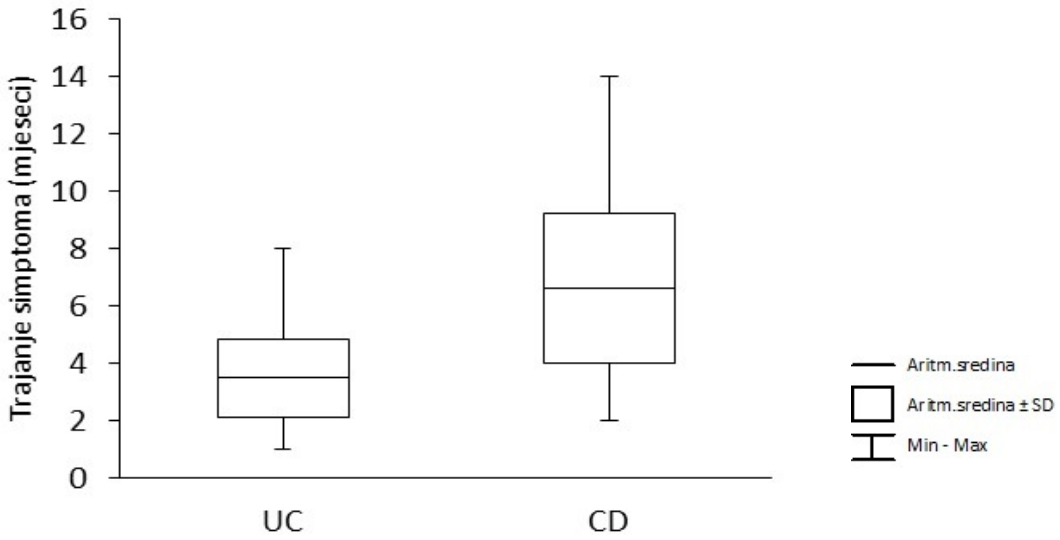
Prema protokolu za ispitivanje incidencije i prevalencije upalnih bolesti crijeva, ispitana je učestalost pojedinih simptoma u trenutku postavljanja dijagnoze za obje bolesti, što je prikazano u tablici 5.8. Očekivano, nađene su određene razlike između skupina. Također je nađena statistički značajna razlika u vremenu trajanja simptoma prije postavljanja dijagnoza (slika 5.5.). Prosječno trajanje simptoma do postavljanja bolesnika s ulceroznim kolitisom je iznosilo 3,5 mjeseci, kod Crohnove bolesti 6,6 mjeseci. Ulcerozni kolitis se najčešće prezentira krvavim proljevom, a sama dijagnostika je jednostavnija i brža (najčešće je dovoljna kolonoskopija), nego za Crohnovu bolest. Tablica 5.9 prikazuje izvancrijevne manifestacije upalnih bolesti crijeva.

Tablica 5.8. Prikaz simptoma bolesti kod postavljanja dijagnoze

Simptom bolesti	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolest
Anemija		
DA	83 (38,2%)	71 (39,4%)
NE	134 (61,8%)	109 (60,6%)
Abdominalna bol		
DA	134 (61,8%)	135 (75,0%)
NE	83 (38,2%)	45 (25,0%)
Krv i sluz u stolici		
DA	205 (94,5%)	51 (28,3%)
NE	12 (5,5%)	129 (71,7%)
Opća slabost		
DA	107 (49,3%)	120 (66,7%)
NE	110 (50,7%)	60 (33,3%)
Vrućica		
DA	49 (22,6%)	86 (47,8%)
NE	168 (77,4%)	94 (52,2%)
Gubitak tjelesne težine		
DA	87 (40,1%)	112 (62,2%)
NE	130 (59,9%)	68 (37,8%)
Proljev (broj stolica)		
1-3	50 (23,0%)	81 (45,0%)
4-7	151 (69,6%)	91 (50,6%)
≥ 8	16 (7,4%)	8 (4,4%)

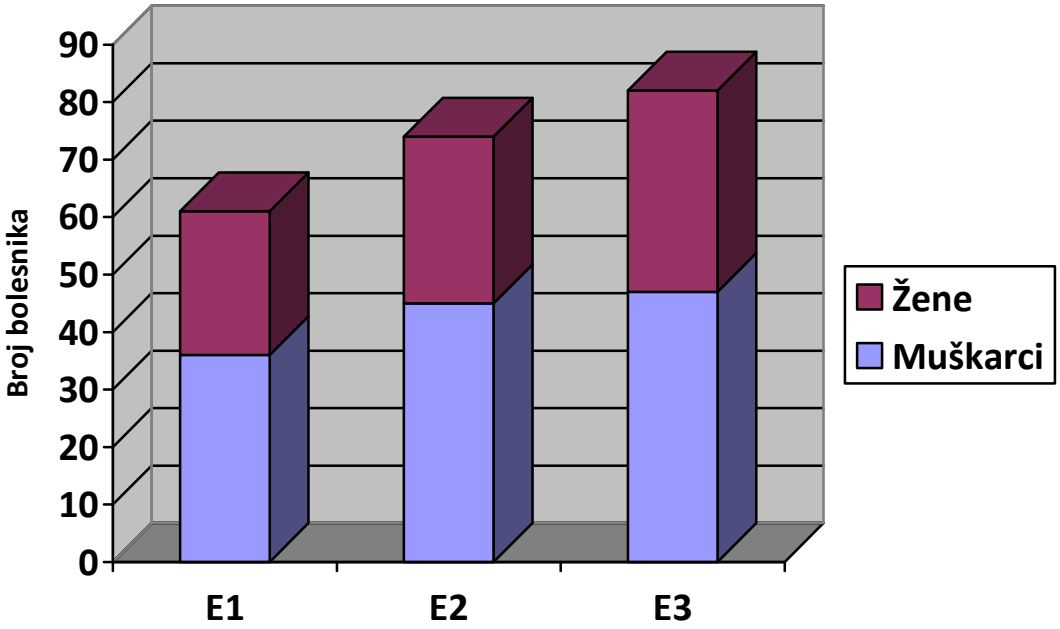
Tablica 5.9. Prikaz ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva

Izvancrijevna manifestacija	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolest
Artropatija		
DA	33 (15,2%)	29 (16,1%)
NE	184 (84,8%)	151 (83,9%)
Sakroileitis		
DA	13 (6,0%)	12 (6,7%)
NE	204 (94,0%)	168 (93,3%)
Eritema nodosum		
DA	15 (6,9%)	16 (8,9%)
NE	202 (93,1%)	164 (91,1%)
Pioderma gangrenosum		
DA	5 (2,3%)	0 (0,0%)
NE	212 (97,7%)	180 (100%)
Aftozni stomatitis		
DA	20 (9,2%)	41 (22,8%)
NE	197 (90,8%)	139 (77,2%)
Kolelitijaza		
DA	21 (9,7%)	18 (10,0%)
NE	196 (90,3%)	162 (90,0%)
Nefrolitijaza		
DA	13 (6,0%)	10 (5,6%)
NE	204 (94,0%)	170 (94,4%)
Očne manifestacije		
DA	17 (7,8%)	12 (6,7%)
NE	200 (92,2%)	168 (93,3%)
P S C		
DA	4 (1,8%)	1 (0,6%)
NE	213 (98,2%)	179 (99,4%)
Tromboembolije		
DA	4 (1,8%)	1 (0,6%)
NE	213 (98,2%)	179 (99,,4%)



