Procjena neurokognitivnih i motoričkih sposobnosti te kvalitete života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva blagog do umjerenog stupnja

Tadin Hadjina, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:364441

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

IVANA TADIN HADJINA, dr. med.

PROCJENA NEUROKOGNITIVNIH I MOTORIČKIH SPOSOBNOSTI TE KVALITETE ŽIVOTA U BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA BLAGOG DO UMJERENOG STUPNJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

IVANA TADIN HADJINA, dr. med.

PROCJENA NEUROKOGNITIVNIH I MOTORIČKIH SPOSOBNOSTI TE KVALITETE ŽIVOTA U BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA BLAGOG DO UMJERENOG STUPNJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2021.

Ovaj rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Zahvala

Ovu disertaciju posvećujem svojoj obitelji zbog koje je sve u mome životu vrijedno.

SADRŽAJ

1. UVOD *1*

1.1. Upalne bolesti crijeva **2**
1.1.1. Definicija i rizični čimbenici 2
1.1.2. Građa i funkcija probavnog sustava 3
1.1.3. Ulcerozni kolitis 4
1.1.4. Crohnova bolest 4

1.2. Patogeneza IBD-a **6**

1.3. Epidemiološke značajke **7**

1.4. Klinička slika IBD-a **8**

1.5. Dijagnostičke metode **10**
1.5.1. Laboratorijsko pretraživanje i biološki markeri 12
1.5.2. Endoskopija 13
1.5.3. Patohistološka dijagnostika 15
1.5.4. Radiološka dijagnostika IBD 16
1.5.5. Procjena aktivnosti bolesti temeljem zbirova 17

1.6. Liječenje IBD-a **19**
1.6.1. Liječenje UC-a 23
1.6.2. Liječenje CD-a 23

1.7. Živčani sustav u IBD-u: osovina crijevo-mozak **24**

1.8. Neurokognitivna i motorička sposobnost u IBD bolesnika **25**

1.9. Kvaliteta života bolesnika **28**

1.10. Kliničke studije i dosadašnje spoznaje **31**

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA *33*

3. ISPITANICI I POSTUPCI *36*

3.1. Ispitanici **37**

3.2. Postupci **38**
3.2.1. Anamneza, klinički podatci i navike ispitanika 38
3.2.2. Endoskopski pregled (kolonoskopija) i procjena aktivnosti bolesti 38
3.2.3. Procjena neurokognitivnih i motornih sposobnosti 39
3.2.4. Procjena kvalitete života vezana uz zdravlje 40
3.2.5. Procjena aktivnosti bolesti 42
3.2.6. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize 44

3.3. Statistička analiza podataka **44**

3.4. Hodogram istraživanja **46**

4. REZULTATI *47*

4.1. Antropometrijski parametri i dnevne navike **48**

4.2. Aktivnost bolesti i laboratorijske vrijednosti u IBD skupini **49**

4.3. Ishodi testiranja kognitivnih i motornih sposobnosti **51**
4.3.1. Rezultati testiranja opažajnih sposobnosti (CRD-311 test diskriminacije svjetlosne pozicije) 51
4.3.2. Rezultati testiranja konvergentnog mišljenja (CRD-11 test jednostavnih matematičkih zadataka) 51
4.3.3. Rezultati testiranja složenog operativnog mišljenja (CRD-411 test kompleksne psihomotorne koordinacije) 52
4.3.4. Analiza rezultata u podskupinama IBD-a 54
4.3.5. Multipla regresijska linearna analiza o utjecaju antropometrijskih parametara i bioloških markera na CRD parametre 55

4.3.6. Multipla linearna regresijska analiza o utjecaju antropometrijskih podataka, aktivnosti bolesti i stupnja edukacije na ishode CRD testova po IBD skupinama ... 56
4.3.7. Razlike u ishodima među različitim sastavnicama CRD testova unutar skupina i među skupinama 60
4.3.8. Usporedba ishoda između kontrolnih skupina i IBD skupina podijeljenih prema dobi u različitim sastavnicama CRD testova ... 61
4.3.9. Usporedba ishoda u različitim sastavnicama CRD testova prema trajanju bolesti ... 64

4.4. Rezultati varijabli SF-36 testa u IBD bolesnika i kontrolnoj skupini ... 65
4.4.1. Usporedba vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika s CD-om i UC-om ... 65
4.4.2. Usporedba vrijednosti SF-36 varijabli između bolesnika s IBD-om i kontrolne skupine ... 66
4.4.3. Utjecaj duljine trajanja bolesti na vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika sa IBD-om ... 67
4.4.4. Utjecaj aktivnosti bolesti na vrijednosti SF-36 varijabli u IBD bolesnika ... 68

4.5. Povezanost antropometrijskih i bioloških rezultata sa IBDQ-u i SF-36 varijablama u IBD bolesnika ... 70
4.5.1. Rezultati IBDQ upitnika među IBD bolesnicima ... 70
4.5.2. Korelacija rezultata IBDQ i SF-36 dimenzija s odabranim antropometrijskim i biološkim parametrima u IBD bolesnika ... 71

5. RASPRAVA ... 73

6. ZAKLJUČCI ... 84

7. SAŽETAK ... 86

8. SUMMARY ... 89

9. LITERATURA ... 92

10. ŽIVOTOPIS ... 103

POPIS OZNAKA I KRATICA

ANS – autonomni živčani sustav (engl. *autonomic nerve system*)

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

AZA – azatioprin (engl. *azathioprine*)

CANTAB – neuropsihološki testovi Cambridge (engl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*)

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

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

CNS – središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*)

CRF – kortikotropin oslobađajući čimbenik (engl. *corticotropin-releasing factor*)

DC – dentritične stanice (engl. *dentritic cells*)

EGD – ezofagogastroduodenoskopija

EIM – ekstraintestinalne manifestacije (engl. *extra intestinal manifestations*)

ENS – crijevni živčani sustav (engl. *enteric nerve system*)

FC – fekalni kalprotektin (engl. *faecal calprotectin*)

FMT – transplantacija fekalne mikrobiote (engl. *fecal microbiota transplantation, FMT*)

HBI – Harvey Bradshaw indeks (engl. *Harvey Bradshaw index*)

HPA – hipotalamoadrenalna os (engl. *hipothalamic pituitary adrenal axis*)

HRQoL – kvaliteta života vezana uz zdravlje (engl. *health related quality of life*)

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

IBDQ-32 – za upalne bolesti crijeva specifični upitnik 32 (engl. *inflammatory bowel disease questionaire 32*)

IBS – sindrom iritabilnog crijeva (engl. *irritabily bowel syndrome*)

IL – interleukini

IFNγ – interferon gama

IUS – ultrazvuk crijeva (engl. *intestinal ultrasound*)

JAK – Janus kinaze (engl. *Janus kinases*)

Mayo/DAI – indeks aktivnosti bolesti Mayo (engl. Mayo *score/disease activity index*)

MES – endoskopski zbroj Mayo (engl. *Mayo endoscopic score*)

MSCT – višeslojni kompjuterizirani tomogram (engl. *multislice computed tomography*)

MRE – magnetska rezonanca crijeva (engl. *magnetic resonance enterography*)

MRI – snimanje magnetskom rezonancom (engl. *magnetic resonance imaging*)

MTX – metotreksat (engl. *methotrexat*)

N_{ER} – ukupan broj krivih reakcija (engl. *total number of wrong reactions*)

NFκB – nuklearni faktor κB (engl. *nuclear factor κB*)

NKT cell – stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer cells*)

PHD – patohistološka dijagnostika

PRO – ishod koji bolesnik iznosi (engl. *patient reported outcome*)

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (engl. *primary sclerosing cholangitis*)

QoL – kvaliteta života (engl. *quality of life*)

SBCE – video endoskopija (engl. *small bowel capsule endoscopy*)

SCIT test – test diskretnih kognitivnih promjena (engl. *Subtle Cognitive Impairment test*)

SCIT-ER test – indeks greške u testu diskretnih kognitivnih promjena (engl. *Subtle Cognitive Impairment test - erorr rate*)

SCIT-RT test – vrijeme odziva u testu diskretnih kognitivnih promjena (engl. *Subtle Cognitive Impairment test - response time*)

SES CD – jednostavni endoskopski zbroj za Crohnovu bolest (engl. *simple endoscopic score*)

SF 36 – generički zdravstveni upitnik u kratkoj formi 36 (engl. *short form 36*)

T_{AVER} – prosječno vrijeme potrebno za rješavanje testa (engl. *average time of particular test solving*)

TB – ukupno vrijeme zamora (engl. *total ballast time*)

TGF-β1 – transformirajući faktor rasta *β1* (engl. *transforming growth factor β1)*

Th – pomagačke T stanice (engl. *T helper cells*)

T_{MIN} – najkraćeg vremena potrebnog za izvršavanje testa (engl. *minimal time of particular test solving*)

TNFα – tumor nekrotizirajući faktor α (engl. *tumor necrosis factor α*)

T_{TTS} – ukupno vrijeme rješavanja testa (engl. *total test solving time*)

T_1 – vrijeme potrebno za izvršenje prve faze testa

T_2 – vrijeme potrebno za izvršenje druge faze testa

T_3 – vrijeme potrebno za izvršenje treće faze testa

T_4 – vrijeme potrebno za izvršenje četvrt faze testa

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

UCEIS – endoskopski indeks težine ulceroznog kolitisa (engl. *ulcerative colitis endoscopic index of severity*)

UZV – ultrazvuk (engl. *ultrasound*)

WASI test – skraćeni test inteligencije Wechsler (engl. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*)

1. UVOD

1.1. Upalne bolesti crijeva

1.1.1. Definicija i rizični čimbenici

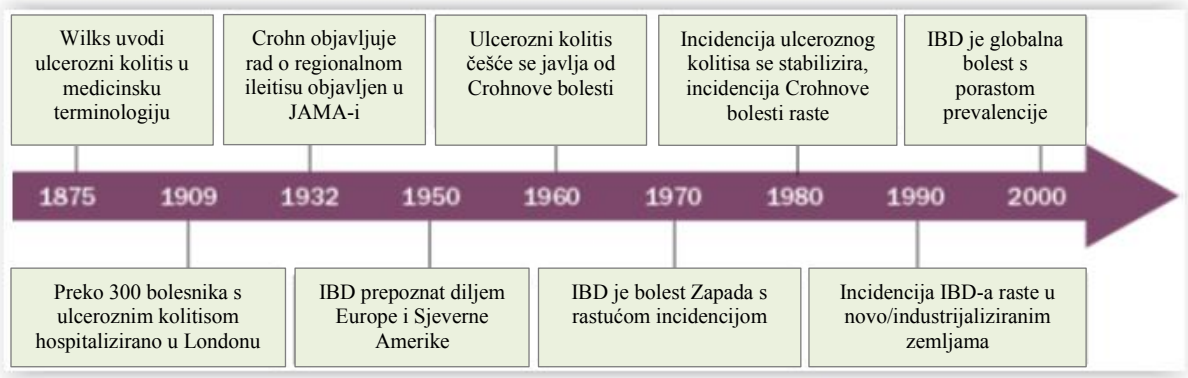
Upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) su kronične upalne bolesti koje pogađaju gastrointestinalni sustav ali imaju i sistemski utjecaj (1-3). Temeljna im je osobina različitost u proširenosti upale i simptomima (2-6). Ove bolesti su također poznate po nizu akutnih i kroničnih komplikacija koje zahvaćaju sve organske sustave. Bolest je idiopatska, s nedovoljno poznatom patofiziologijom, a kao razlozi nastanka ovih bolesti navode se (2-6):

1. genetska predispozicija;
2. promijenjeni imuni odgovor;
3. promjene u crijevnom mikrobiomu;
4. okolišni faktori.