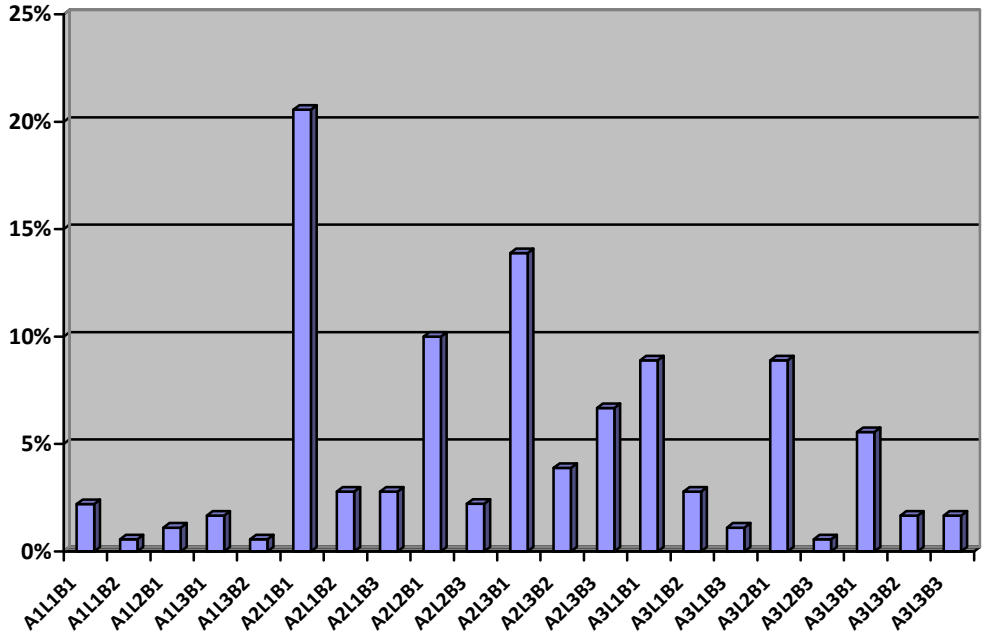
Slika 5.5. Usporedba trajanja simptoma prije pojave bolesti (Mann-Whitney U test; p<0,001)

Fenotip upalnih bolesti crijeva je analiziran prema Montrealskoj klasifikaciji. Ulcerozni kolitis se najčešće manifestirao kao fenotip E3, ali bez statistički značajne razlike u proporcijama između fenotipova (χ^2 test; p=0,811), niti usporedbom prema spolu (χ^2 test; p=0,209) (slika 5.6).



Slika 5.6. Razdioba oboljelih od ulceroznog kolitisa prema fenotipu bolesti

Razdioba bolesnika s Crohnovom bolesti prema fenotipu po Montrealskoj klasifikaciji prikazana je u slici 5.7. Najčešći je fenotip A2L1B1 (20,6%), potom A2L3B1 (13,9%) i A2L2B1 (8,1%). Promatrano prema parametru dobi (A - age) najviše je bolesnika u grupi A2 (17-40 godina), dok je prema lokalizaciji najviše bolesnika u grupi L1 (terminalni ileum), te potom L3 (terminalni ileum + kolon). Prema kliničkom tijeku (B – behavior) najveći dio bolesnika (72,8%) je imao nekomplicirani tijek bolesti, odnosno fenotip B1. Analiza fenotipskih karakteristika bolesnika s Crohnovom bolesti po A, L i B parametru prikazuje tablica 5.10. Razlike među grupama su statistički značajne.



Slika 5.7. Razdioba bolesnika s Crohnovom bolesti prema fenotipu

Tablica 5.10. Analiza fenotipskih karakteristika bolesnika s Crohnovom bolesti

fenotip	**1**	**2**	**3**	p*
A	11 (6,1%)	113 (62,8%)	56 (31,1%)	p<0,001
L	75 (41,6%)	41 (22,8%)	64 (35,6%)	p<0,001
B	131 (72,8%)	22 12,2%)	27 (15,0%)	p<0,001

* χ^2 test

5.5 Analiza komplikacija upalnih bolesti crijeva

Prema protokolu prevalencije upalnih bolesti crijeva ispitane su crijevne komplikacije u obje skupine bolesnika, što je prikazano tablicom 5.11. Uočene razlike među grupama su očekivane, obzirom na različitu klinički sliku i patologiju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Kod Crohnove bolesti su statistički značajno češće komplikacije koje zahtijevaju operativno liječenje (χ^2 test; $p<0,001$).

Tablica 5.11. prikaz crijevnih komplikacija kod upalnih bolesti crijeva

Komplikacije	**Ulcerozni kolitis**	**Crohnova bolest**
Obilno krvarenje		
DA	6 (2,8%)	3 (1,7%)
NE	210 (97,3%)	177 (98,3%)
Toksični megakolon		
DA	5 (2,3%)	0 (0,0%)
NE	212 (97,7%)	180 (100%)
Perforacija		
DA	2 (0,9%)	12 (6,7%)
NE	215 (99,1%)	168 (93,3%)
Fistula		
DA	0 (0,0%)	24 (13,3%)
NE	217 (100%)	163 (90,6%)
Apsces		
DA	0 (0,0%)	20 (11,1%)
NE	217 (100%)	164 (91,1%)
Ileus		
DA	0 (0,0%)	25 (13,9%)
NE	217 (100%)	155 (86,1%)
Kolorektalni karcinom		
DA	6 (2,8%)	2 (1,1%)
NE	211 (97,2%)	179 (99,4%)
Operacija		
DA	14 (6,5%)	39 (21,7%)
NE	203 (93,5%)	141 (78,3%)

5.6 Analiza čimbenika rizika za razvoj upalnih bolesti crijeva

Mnogi okolišni čimbenici su istraživani kao mogući faktori rizika za nastanak ili prevenciju upalnih bolesti crijeva. Shodno tome istražio sam utjecaj pušenja, apendektomije, tonzilektomije, uzimanje oralnih kontraceptiva, preboljele ospice i cijepljenje protiv ospica na pojavu ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti. Rezultate iz obje ispitivanje skupine (UC i CB) usporedio sam s kontrolnom skupinom od 1000 zdravih dobrovoljaca.

Postoji povezanost pušenja i nastanka ulceroznog kolitisa, odnosno Crohnove bolesti. Također postoji povezanost prestanka pušenja i nastanka ulceroznog kolitisa, ali ne i Crohnove bolesti. Odnos upalnih bolesti crijeva i pušenja prikazuje tablica 5.12.

Tablica 5.12. Učestalost pušenja kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva i kontrolnoj skupini

	Ulcerozni kolitis	**Crohnova bolest**	**Kontrolna skupina**
pušači	28 (12,9%)	73 (40,6%)	289 (28,9%)
bivši pušači	41 (18,9%)	19 (10,6%)	145 (14,5%)
nepušači	148 (68,2%)	88 (48,9%)	566 (56,6%)

χ^2 test; $p<0,001$

Uspoređivao sam naviku pušenja i učestalost komplikacija upalnih bolesti crijeva, odvojeno za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. Kao komplikacije računao sam klinički značajno krvarenje, toksični megakolon, perforaciju crijeva, ileus, apsces, odnosno potrebu za kirurškim liječenjem. Nije nađena značajna razlika učestalosti komplikacija u pušača i nepušača kod bolesnika s ulceroznim kolitisom. Kod bolesnika s Crohnovom bolesti pušači imaju statistički značajnu veću učestalost komplikacija ($p=0,048$) . Odnos pušenja i komplikacija upalnih bolesti crijeva pokazuje tablica 5.13.