Zbog kontinuiranog porasta incidencije i prevalencije, ove bolesti predstavljaju globalni javnozdravstveni problem (1,7-10).

Glavni pojavni oblici-fenotipovi IBD-a su: ulcerozni kolitis (engl. *ulcerative colitis,* UC) i Crohnova bolest (engl. *Crohn's disease*, CD) (2-6,10).

Ove bolesti su kao zasebne bolesti opisane krajem 19-og stoljeća (11) **(Slika 1).**



Slika 1. Povijesni prikaz opisa ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti kao zasebnih bolesti. Upalna bolest crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD) (Prema: Kaplan GG. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:720-7.)

1.1.2. Građa i funkcija probavnog sustava

Probavni sustav čovjeka pruža se od usne šupljine do anusa (12-16). Sastoji se od probavne cijevi, probavnih žlijezda te pomoćnih probavnih organa. Njegova je funkcija dvostruka: apsorpcija hranjivih tvari i eliminacija neprobavljenog crijevnog sadržaja. Probavnu cijev čini neprekinuti tijek šupljih organa koji uključuje usnu šupljinu, jednjak, želudac te tanko i debelo crijevo. Probavnoj cijevi su pridruženi pomoćni probavni organi poput zubiju, jezika i mišića za žvakanje. Glavne žlijezde vezane uz djelovanje probavnog sustava su slinovnice, gušterača i jetra (12-17).

Probava započinje u ustima gdje se hrana usitnjava i miješa sa slinom, a nastavlja se u želudcu gdje se dalje usitnjava i miješa sa kiselinom želudca i drugim produktima želučanih žlijezda. Usitnjeni želučani sadržaj miješa se sa sokovima gušterače i žuči unutar početnog dijela tankog crijeva - dvanaesnika. Proksimalni dio tankog crijeva - jejunum mjesto je brze apsorpcije produkata razgradnje hranjivih tvari te minerala dok se u ileumu vrši apsorpcija vitamina B12. Tanko crijevo najdulji je dio probavne cijevi - prosječno je dugo 6 metara.

Uloga debelog crijeva (kolona) je priprema ostatnog crijevnog sadržaja za eliminaciju iz organizma - za što je odgovoran distalni dio kolona te reapsorpcija vode iz crijevnog sadržaja u proksimalnim djelovima kolona. Debelo crijevo završava u predjelu anusa te je prosječna duljina debelog crijeva oko 1.5 metar (12-17). U probavnoj cijevi nalaze se bakterije različitih sojeva (crijevni mikrobiom), a njihova je uloga sudjelovanje u procesima probave (13-16). Stijenka organa probavne cijevi građena je u nekoliko slojeva što omogućuje funkcionalnu aktivnost svakog od navedenih njenih djelova: sluznica predstavlja barijeru luminalnim toksinim, a mišićni sloj omogućava potiskivanje sadržaja kroz probavnu cijev - peristaltika (13-17). Preduvjet za normalno fiziološko funkcioniranje probavnog sustava je zdrava stijenka probavne cijevi te žlijezda i pomoćnih probavnih organa. Bogata opskrbljenost krvnim žilama važna je za procese apsorpcije i normalno funkcioniranje probavne cijevi. Središnji živčani

sustav (engl. *central nervous system*, CNS) ima veliku ulogu u regulaciji rada probavnog sustava, a glavni efektori mozga su neurotransmitori i hormoni. Osim mozga, posljednjih godina sve više se doznaje o enteričkom živčanom sustavu (engl. *enteric nervous system*, ENS), razgranatoj živčanoj mreži koja upravlja radom probave neovisno o središnjem živčanom sustavu (13-17).

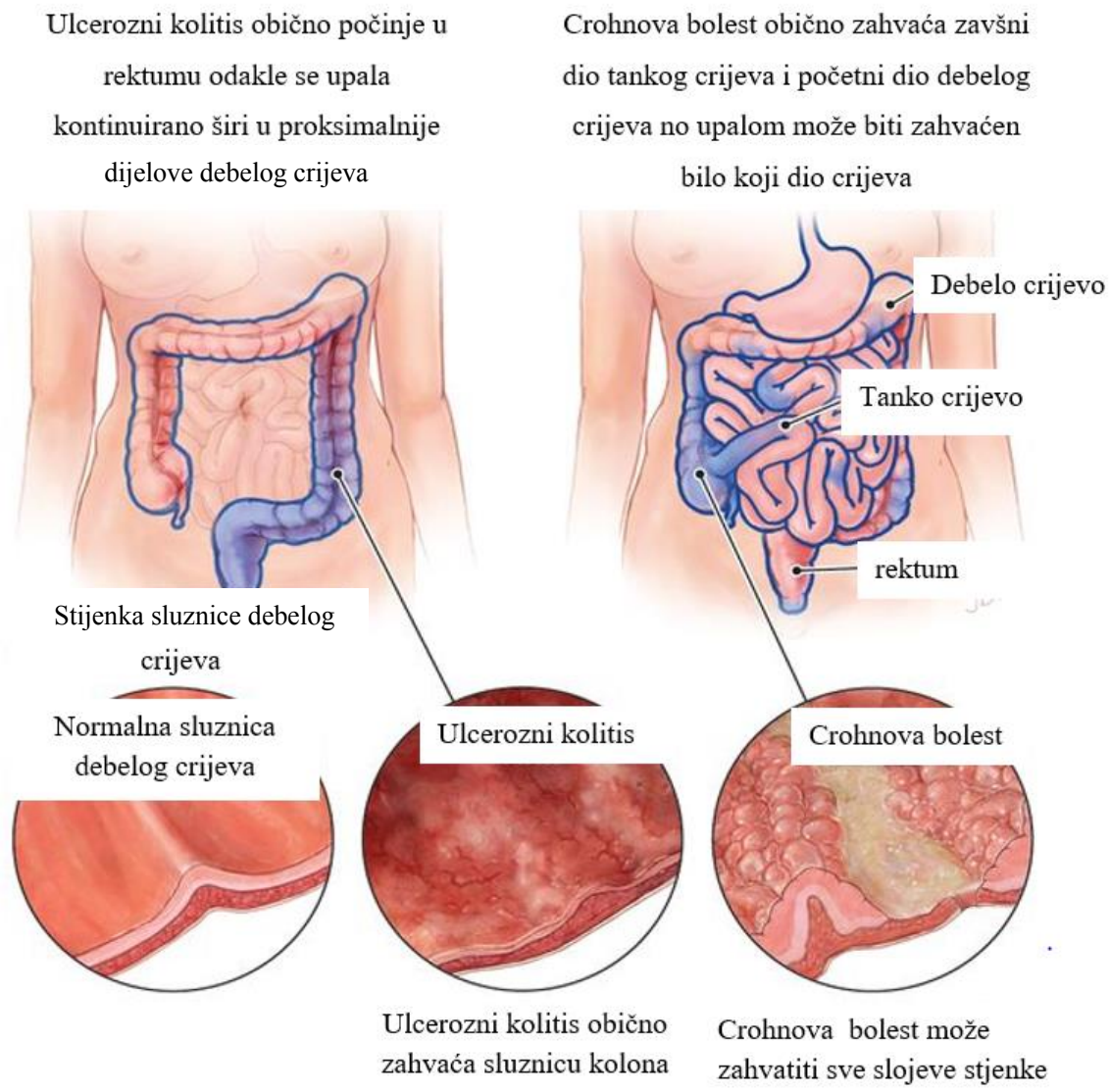
1.1.3. Ulcerozni kolitis

Kod ulceroznog kolitisa (UC) kronična upala zahvaća samo sluznicu kolona. Upala obično započinje u rektumu te se kontinuirano širi prema proksimalnijim dijelovima crijeva zahvaćajući različite dijelove sluznice kolona, ali uvijek sa jasnom graničnom crtom između upalom zahvaćenih i nezahvaćenih područja (1-7,10,18). Bolest je karakterizirana periodima upalnog pogoršanja – egzacerbacije - relapsa bolesti i poboljšanja - remisije bolesti. U više od 90% oboljelih od UC dolazi do jednog ili više relapsa nakon prve pojave bolesti. Početak bolesti u mlađoj dobi (osobito dječjoj), rani relaps bolesti ili trajno aktivna bolesti u prve dvije godine od početka bolesti, znaci su težeg i nepovoljnijeg tijeka bolesti (1-7,18). Također, može se mijenjati proširenost upalom zahvaćenih dijelova sluznice od trenutka postavljanja dijagnoze, pa tako više od 50% bolesnika kod kojih bolest započne kao proktosigmoiditis (upalom je zahvaćena sluznica rektuma i sigme) razvije ekstenzivniju bolest. Isto tako, od bolesnika kod kojih bolest započne kao proktitis (upala sluznice rektuma), u 10% će se razviti teški akutni kolitis. Upalna aktivnost se s vremenom može i smanjiti, no uvijek treba voditi računa o maksimalnoj ekstenziji koja je bila u bilo kojem trenutku (1-7,18) (**Slika 2**).

1.1.4. Crohnova bolest

Crohnova bolest je kronično upalno stanje sa širenjem upale kroz sve slojeve stijenke i bilo kojeg dijela probavne cijevi (od usta do anusa). Za bolest je karakteristično diskontinuirano zahvaćanje dijelova crijeva (engl. *skip lesions*) kako tankog tako i debelog (rjeđe jednjaka i želudca - do 16%), sa nejasnom granicom između upalom zahvaćenih i nezahvaćenih područja.

Najčešće su upalom zahvaćeni dijelovi ileuma i proksimalnog kolona (1-7,18). S obzirom na prodiranje - penetrantnost upale kroz sve slojeve stijenke za bolest je karakteristično stvaranje striktura - suženja na crijevima, fistula - komunikacija između upalom zahvaćenog crijeva i priležećih struktura te apscesa: takve komplikacije javljaju se u 1/3 oboljelih. Većina CD bolesnika razviti će neku od komplikacija tako da će 50% oboljelih trebati kirurško liječenje u razdoblju od 10 god. od postavljanja dijagnoze (18,19) **(Slika 2).**



Slika 2. Razlike između UC i CD s obzirom na zahvaćenost upalom djelova probavne cijevi (Prema: Jin J. JAMA patient page. Inflammatory bowel disease. JAMA. 2014;311:2034)

1.2. Patogeneza IBD-a

Točni mehanizmi nastanka IBD-a nisu poznati. Pretpostavlja se da genetska predispozicija, okolišni čimbenici, promjene u crijevnom mikrobiomu i imunološkom odgovoru organizma dovode do nastanka ovih bolesti (1-6,10) .

Danas se 163 genska lokusa povezuju s nastankom IBD-a, od čega su njih 110 povezani s obje bolesti, 30 su povezani samo sa CD, a 23 s UC. Svakako će buduća istraživanja u ovom području pomoći rasvjetljavanju patogeneze IBD-a (3,4,10).