Tablica 5.13. Odnos pušenja i učestalosti komplikacija upalnih bolesti crijeva

Ulcerozni kolitis		Komplikacije DA	NE	p*
Pušenje	DA	3	25	0,399
	NE	11	178	
Crohnova bolest				
Pušenje	DA	25	48	0,048
	NE	22	85	

*Fisherov egzaktni test

Apendektomija je povezana s razvojem ulceroznog kolitisa (kod bolesnika s ulceroznim kolitisom je statistički manje onih s učinjenom apendektomijom), dok se bolesnici s Crohnovom bolesti i kontrolna skupina ne razlikuju značajnije (tablica 5.14).

Tablica 5.14. Učestalost apendektomije kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva i kontrolnoj skupini

Apendektomija	**Ulcerozni kolitis**	**Crohnova bolest**	**Kontrolna skupina**
DA	16 (7,4%)	37 (20,6%)	170 (17,0%)
NE	201 (92,6%)	143 (79,4%)	830 (83,0%)

χ^2 test; $p<0,001$

Cijepljenje protiv ospica je najzastupljenije kod bolesnika s Crohnovom bolesti, ta razlika je statistički značajna (uz graničan p) , te bi mogli reći da postoji povezanost nastanka Crohnove bolesti i cijepljenja protiv ospica. Ne postoji značajna razlika između bolesnika s ulceroznim kolitisom i kontrolne skupine (tablica 5.15.)

Tablica 5.15. Učestalost cijepljenja protiv ospica kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva i kontrolnoj skupini.

Cijepljenje protiv ospica	**Ulcerozni kolitis**	**Crohnova bolest**	**Kontrolna skupina**
DA	139 (64,1%)	136 (75,5%)	672 (67,2%)
NE	78 (35,9%)	44 (25,5%)	328 (32,8%)

χ^2 test; p=0,047

Tonzilektomija, uzimanje oralnih kontraceptiva, te preboljele ospice ne pokazuju povezanost s razvojem upalnih bolesti crijeva, odnosno razlike među skupinama nisu statistički značajne (tablica 5.16).

Tablica 5.16 Ostali čimbenici rizika kod oboljelih i kontrolnoj skupini

Čimbenici rizika	**Ulcerozni kolitis**	**Crohnova bolest**	**Kontrolna skupina**	**p***
Tonzilektomija				
da	45 (20,7%)	36 (20,0%)	186 (18,6%)	0,728
ne	172 (79,3%)	144 (80,0%)	814 (81,4%)	
Oralni kontraceptivi				
da	22 (24,7%)	15 (23,1%)	87 (21,5%)	0,788
ne	67 (75,3%)	50 (76,9%)	318 (78,5%)	
Preboljele ospice				
da	7 (3,2%)	5 (2,8%)	29 (2,9%)	0,958
ne	210 (96,8%)	175 (97,2%)	971 (97,1%)	

* χ^2 test

5.7. Analiza obiteljske agregacije upalnih bolesti crijeva

Poznata je obiteljska agregacija upalnih bolesti crijeva, posebno kod rođaka prvog naljednog reda. Usporedio sam udio bolesnika s upalnim bolestima crijeva (obje skupine zajedno) koji imaju oboljelog rođaka (prvi nasljedni red) s kontrolnom skupinom, te našli statistički značajnu razliku (tablica 5.17)

Tablica 5.17. Učestalost oboljelih rođaka prvog nasljednog reda kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva i kontrolne skupine

	Upalne bolesti crijeva	Kontrolna skupina
Imaju rođaka s IBD	20	7
Nemaju rođaka s IBD	377	993

χ^2 test (s Yates-ovom korekcijom); $p<0,01$

6. RASPRAVA

Unatrag 50-tak godina započela su prva epidemiološka istraživanja o pojavnosti upalnih bolesti crijeva i državama sjeverne Europe, te u okrugu Olmsted, Minnesota, SAD (14, 67, 68). Zadnjih desetak godina objavljuje se veći broj studija, uključivo i zemlje u razvoju, gdje su upalne bolesti crijeva bile rijetke (8,12,13,22-28,69,70). Cilj je je tih studija pokušati razumjeti mehanizme nastanka bolesti, odnosno rizične čimbenike. Jedna od hipoteza proizišla iz tih studija je tzv. „higijenska hipoteza“, odnosno u razvijenim zemljama s dobrim higijenskim uvjetima, tijekom života dolazi do smanjenog kontakta s nekim mikroorganizmima. Posljedično dolazi do „aberantnog“ imunološkog odgovora kontaktom u kasnijim godinama života (69,70). Navedenom se hipotezom pokušava objasniti porast incidencije upalnih bolesti crijeva (posebno Crohnove bolesti) u zemljama u razvoju nakon poboljšanja životnog standarda i socioekonomskih prilika.

U Hrvatskoj su do sada vođene epidemiološke studije u Primorsko-goranskoj županiji od 2000 do 2004. godine, te Vukovarsko-srijemskoj županiji od 2001. do 2010 godine (29,30).

Prosječna godišnja incidencija u Zadarskoj županiji za promatrano razdoblje od 2000. do 2010. godine je iznosila za ulcerozni kolitis 8,1/100.000 stanovnika, a za Crohnovu bolest 8,3/100.000 stanovnika. Ako u obzir uzmemo razdoblje od 2000.- 2004. godine za koje imamo podatke za sve tri županije, prosječna godišnja incidencija za UC iznosi 6,2/100.000 stanovnika, a za CD 5,3/100.00 stanovnika. Godišnja incidencija za ulcerozni kolitis je veća u odnosu na preostale 2 županije, s tim da zadnjih godina ne pokazuje rast. Incidencija za Crohnovu bolest veća od Vukovarsko-srijemske, ali manja od Primorsko-goranske županije, s tim da pokazuje rast zadnjih godina (više se ponaša po obrascu zapad-istok, nego sjever-jug). Prevalencija ulceroznog kolitisa na kraju 2010. godine je iznosila 128,3/100.000, odnosno 106,5/100.000 za Crohnovu bolest. Navedeni podaci odgovaraju obrascu zemalja u razvoju, ali uz brži porast incidencije i prevalencije Crohnove bolesti, što možemo tumačiti

poboljšanjem socioekonomskih prilika, ali vjerojatno i boljom dijagnostikom Crohnove bolesti zadnih godina.

U obje skupine bolesnika (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest) prevladavaju muškarci, bez statistički značajne razlike između skupina. Predominacija muških bolesnika je primjećena u područjima s rastućom incidencijom i prevalencijom upalnih bolesti crijeva: Grčka, Kina, Libanon, Rumunjska i Hrvatska (12,18,25,26,29).

Statistički je značajna razlika u dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze. Bolesnici s Crohnovom bolesti su mlađi (31,9 godina), od bolesnika s ulceroznim kolitisom (42,4 godine). Rezultati se podudaraju s prethodnim istraživanjima gdje se dobilo da se Crohnova bolest najčešće pojavljuje u 20-tim ili ranim tridesetim godinama – Danska, okrug Copenhagen, Francuska , Kanada, okrug Olmsted, Novi Zeland, Mađarska, Hrvatska, Koreja, Kina, Libanon (15-17, 21,25,28,29,73), dok se ulcerozni kolitis pojavljuje u 40-tim godinama života – Francuska, Mađarska, Hrvatska, Kina (14,17,26,29). Razlikama u dobi možemo tumačiti i uočene razlike u bračnom statusu, stručnoj spremi i zaposlenju.

Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom je statistički značajno kraće trajanje simptoma (3,5 prema 6,6 mjeseci) prije postavljanja dijagnoze, što nije neobično obzirom na prezentaciju bolesti (krvavi proljev kod 94,5% bolesnika), te jednostavnije postavljanje dijagnoze.

Ispitivanjem učestalosti simptoma kod pojedinih bolesti očekivano su nađene značajne razlike. Tako su kod Crohnove bolesi češći bolovi, opća slabost, vrućica i gubitak tjelesne težine, dok je kod ulceroznog kolitisa češća pojava krvavih proljeva, što se može objasniti različitom patologijom ove dvije bolesti. Međutim, važno je naglasiti da su kod Crohnove bolesti statistički češće komplikacije (perforacija, fistula, apsces, ileus) koje zahtijevaju operativno liječenje ($p<0,001$), što je u skladu s prirodnim tijekom Crohnove bolesti.

Analizom genotipova ulceroznog kolitisa, prema Montrealskoj klasifikaciji (53,54), nađen je najveći udio fenotipa E3, ali bez statističke značajne razlike u proporcijama između

fenotipova, niti usporedbom prema spolu. Kod bolesnika s Crohnovom bolesti najčešći je fenotip A2L1B1 (20,6%), potom A2L3B1 (13,9%). Promatrano prema parametru dobi, najviše je bolesnika između 17 i 40 godina (A2), dok prema lokalizaciji najviše bolesnika ima zahvaćen terminalni ileum (L1). Prema kliničkom tijeku, najveći udio bolesnika ima nekomplicirani tijek bolesti (B1).

Analizirajući naviku pušenja između dvije skupine bolesnika i kontrolne skupine, nađena je statistički značajna razlika. Pušenje potencira nastanak Crohnove bolesti, dok je kod bolesnika s ulceroznim kolitisom povećan udio nepušača. Sam prestanak pušenja je povezan s nastankom ulceroznog kolitisa. Nađena je povezanost pušenja i učestalosti komplikacija bolesti kod Crohnove bolesti (p=0,048), za razliku od ulceroznog kolitisa, gdje povezanost nije dokazana. Utjecaj pušenja na razvoj upalnih bolesti crijeva se objašnjava promjenama sluzničnog imunološkog odgovora, promjenama stvaranja citokina, smanjenja tonusa i aktivnosti glatke muskulature, promjenjenom permeabilnošću cijeva kao i utjecajem na mikrocirkulaciju, ali točan mehanizam i dalje nije objašnjen (36).

Apendektomija je povezana s razvojem ulceroznog kolitisa (kod bolesnika s ulceroznim kolitisom je statistički značajno manje bolesnika s učinjenom apendektomijom). Bolesnici s Crohnovom bolesti i kontrolna skupina se nisu značajnije razlikovali. Patogenetski mehanizam ovog „zaštitnog“ djelovanja apendektomije je samo djelomično objašnjen. Naime, smatra se da je apendicitis i regionalni mezenteritis posredovan pomoćničkim T limfocitima tip 1 (Cd4+ Th1). Crohnova bolest je također posredovana CD4+ Th1 limfocitima, dok je ulcerozni kolitis posredovan pomoćnićkim T limfocitima tip 2 (CD4+ Th2). Sugerira se da nije važna sama apendektomija, već upalna reakcija koja je do nje dovela (42,43).

Cijepljenje protiv ospica je statistički značajnije kod bolesnika s Crohnovom bolesti (p=0,047), dok se bolesnici s ulceroznim kolitisom i kontrolna skupina nisu značajnije

razlikovali. Obzirom na dosadašnje podatke u literaturi, vjerojatno se ipak radi o otklonu zbog veličine uzorka (44).

Tonzilektomija, uzimanje oralnih kontraceptiva, te preboljele ospice nisu povezane s razvojem upalnih bolesti crijeva, odnosno ne postoji statistički značajna razlika među skupinama, Kod ispitanih bolesnika 5% ih ima rođaka prvog reda s upalnom bolesti crijeva, dok je u kontrolnoj skupini taj postotak 0,3%, što je statistički značajna razlika. Time se potvrđuje hipoteza o obiteljskoj agregaciji upalnih bolesti crijeva, odnosno povećana učestalost kod rođaka prvog nasljednog reda (roditelji, braća i sestre, djeca), ali ne i o mendelskom tipu nasljeđivanja (31-34).

7. ZAKLJUČAK

- veća je učestalost ulceroznog kolitisa (54,6%) od Crohnove bolesti (45,4%) u Zadarskoj županiji
- u obje skupine bolesnika prevladavaju muškarci
- bolesnici s Crohnovom bolesti su značajno mlađi u trenutku postavljanja dijagnoze (31,9 prema 42,4 godina)
- u razdoblju 2000-2010 godišnja stopa incidencije za ulcerozni kolitis iznosi 8,1/100.000 stanovnika (95% CI 3,8 - 12,4); a za Crohnovu bolest 8,3/100.000 stanovnika (95% CI 3,9 - 12,6); za obje je bolesti incidencija u porastu, s tim da je porast izraženiji kod Crohnove bolesti
- Prevalencija na kraju 2010 godine za ulcerozni kolitis iznosila je 128,3/100.00 stanovnika; a za Crohnovu bolest 106,5/100.000 stanovnika
- Ulcerozni kolitis se najčešće manifestirao kao fenotip E3, ali bez statistički značajne razlike prema ostalim fenotipovima
- Najčešći fenotipovi kod Crohnove bolesti su bili A2L1B1, zatim A2L3B1 i A2L2B1. Najviše je bolesnika između 17 i 40 godina (A2), najčešće je zahvaćen terminalni ileum (L1), te su imali nekompliciran tijek bolesti (B1)
- Postoji statistički značajna povezanost između pušanja i nastanka upalnih bolesti crijeva
- Apendektomija je povezana s razvojem ulceroznog kolitisa, nema utjecaja na razvoj Crohnove bolesti
- Cijepljenje protiv ospica je povezano s razvojem Crohnove bolesti
- Nema statistički značajne povezanosti između tonzilektomije, uzimanja oralnih kontraceptiva i ospica i nastanka upalnih bolesti crijeva

- Komplikacije bolesti, posebno one koje zahtijevaju kirurško liječenje su češće kod bolesnika s Crohnovom bolesti
- Kod bolesnika s Crohnovom bolesti, pušači imaju češće komplikacije; povezanost nije statistički značajna kod bolesnika s ulceroznim kolitisom
- Statistički je značajna obiteljska agregacija bolesti (povećana učestalost upalnih bolesti crijeva kod rođaka prvog nasljednog reda)

Na osnovi navedenih rezultata, te rezutata za Primorsko-goransku i Vukovarsko-srijemsku županiju, za Zadarsku županiju bi više odgovarao europski „model zapad-istok“, nego pretpostavljeni „model sjever-jug“. Incidencija i prevalencija su u porastu, s tim da je brži porast za Crohnovu bolest, slično rezultatima studija iz zapadne, odnosno sjeverne Europe unatrag nekoliko desetljeća.