Od okolišnih čimbenika najčešće se spominju: urbanizacija, poboljšanje higijenskih uvjeta, prehrana siromašna vlaknima i bogata crvenim mesom (7-9,10).

Procjenjuje se da cijeli crijevni mikrobiom sadrži više od 35000 bakterijskih vrsta (20-22). U prva dva tjedna nakon rođenja dolazi do uspostavljanja crijevnog mikrobioma i on uglavnom ostaje nepromijenjen tijekom života. U tom smislu, važno je naglasiti da IBD karakteriziraju smanjena bakterijska raznolikost mikrobioma te nestabilnost uz prevladavanje nekih bakterijskih vrsta na račun drugih (4,10).

Abnormalnosti u prirođenim i stečenim imunim putevima dovode do promijenjenog upalnog odgovora na crijevnoj stijenci. Prirođeni imuni mehanizmi prva su linija obrane, nespecifični su i služe za brzi odgovor nakon izlaganja antigenu. Posredovani su različitim stanicama: epitelnim, neurtofilima, dentritičkim stanicama (engl. *dentritic cell, DC*), monocitima, makrofagima (engl. *macrophage*) i stanicama prirodnim ubojicama (engl. *natural killer cells,* NKTcell). Oštećena sluznička epitelna barijera i povećana crijevna propusnost su tipične za IBD. Sluz koja oblaže crijevni epitel, prva je fizička crta obrane na koju nailaze crijevne bakterije i antigeni iz hrane. Druga crta obrane je crijevni epitel kojeg čine crijevne stanice - enterociti te specijalizirane epitelne stanice (Panethove, vrčaste) (4,10,23).

Stečeni imuni odgovor je specifičan, javlja se kasnije nakon izlaganja antigenu i ovisi o vrsti i broju T limfocitnih stanica. Pomagački T limfociti 1 (engl. *T helper cells* , T_H1) odgovorni

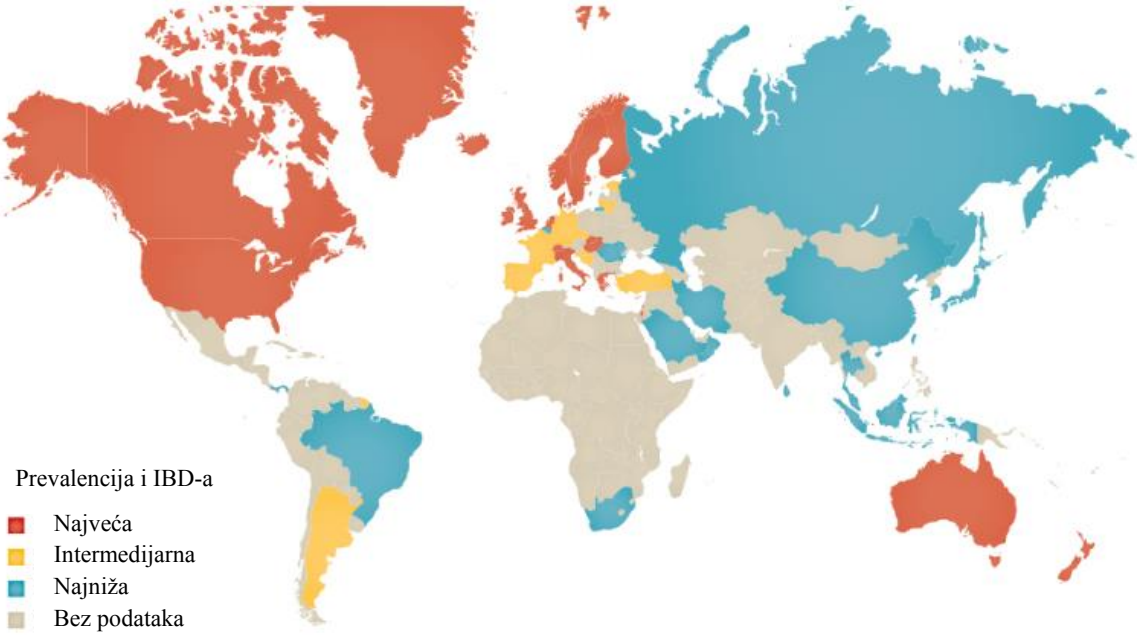
su za lučenje citokina u CD (interleukina 12 (IL-12); interferona gama (IFNγ)), a pomagački T limfociti 2 (engl. *T helper cells 2*, T_H2) za upalni odgovor u UC-u (lučenjem interleukina 4 i 5 te 13 = IL-4, IL-5, IL-13) (1,4,10,23).

Gastrointestinalni trakt kronično je izložen različitim antigenima iz bakterija i hrane. U uvjetima zdravlja homeostaza između proupalnih i protuupalnih crijevnih citokina odgovorna je za sprječavanje pretjeranog imunog odgovora (5,7,23).

1.3. Epidemiološke značajke

Premda je IBD sporadično opisivan već u davnim vremenima, danas je prepoznat kao rastući problem prije svega u zemljama u *razvoju* (7-9,11). Procjenjuje se da je ukupno u svijetu 6,9 milijuna IBD bolesnika: 3,9 mil. žena i 3 mil. muškaraca (24).

Od sredine 20. stoljeća raste incidencija oba fenotipa (CD i UC) i to u razvijenim zapadnim zemljama Sjeverne Amerike, Europe, Australije i Novog Zelanda. Početkom 21. stoljeća incidencija je u navedenim zemljama ostala ista osim u pedijatrijskoj skupini gdje i dalje raste. Danas je prevalencija IBD-a u općoj populaciji zapadnih zemalja 0.5% (7-9,11). Najveće stope prevalencije imaju SAD – $464,5/10^5$ i Velika Britanija – $449,6/10^5$, a najmanju Karibi -$6,7/10^5$. Brzi rast bilježe zemlje Južne Amerike, istočne Europe, Azije i Afrike. Republika Hrvatska je zemlja sa umjerenom prevalencijom IBD-a (180-200/10^5) (8,9,24) (**Slika 3**).