1. SAŽETAK

Cilj istraživanja: utvrditi incidenciju i prevalenciju upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) u pučanstvu Zadarske županije u razdoblju od 2000 - 2010 godine, analizirati fenotipove obje bolesti, ustanoviti učestalost komlikacija, te istražiti utjecaj potencijalnih čimbenika rizika okoliša.

Nacrt studije: retrospektivno – prospektivna epidemiološka studija

Ispitanici i metode: u studiju je uključeno 397 pacijenata s upalnim bolestima crijeva, 243 muškarca i 154 žene, koji svi žive na području Zadarske županije. Za procjenu čimbenika rizika je formirana kontrolna skupina od 1000 zdravih dobrovoljaca koji također žive na području Zadarske županije. Za svakog oboljelog ispunjena su dva protokola, za incidenciju i prevalenciju upalnih bolesti crijeva. Fenotip Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa određen je prema Montrealskoj klasifikaciji upalnih bolesti crijeva.

Rezultati: Pokazana je blaga predominacija ulceroznog kolitisa nad Crohnovom bolesti, te veći broj oboljelih muškaraca kod obje bolesti. Godišnja stopa incidencije za razdoblje 2000-2010 za ulcerozni kolitis iznosi 8,1/100.000 stanovnika, a za Crohnovu bolest 8,3/100.000. Prevalencija na kraju 2010 godine za ulcerozni kolitis iznosi 128,39/100.000 stanovnika, a za Crohnovu bolest 106,5/100.000 stanovnika. Bolesnici s Crohnovom bolesti su mlađi (31,9 godina) od bolesnika s ulceroznim kolitisom (42,4 godine) u trenutku postavljanja dijagnoze. Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom najčešće je zahvaćeno cijelo debelo crijevo (fenotip E3). Bolesnici s Crohnovom bolesti su najčešće stari između 17 i 40 godina (fenotip A2), najčešće je zahvaćen terminalni ileum (L1), te imaju nekomplicirani tijek bolesti (B1). Komplikacije bolesti su češće kod Crohnove bolesti. Nađena je statistički značajna povezanost upalnih bolesti crijeva i pušenja, apendektomije i cijepljenja protiv ospica, dok te povezanosti ne postoji s tonzilektomijom, uzimanjem oralnih kontraceptiva i preboljelim ospicama. Pušenje utječe na učestalost

komplikacija kod bolesnika s Crohnovom bolesti. Statistički je značajna obiteljska agregacija upalnih bolesti crijeva.

Zaključak: epidemiologija upalnih bolesti crijeva se najbolje uklapa u europski „model zapad-istok“. Dobiveni su točni brojčani podatci za jednu dalmatinsku županiju, koji mogu temelj za daljnja istraživanja.

9. SUMMARY

Aim of study: To determine the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis) in the population of Zadar County in the period 2000-2010 , to analyse phenotypes of both diseases, to determine the frequency of complication, and explore the impact of potential enviromental risk factors.

Study design : retrospective – prospective epidemiological study

Patients and Methods : The study included 397 patients with inflammatory bowel disease , 243 men and 154 women , who all live in Zadar County . To assess risk factors formed a control group of 1,000 healthy volunteers who also live in Zadar County. For each patient met the two protocols , the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. Phenotype of Crohn`s disease and ulcerative colitis is determined by the Montreal classification of inflamatory bowel disease.

Results : The higher the incidence of ulcerative colitis compared to Crohn's disease. In both diseases is increasing the number of male patients.. The annual incidence rate for the period 2000-2010 for ulcerative colitis is 8.1 / 100,000 inhabitans , while Crohn's disease is 8.3 / 100,000 . Prevalence at the end of 2010 for ulcerative colitis is 128,39 / 100,000 inhabitans , while Crohn's disease is 106,5/100.000 inhabitants. Patients with Crohn's disease were younger (31.9 years) than patients with ulcerative colitis (42.4 years) at the time of diagnosis. Patients with ulcerative colitis usually affected the entire colon (phenotype E3) . Patients with Crohn's disease are usually aged between 17 and 40 (phenotype A2) , the most affected is terminal ileum (L1), and have uncomplicated disease course (B1) . Complications of the disease are more common in Crohn's disease. Discovered connection between inflammatory bowel disease and smoking, appendectomy, and vaccination against measles, while not a proven link with tonsillectomy, oral contraceptives an measles in history . Smoking affects the incidence of complications in

patients with Crohn's disease. There is a statistically significant family agggregation of inflamatory bowel disease.

Conclusion: The epidemiology of inflammatory bowel disease can best fit into the European " model west-east ." Obtained are accurate numerical data for one Dalmatia County, which can be the basis for further research.

10. LITERATURA

1. Včev A. Bolesti debelog crijeva. Osijek: Grafika; 2002.

2. Dalziel TK. Chonic intestitial enteritis. BMJ 1913; 2:1068.

3. Crohn BB, Ginzberg L, Oppenheimer GD. Regional enteritis : A pathological and clinical entity. JAMA 1932; 99:1323.

4. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn`s disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut. 1960; 1: 87-105.

5. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal manifestations of Crohn`s disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. Medicine. 1976; 55:401.

6. Hawkins HP. An address on the natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. BMJ. 1909; 1:765.

7. Bernstein CN. Epidemiology of IBD: the Shifting Landscape. U: Targan SR, Shanahan F, Karp LC ur. Inflammatory Bowel Disease. Blackwell, 2010; 9-15.

8. Tragnone A, Corrao G, Miglio F, Caprilli R, Lanfranchi GA, i sur. Incidence of inflamatory bowel disease in Italy: A Nationwide population-based study. Int J Epidemiol. 1996. 25: 1044-1052.

9. Sanchez-Fidalgo S, Sanchez de Ibarguen L, Cardeno A, Alarcon de la Lastra C. Influence of extra virgin olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis. Eur J Nutr. 2012 Jun;51(4):497-506.

10. Uslu N, Yuce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E, i sur. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. Dig Dis Sci. 2010; 55(12):3488-94.

11. Cottone M, Renda MC, Mattaliano A, Oliva L, Fries W, Criscuoli V, i sur. Incidence of Crohn`s disease and CARD15 mutation in a small township in Sicily. Eur J Epidemiol. 2006;21(12):887-92.

12. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. Gastroenterology. 2013; 145:158.

13. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. Gut. 2012; 61:1686.

14. Shivananda S, Lennard-Jones J. logan R. 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.

15. Gearry RB, Richardson A, Frampton CM et al. High incidence of Crohn s disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. Inflamm Bowel Dis. 2006; 12:936-43.

16. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J. Gastroenterol 2006. 101:1559-68.

17. Lakatos L. Mester G, Erdelyi Z. et al. Striking elevation in the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of Western Hungary between 1977-2001. World J. Gastroenterol. 2004;10:404-9.

18. Geheorghe C, Pascu o, Gheorghe L.et al. Epidemiology of inflamatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology case in Romania:a multicentre study. Eur J. Gastroenterol Hepatol. 2004;16:1153-9.

19. Bitter J. Dyehonova V, Komarkova O et al. Nespecificke stevni zamty veske republice. Cesk Gastroenterol Viliva. 1992;46:313-21.

20. Wiencinska-Drapalo A, Jaroszewicz J. Flisiak R. Prokopowitz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in morth-eastern Poland. Worald J. Gastroenterol. 2005;11:2630-3.