Slika 3. Prikaz prevalencije IBD-a diljem planeta 2015. (Prema: Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:720-7.)

1.4. Klinička slika IBD-a

Za obje ove bolesti su karakteristični simptomi: bolovi u trbuhu, sluzavo krvave proljevaste stolice, gubitak na tjelesnoj težini (TT), porast tjelesne temperature, anemija. Kronični i nepredvidivi tijek bolesti te neugodni i bolni simptomi dovode bolesnika do zabrinutosti i straha radi: umora, nemogućnosti kontrole rada crijeva, socijalne izolacije, rizika od razvoja karcinoma ili potrebe za operativnim zahvatima. Iz navedenog je jasno da ove bolesti jako utječu na kvalitetu života bolesnika (engl. *Quality of life*, QoL) te njegovu radnu sposobnost (5,8,25-28).

Kad govorimo o IBD-u, često u sklopu inicijalnog pretraživanja prilikom postavljanja dijagnoza ovih bolesti ili kasnije tijekom praćenja bolesnika, pokušavamo pronaći bolesti i stanja koja ubrajamo u ekstraintestinalne manifestacije (engl. *extra intestinal manifestation*, EIM) IBD-a (8,25-27,29). Više od 50% IBD bolesnika ima bar jednu EIM, a mogu se pojaviti i prije postavljanja dijagnoze IBD-a. Mogućnost pojave EIM-a raste s trajanjem IBD-a i veća

je ukoliko osoba već ima neki drugi EIM. Istraživanja upućuju na to da je pojava EIM-a češća među CD bolesnicima, dok su neki EIM-i poput uveitisa/iritisa češći kod žena. Postoje i neki EIM-i čija pojavnost ne ovisi o aktivnosti IBD-a (primarni sklerozirajući kolangitis - PSC, piodermia gangrenosum) (30-32). Pojava EIM-a svakako djeluje na QoL, a neke izravno ugrožavaju život bolesnika (poput venskog tromboembolizma ili PSC-a). Najčešće EIM su: kožne (nodozni eritem, piodermia gangrenosum); očne (episkleritis, uveitis); zglobne (spondiloartropatije - SpA, artritisi); metaboličke koštane (osteoporoza); hepatobiliarne bolesti (PSC, pankreatitisi); neurološke (centralne i periferne neuropatije); koagulacijske (venski tromboembolizmi); kardiovaskularne (ishemijska srčana bolest, mezenterijalna ishemija, CVI) (29,30,32).

Neke od EIM-a su dodatno pogoršane ili inducirane:

1. terapijom koja se koristi u liječenju IBD-a;
2. prehrambenim deficitima koje su posljedica aktivne bolesti i posljedične malnutricije (29,31).

Valja naglasiti da slično vrijedi i za neke druge autoimune bolesti (psorijaze ili reumatoidnog atritisa) (30,31).

Bolesti koje se češće javljaju u IBD bolesnika tzv. pridružene bolesti predmet su sve veće pažnje kojoj su bolesnici podvrgnuti prilikom praćenja, a sve radi njihova utjecaja na: ishod i aktivnost bolesti, ekstraintestinalne manifestacije te izbor terapije. Poznata je i njihova veza s lošijom kvalitetom života i emocionalnim poremećajima (29-31) (Tablica 1).

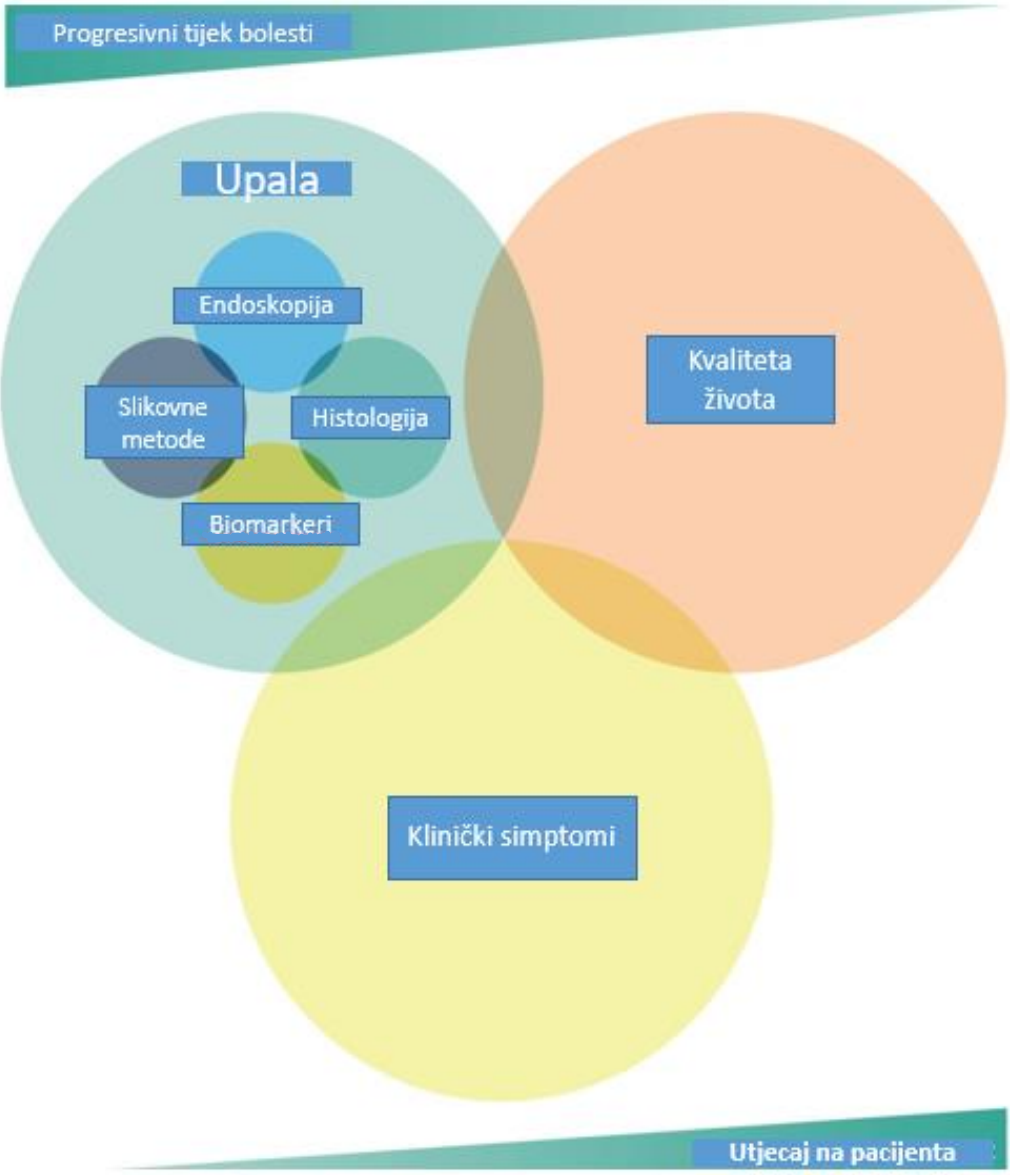
Tablica 1. Bolesti pridružene upalnim bolestima crijeva.