21. Park J. B, Yang SK, Byeon JS et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in Korea. Inflanim Bowel Dis. 2006;12:1146-5.

22. Khosla SN, Girdhar NK, Lai S, Mishra DS. Epidemiology of ulcerative colitis and select general population of northern India. J. Assac. Pirysicians India. 1986; 34:405-7.

23. Sood A, Midha V, Sood N et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. Gut. 2003; 52:1587-90.

24. Aghazadeh R, Reza Zali M, Bahari A. et al. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases.J. Gastroenterol Hepatol. 2005;20:1691-5.

25. Cao Q Si J-M, Gao M et al. Clinical presentation of inflammatory bowel disease: a hospital based retrospective study of 379 pattients in eastern China. Chin Med J. 2005; 187:747-52.

26. Jang I. Xia B, Li J et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan City, Central China. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:212-7.

27. Rerknimitr R, Chalapipat O, Kongkam P. Kullivanijaya P. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Thailand: a 16 years review. J Med Assoc Thai. 2005; 88(Suppl 4):S129-33.

28. Ekborn A. The epidemiology of IBD: a lot of data but little knowledge. How shall we proceed? Inflamm Bowel Dis. 2004; 10 Supll 1-532-4

29. Mijandrušić Sinčić B, Vucelić B. Peršić M. i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primosko-goranska County, Croatia, 200-2004: A prospective population – based study. Scand J Gastroenterol. 2006, 41;437-44.

30. Pezerovic D, Žulj M, Klarin I, Majnarić Lj, Včev I, Včev A: Clinical expressioon of Inflamatory Bowel Disease – A Retrospective Population-Based Cohort Study; Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 2010. Coll Antropol. 2013; 37(3): 919-927.

31. Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 1991; 324:84

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

33. Cipolla C, Magliocco A, Oliva L, Cottone M. Familial aggregation of inflamatory bowel disease in a mediterranean area. Eur J Epidemiol. 1996 Apr;12(2):205-10

34. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G et al. Ulcerative colitis and Crohn`s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988; 29:990

35. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006; 81:1462.

36. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. Am J Gastroenterol 2012; 107:1399.

37. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. Gastroenterology. 2001; 120:1093.

38. Masala G, Bagnoli S, Ceroti M, Saievo C, Trallori G, Zanna I, i sur. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn`s disease patients: the Florence IBD study 1978-2001. Gut. 2004;53:1309-13

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

40. Cosnes, J, Carbonnel, F, Carrat, F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: A prospective cohort study. Gut. 1999; 45:218.

41. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. Gastroenterology. 2012; 143:1199.

42. Andersson, RE, Olaison, G, Tysk, C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med. 2001; 344:808.

43. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. Am J Gastroentero. 2008; 103:2925.

44. Thompson, NP, Montgomery, SM, Pounder, RE, et al. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet. 1995; 345:1071.

45. Wakefield, AJ, Ekbom, A, Dhillon, AP, et al. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. Gastroenterology. 1995; 108:911.

46. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? Am J Gastroenterol. 2009; 104:1298.

47. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. Ann Intern Med. 2012; 156:350.

48. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2011; 106:2133.

49. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, et al. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 2012; 12:55.

50. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. Gastroenterology. 2009; 137:495.

51. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis. Med Clin North Am. 1990;74(1):51.

52. Surawicz CM. Diagnosing colitis. Biopsy is best. Gastroenterology. 1987; 92(2): 538.

53. Silverberg SM et al.: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of IBD. World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005. 19(suppl A) 5-36.

54. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombe JF. The Montreal classification of IBD: controversies, consensus and a implications. Gut. 2006. 55, 749-53.

55. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. Am J Gastroenterol. 2010; 105:642.

56. 1.Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2001; 96:1116.

57. Vierling JM. Hepatobiliary complication of ulcerative colitis and Crohn`s disease. U: Zakim D, Boyer TD, ur. Hepatology: A textbook of liver disease, Vol 2: WB Saunders, Philadelphia; 1996.

58. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. Radiology. 2010; 256:387.

59. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. Gastroenterology. 2010; 139:779.

60. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006; 20(3):451.

61. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Ann Ophthalmol. 1982; 14(4):356.

62. 24.Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol. 2005; 123:903.

63. Tromm A, May D, Almus E, Voight E, Greving I, Schwegler U, Griga T. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. Z Gastroenter. 2001; 39(2):137.

64. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. Aliment Pharmacol. Ther 2013; 38:563.

65. Friganović M. Demogeografija: stanovnštvo svijeta, 4. dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1990.

66. Nejašmić I. Demogeografija: stanovništvo u prostornim odnosima i procesima. Zagreb: Školska knjiga; 2005.

67. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ, Zinsmeister AR. Epidemiological aspects of Crohn`s disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. Gut. 1988; 29,49-56

68. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence and survival. Gut. 2000; 46: 336-343

69. Ingle SB, Loftus EV, Termaine WJ i sur. Increasing incidence and prevalence of IBD in Olmsted County, Minnesota, during 2001-2004. Gastroenterology. 2007; 132:19-20.

70. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012; 142:46.

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

72. Saleh M, Elson CO. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. Immunity. 2011; 34:293.

73. DCCD Study Group. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rate in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population based study. Am J Gastroenterolol. 2006; 101:1274-82

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

- Datum i mjesto rođenja: 09.12.1970., Zadar
- Bračni status: oženjen, otac dvoje djece

Obrazovanje:

- 2011 – rješenjem Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske priznat status specijaliste hitne medicine
- 2007 – doktorski studij «Biomedicina i zdravstvo», Medicinski fakultet u Osijeku
- 2004 – 2006 subspecijalizacija iz područja gastroenterologije
- 1998 – 2002 specijalizacija interne medicine
- 1995. diplomirao pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu
- 1989. maturirao pri Gimnaziji u Zadru, smjer kemijski laborant
- 1985. završio osnovnu školu u Zadru

Radno iskustvo:

- 1997 pripravnički staž u KBC Zagreb
- od 1998 zaposlen u Općoj bolnici Zadar, Interni odjel, Gastroenterološki odsjek , voditelj Pododsjeka Intenzivna internistička skrb
- od 2008 asistent na Odjelu za zdravstvene studije Sveučilišta u Zadru

12. PRILOZI

1. Protokol za incidenciju upalnih bolesti crijeva
2. Protokol za prevalenciju upalnih bolesti crijeva
3. Protokol za ispitivanje čimbenika rizika u kontrolnoj skupini ispitanika

1. Protokol za incidenciju upalnih bolesti crijeva

Podatci o ispitivaču

Datum

Grad

Adresa

Telefon

Fax

e-mail

Ime i prezime liječnika

Podatci o bolesniku

Ime i prezime

Identifikacijski broj /MBG/

Spol /m/ /ž/

Datum rođenja /dan, mjesec i godina/

Mjesto rođenja

Adresa /ulica, poštanski broj, mjesto, grad/

Bračno stanje: 1. oženjen/udana

2. neoženjen/neudana

3. razveden/razvedena

4. udovac/udovica

Demografski podatci

Useljenik ili rođen u Županiji: 1. useljenik

2. rođen u Županiji

Podatci o roditeljima: jesu li otac ili majka bili useljenici u Hrvatsku? /da/ /ne/

Koliko dugo bolesnik živi na području Županije?