Bolesti pridružene upalnoj bolesti crijeva	
Klasične	Psorijaza i psorijatini artritis Psihološki i psihijatrijski poremećaji Osteoporoza
Novije	Metabolički sindrom Kardiovaskularne bolesti Ateroskleroza Zamor Kronična opstruktivna plućna bolest Seksualna disfunkcija Parkinsonova bolest
Vezane uz stil života	Pušenje Abuzus alkohola i droga Anksioznost i stres
Vezane uz liječenje	Rak kože Limfom Dislipidemija

Prema: Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S.Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. Lancet. Gastroenterol Hepatol. 2019;4:643-54.

1.5. Dijagnostičke metode

Prilikom postavljanja dijagnoze UC-a ili CD-a, ali i kasnijeg praćenja bolesnika, koristimo se kombinacijom kliničke slike, procjene upalne aktivnosti bolesti (endoskopske, patohistološke, serološke i iz stolice) te utjecaja bolesti na kvalitetu života (18,32,33) **(Slika 4).**



Slika 4. Sastavnice neophodne za procjenu aktivnosti bolesti (Prema: Walsh A, Bryant RV, Travis SPL. Nature Gastroenterol Hepatol. 2016; 13:567-79.)

Prvi je korak detaljno uzimanje anamnestičkih podataka te klinički pregled. Prilikom uzimanja anamneze posebnu pozornost treba obratiti: vremenskom redoslijedu kojim su se znaci bolesti javljali; kada su točno započeli; što je doprinosilo pogoršanju ili poboljšanju tegoba; kako se bolest odrazila na svakodnevni život te radnu sposobnost; je li bilo značajnijih gubitaka na tjelesnoj težini (TT); životne navike bolesnika (18,33).

Potom pristupamo kliničkom pregledu: određivanjem tjelesne težine i visine uz određivanje indeksa tjelesne mase - ITM (engl. *body mass index* - BMI) te uobičajenom

pregledu bolesnika. Nakon navedenog bolesnika upućujemo na provjeru ciljanih laboratorijskih testova (iz seruma i stolice); a potom, nakon odgovarajuće pripreme upućujemo pacijenta na endoskopske pretrage (kolonoskopiju, EGD) te prema potrebi i na radiološke pretrage (UZV-a, MSCT-a, MR-a) (18,32-36) .

1.5.1. Laboratorijsko pretraživanje i biološki markeri

Laboratorijsko pretraživanje odnosi se na mikrobiološke pretrage uzoraka stolice čime potvrdimo/isključimo prisustvo patogena (bakterija, virusa, parazita) uz istovremeno određivanje upalnog markera iz uzorka stolice - fekalni kalprotektin (engl. *faecal calprotectin* - FC) .Također, određujemo upalne markere - biomarkere iz seruma bolesnika (krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, C reaktivni protein - CRP) uz druge, za bolest usmjerene testove iz seruma (hemoglobin, elektroliti, željezo, albumini, transaminaze) (18,33,34,37-39).

FC je protein kojeg luče neutrofili, vrlo je osjetljiv biljeg upalne aktivnosti crijevne sluznice, te predstavlja vrlo važan biomerker IBD.. Vrijednosti FC podudaraju se s endoskopskim nalazima upalne aktivnosti te je stoga vrijednan parametar u postavljanju dijagnoze, praćenju uspjeha terapije te kontroli upalne aktivnosti. Premda je FC osjetljiv marker upalne aktivnosti nije i specifičan - može biti povišen i u infektivnom ili kolitisu druge etiologije. Stoga se za dijagnozu i praćenje IBD-a smatraju vjerodostojnima vrijednosti FC > 150 μg/g (18,32,33,40).

Povišeni CRP (kao i leukocitoza) nije nalaz specifičan za IBD (nalaze se i u drugim bolestima poput infektivnog ili drugih kolitisa), no budući da je lako dostupan i pozdan uvršten je u IBD biomarkere. U pacijenata s CD, visina CRP-a više se podudara s upalnom aktivnošću, a u pacijenata s UC uglavnom u slučaju teškog akutnog kolitisa. Postoji i mogućnost da ovi upalni markeri budu uredni usprkos izraženoj upalnoj aktivnosti na stijenci crijeva (32, 33, 37, 38).