1. manje od 1 godine
2. od 1 – 5 godina
3. više od 5 godina
4. na području Županije boravi kao student ili u nekom drugom svojstvu

Edukacija – najviši završeni stupanj školovanja

1. osnovna škola
2. srednja škola
3. zanat
4. fakultet

Podatci o zaposlenosti

1. zaposlen – radi za drugoga
2. samozaposlen
3. registriran kao nezaposlen
4. umirovljen
5. domaćica
6. student
7. drugo /opisati

Trenutno, ovisno o bolesti, nezaposlen ili ne pohađa školu

1. zbog bolesti
2. zbog drugih razloga
3. podatci nedostupni

Podatci o čimbenicima rizika

Pozitivna obiteljska anamneza za upalnu bolest crijeva

Bilo koji podatak o upalnim bolestima crijeva u obitelji /da/ /ne/

Ako je obiteljska anamneza za bolest negativna, preskače se taj dio protokola. Ako je anamneza pozitivna, nastavlja se sa slijedećim pitanjima:

a) otac: anamneza za upalnu bolest crijeva /da/ /ne/

1. ulcerozni kolitis
2. Chronova bolest

Godina rođenja / /

Živ /da/ /ne/

Ako je dijagnosticirana upalna bolest crijeva, u kojoj je dobi dijagnosticirana / /

Majka: anamneza za upalnu bolest crijeva /da/ /ne/

1. ulcerozni kolitis
2. Crohnova bolest

Godina rođenja / /

Živa /da/ /ne/

Ako je dijagnosticirana upalna bolest crijeva, u kojoj je dobi dijagnosticirana / /

b) braća i sestre

broj braće / /

broj sestara / /

godina rođenja / / / / / /

jesu li živi ili ne (podatak za svakog ponaosob) /da/ /ne/

ako su umrli upisati godinu smrti / /

ako boluju od upalnih bolesti crijeva:

1. ulcerozni kolitis
2. Crohnova bolest

S koliko je godina bolest dijagnosticirana / /

Ako je bolesnik blizanac, je li:

1. monozigotni

2. dizigotni

Ima li drugi blizanac anamnezu za upalnu bolest crijeva /da/ /ne/

1. ulcerozni kolitic

2. Crohnovu bolest

Ako drugi blizanac boluje od upalne bolesti crijeva, upisati u kojoj je dobi dijagnosticirana / /

c) djeca

ukupan broj djece / /

godina rođenja / / / / / /

ako boluje od upalnih bolesti crijeva:

1. ulcerozni kolitis

2. Crohnova bolest

U kojoj je dobi dijagnosticirana bolest / / / / / /

Pušenje

1. nepušač

2. pušač

3. bivši pušač

Ako je pušač ili bivši pušač:

Cigarete / / cigare / / lula / /

Ako je bivši pušač, koliko godina ne puši / /

Ukupno trajanje pušenja u godinama / /

Oralni kontraceptivi

1. Nikada uporabljeni

2. Uporaba prije dijagnoze upalne bolesti i prekinuta

3. Uporaba u vrijeme postavljanja dijagnoze

Broj godina uporabe oralnih kontraceptiva / /

Apendektomija

/da/ /ne/

Datum apendektomije

Tonzilektomija

/da/ /ne/

Datum tonzilektomije

Preboljele ospice u djetinjstvu /da/ /ne/

Cijepljenje protiv ospica /da/ /ne/

Podatci o bolesti

a) ulcerozni kolitis /UC/

b) Crohnova bolest /CB/

c) intermedijarni sindrom

Dijagnoza

Datum definitivne ili moguće dijagnoze (mjesec/godina) / / /

Datum prve posjete specijalistu koji je postavio dijagnozu (mjesec/godina) / / /

Trajanje simptoma prije posjete specijalistu (mjeseci) / /

Pouzdanost dijagnoze: definitivna /1/

vjerojatna /2/

moguća /3/

Simptomi prisutni tri mjeseca prije prve posjete liječniku:

Abdominalna bol /da/ /ne/

Anemija, deficit željeza /da/ /ne/

Krv ili sluz u stolici /da/ /ne/

Broj stolica (dan)	1-3	/1/
	4-7	/2/
	>8	/3/
artralgija	/da/	/ne/
opća slabost	/da/	/ne/
vrućica	/da/	/ne/

tjelesna masa kod prvog pregleda (kg) / /

gubitak tjelesne mase u posljednja tri mjeseca	bez gubitka	/1/
	1-2 kg	/2/
	3-5 kg	/3/
	6-9 kg	/4/
	>10 kg	/5/

Dijagnostičke pretrage učinjene u trenutku kada je bolest prvi puta dijagnosticirana

a) Endoskopija

rigidna sigmoidoskopija	/ /
fleksibilna sigmoidoskopija	/ /
kolonoskopija	/ /
ileoskopija	/ /
enteroskopija	/ /
gornja endoskopija	/ /

b) Radiologija

irigografija	/ /
pasaža tankoga crijeva	/ /
enterokliza	/ /
radiogram gornjega probavnog sustava	/ /

ultrazvuk / /

CT / /

c) Biopsija

rektum / /

kolon / /

gornji probavni sustav / /

kirurška resekcija / /

ako je učinjena kirurška resekcija, stanje reseciranoga segmenta _____

Raširenost bolesti u vrijeme kada je dijagnoza postavljena

/ n = normalno, a = abnormalno, bolesno /

	Klinički	Endoskopski	Radiološki	Biopsija	Resekcija
Usta	n a	n a	n a	n a	n a
Jednjak		n a	n a	n a	n a
Želudac		n a	n a	n a	n a
Dvanaesnik		n a	n a	n a	n a
Jejunum		n a	n a	n a	n a
Ileum		n a	n a	n a	n a
Cekum		n a	n a	n a	n a
Uzlazno debelo crijevo		n a	n a	n a	n a
Poprečno debelo crijevo		n a	n a	n a	n a
Silazno debelo crijevo		n a	n a	n a	n a
Sigmoidno debelo crijevo		n a	n a	n a	n a
Rektum		n a	n a	n a	n a
Anus	n a	n a	n a	n a	n a

2. Protokol za prevalenciju upalnih bolesti crijeva

Podatci o ispitivaču

Datum

Grad

Adresa

Telefon

Fax

e-mail

Ime liječnika

Podatci o bolesniku

Ime i prezime

Identifikacijski broj /MBG/

Spol /m/ /ž/

Datum rođenja /dan, mjesec i godina/

Mjesto rođenja

Adresa /ulica, poštanski broj, mjesto, grad/

Bračno stanje: 1. oženjen/udana

2. neoženjen/neudana

3. razveden/razvedena

4. udovac/udovica

Demografski podatci

Useljenik ili rođen u Županiji: 1. useljenik

2. rođen u Županiji

Podatci o roditeljima: jesu li otac ili majka bili useljenici u Hrvatsku? /da/ /ne/

Koliko dugo bolesnik živi na području Županije?

1. manje od 1 godine
2. od 1 – 5 godina
3. više od 5 godina
4. na području Županije boravi kao student ili u nekom drugom svojstvu

Edukacija – najviši završeni stupanj školovanja

1. osnovna škola
2. srednja škola
3. zanat
4. fakultet

Podatci o zaposlenosti

2. zaposlen – radi za drugoga
3. samozaposlen
4. registriran kao nezaposlen
5. umirovljen
6. domaćica
7. student
8. drugo /opisati

Trenutno, ovisno o bolesti, nezaposlen ili ne pohađa školu

1. zbog bolesti

zbog drugih razloga podatci nedostupni

Podatci o čimbenicima rizika

Pozitivna obiteljska anamneza za upalnu bolest crijeva

Bilo koji podatak o upalnim bolestima crijeva u obitelji /da/ /ne/

Ako je obiteljska anamneza za bolest negativna, preskače se taj dio protokola. Ako je anamneza pozitivna, nastavlja se sa slijedećim pitanjima:

a) otac: anamneza za upalnu bolest crijeva /da/ /ne/

1. ulcerozni kolitis

2. Crohnova bolest

Godina rođenja / /

Živ /da/ /ne/

Ako je dijagnosticirana upalna bolest crijeva, u kojoj je dobi dijagnosticirana / /

Majka: anamneza za upalnu bolest crijeva /da/ /ne/

1. ulcerozni kolitis

2. Crohnova bolest

Godina rođenja / /

Živa /da/ /ne/

Ako je dijagnosticirana upalna bolest crijeva, u kojoj je dobi dijagnosticirana / /

b) braća i sestre

broj braće / /

broj sestara / /

godina rođenja / / / / / /

jesu li živi ili ne (podatak za svakog ponaosob) /da/ /ne/

ako su umrli upisati godinu smrti / /

ako boluju od upalnih bolesti crijeva:

1. ulcerozni kolitis

2. Crohnova bolest

S koliko je godina bolest dijagnosticirana / /

Ako je bolesnik blizanac, je li:

1. monozigotni

2. dizigotni

Ima li drugi blizanac anamnezu za upalnu bolest crijeva /da/ /ne/

1. ulcerozni kolitis

2. Crohnovu bolest

Ako drugi blizanac boluje od upalne bolesti crijeva, upisati u kojoj je dobi dijagnosticirana / /

c) djeca

ukupni broj djece / /

godina rođenja / / / / / /

ako boluje od upalnih bolesti crijeva:

1. ulcerozni kolitis

2. Crohnova bolest

U kojoj je dobi dijagnosticirana bolest / / / / / /

Pušenje

1. nepušač

2. pušač

3. bivši pušač

Ako je pušač ili bivši pušač:

Cigarete / / cigare / / lula / /

Ako je bivši pušač, koliko godina ne puši / /

Ukupno trajanje pušenja u godinama / /

Oralni kontraceptivi

1. Nikada uporabljeni

2. Uporaba prije dijagnoze upalnih bolesti i prekinuta

3. Uporaba u vrijeme postavljanja dijagnoze

Broj godina uporabe oralnih kontraceptiva / /

Apendektomija /da/ /ne/

Datum apendektomije

Tonzilektomija /da/ /ne/

Datum tonzilektomije

Preboljele ospice u djetinjstvu /da/ /ne/

Cijepljenje protiv ospica /da/ /ne/

Podatci o bolesti

Tip

a) ulcerozni kolitis /UC/ /1/

b) Crohnova bolest /CB/ /2/

c) intermedijarni sindrom /3/

Dijagnoza

Datum definitivne ili moguće dijagnoze (mjesec/godina) / / /

Datum prve posjete specijalistu koji je postavio dijagnozu (mjesec/godina) / / /

Trajanje simptoma prije posjete specijalistu (mjeseci) / /

Pouzdanost dijagnoze: definitivna /1/

vjerojatna /2/

moguća /3/

Dijagnostičke pretrage učinjene u trenutku evaulacije bolesti

a) Endoskopija

Rigidna sigmoidoskopija / /

Fleksibilna sigmoidoskopija / /

Kolonoskopija / /

Ileoskopija / /

Enteroskopija / /

Endoskopija gornjeg probavnog sustava / /

b) Radiologija

irigografija / /

pasaža tankoga crijeva / /

enterokliza / /

radiogram gornjega probavnog sustava / /

ultrazvuk / /

CT / /

c) Biopsija

rektum / /

kolon / /

gornji probavni sustav / /

kirurška resekcija / /

ako je učinjena kirurška resekcija, stanje reseciranoga segmenta _____

Ekstenzija bolesti u trenutku evaluacije bolesti

/ n = normalno, a = abnormalno, bolesno /

	Klinički	Endoskopski	Radiološki	Biopsija	Resekcija
Usta	n a	n a	n a	n a	n a
Jednjak		n a	n a	n a	n a
Želudac		n a	n a	n a	n a
Dvanaesnik		n a	n a	n a	n a
Jejunum		n a	n a	n a	n a
Ileum		n a	n a	n a	n a
Cekum		n a	n a	n a	n a
Uzlazno debelo crijevo		n a	n a	n a	n a

Poprečno debelo crijevo	n a	n a	n a	n a
Silazno debelo crijevo	n a	n a	n a	n a
Sigmoidno debelo crijevo	n a	n a	n a	n a
Rektum	n a	n a	n a	n a
Anus n a	n a	n a	n a	n a

Maksimalna ekstenzija bolesti

Ulcerozni kolitis

1. Proktosigmoiditis /1/

2. Dalje od sigmoidnog kolona /2/

3. Pankolitis /3/

Crohnova bolest

1. Terminalni ileum /1/

2. Kolon /2/

3. Tanko crijevo+kolon /3/

4. Gornji probavni sustav /4/

Tijek bolesti

Ulcerozni kolitis

Intermitentna aktivnost /1/

Kontinuirana aktivnost /2/

Crohnova bolest

1. Bez striktura i penetracije /1/

2. Strikture /2/

3. Penetracija /3/

Komplikacije bolesti

Crijevne komplikacije

Masivno krvarenje /1/

Toksični megakolon /2/

Perforacija /3/

Karcinom /4/

Fistule /5/

Lokalizacija _____

Absces /6/

Lokalizacija _____

Ileus /7/

Vancrijevne manifestacije

Akutna artropatija /8/

Sakroileitis /9/

Ankilozirajući spondilitis /10/

Eritema nodozum /11/

Pioderma gangrenozum /12/

Kutani vaskulitis /13/

Aftozni stomatitis /14/

Žučni kamenci /15/

Bubrežni kamenci /16/

Uveitis /17/

Episkleritis, konjunktivitis /18/

Hepatobilijarna bolest /19/

Tip _____

Primarni sklerozirajući kolangitis /20/

Tromboembolijske komplikacije /21/

Opis _____

Amiloidoza /22/

Druge komplikacije /23/

Opis _____

Kirurški zahvati

Ulcerozni kolitis

Tip zahvata _____

Datum _____

Histologija _____

Crohnova bolest

Broj zahvata / /

Zahvat 1 _____

Datum _____

Histologija _____

Zahvat 2 _____

Datum _____

Histologija _____

Zahvat 3 _____

Datum _____

Histologija _____

3. Protokol za ispitivanje čimbenika rizika u kontrolnoj skupini ispitanika

Opći podatci

Inicijali imena i prezimena

Datum rođenja

Spol ispitanika

Pušenje

1. pušač
2. bivši pušač

Ako je bivši ili aktualan pušač, upisati način aplikacije nikotina

a) cigarete

b) cigare

c) lula

Ako je bivši pušač, koliko godina ne puši / /

Trajanje pušenja u godinama / /

Oralni kontraceptivi

1. da

koliko godina / /

2. ne

Apendektomija

1. da

datum _____

2. ne

Tonzilektomija

1. da

datum _____

2. ne

Ospice u djetinjstvu

1. da
2. ne

Cijepljenje protiv ospica

1. da
2. ne