Određivanje seroloških biljega malnutricije i hipoalbuminemije ukazuje na težinu upalne aktivnosti. Razlozi prehambenih deficita su:

1. smanjen unos hranjivih tvari u fazama upalnog pogoršanja i posljedičnog razvoja anoreksije;
2. smanjena apsorpcija radi upalom ili fibrozom izmijenjene funkcije crijevne stijenke.

Česti nalazi u aktivnom IBD-u su: anemija, manjak vitamina B 12, folne kiseline, elektrolita. Anemija u IBD-u jedna je od najčešćih komplikacija i najčešće je vezana za aktivnu bolest. Uglavnom nastaje zbog manjka željeza te je mikrocitna (snižene vrijednosti hemoglobina - Hb i srednjeg volumena eritrocita), no može biti makrocitna - radi manjka folne kiseline ili B12 te normocitna - anemija u kroničnoj bolesti. Radi se o komplikaciji koja ima veliki utjecaj na QoL (18,32,33,37,38).

1.5.2. Endoskopija

Za dijagnostiku IBD-a endoskopija je zlatni standard (18,33,36) Naziv endoskopija zajednički je naziv za više različitih metoda kojima se promatraju određeni organi iznutra, instrumentima koji se zbirno zovu endoskopi (posebice konstruirani instrumenti sa sitnom kamerom na kraju duge i savitljive cijevi koji se uvode u tijelo, a sa druge su strane povezani s računalnim i video sustavom te ekranom koji sliku povećava i reproducira). Za rad na ovim instrumentima su obučeni gastroenterolozi endoskopičari koji su u mogućnosti tijekom izvođenja endoskopije uzimti uzorke sluznice koji se potom dalje analiziraju metodama patohistološke analize - dijagnostike PHD što služi procjeni stupnja upalne aktivnosti (18, 32, 35, 36). Endoskopi se u tijelo uvode kroz prirodne otvore (usta, anus).

Endoskopske metode u gastroenterologiji su:

1. ezofagogastroduodenoskopija - EGD (zove se još i gornja endoskopija), njome se promatraju promjene na sluznici jednjaka, želudca i dvanaesnika. Pretraga se

izvodi ulaskom gastroskopa kroz usta, a nakon razdoblja gladovanja od bar 4 - 6 sati prije pretrage;

2. kolonoskopija s terminalnom ileoskopijom (donja endoskopija) - služi za otkrivanje promjena na sluznici kolona te završnog dijela tankog crijeva. Izvodi se uz pomoć kolonoskopa s kojim se u tijelo ulazi kroz analni otvor te se redom promatraju promjene na anusu, rektumu i ostalim dijelovima kolona sve do spoja tankog i debelog crijeva. Za ovu pretragu bolesnika je potrebno prethodno pripremiti čišćenjem: 1 - 2 dana prije pretrage bolesnik uzima sredstva za čišćenje crijeva uz obilno tekućine da bi se unutrašnjost crijeva očistila od svog sadržaja;
3. enteroskopija - pretraga tankog crijeva (sluznice jejunuma i ileuma) koja se izvodi uz pomoć enteroskopa koji se u tijelo uvodi preko usta, jednjaka, želudca i dvanaesnika (anterogradna) ili kroz kolon (retrogradna) enteroskopija. I ova pretraga zahtijeva prethodno čišćenje crijeva;
4. kapsula enteroskopija (engl. *small bowel capsule endoscopy*, SBCE) gdje se kamera nalazi u kapsuli koju bolesnik proguta, a snimljene slike se pohranjuju u snimač koji se pričvršćuje na tijelo izvana (veličinom poput mobitela ili malog radija). Tijekom perioda snimanja (cca 12 sati) prati se prolazak kroz tanko crijevo te se snimaju promjene na sluznici. Pohranjene snimke se naknadno analiziraju. Ova je pretraga za bolesnika ugodna, ne zahtijeva endoskopičara osim za očitanje snimka, a kapsula nakon snimanja izlazi van zajedno s crijevnim sadržajem. I za ovu pretragu je potrebna priprema crijeva čišćenjem. Kod SBCE nije moguće uzimati uzorke sa sluznice radi PHD-a (18, 33, 35, 36, 41).

Endoskopski nije uvijek moguće jasno razlikovati radi li se o CD-u ili UC-u (u 5-15 % IBD bolesnika) (18,33,35,36,41-44). Kod UC-a očekujemo kontinuiranu upalom izmijenjenu sluznicu počevši od rektuma s jasnom crtom razgraničenja prema zdravoj sluznici kolona. Kod CD-a upala diskontinuirano zahvaća sluznicu, a mogući su i nalazi striktura, fistula i apscesa (18, 33, 42-44). Kolonoskopija s terminalnom ileoskopijom preporučuje se u svih bolesnika u kojih se sumnja na IBD. EGD se uglavnom preporuča bolesnicima koji imaju simptome od strane gornjeg probavnog trakta (dispepsija, mučnina, povraćanje) i u početnom pretraživanju za CD. Radi pretraživanja ostalog dijela tankog crijeva (jejunum, proksimalni ileum) kod sumnje na CD preporučuje se SBCE jer je neinvazivna (osim ako postoji strikutura tankog crijeva s mogućnošću retencije kapsule) ili enteroskopija (invazivna je, nije dostupna u svim centrima, zahtijeva prethodnu pripremu bolesnika čišćenjem). Prilikom endoskopskog pretraživanja uzimaju se bioptički uzorci pregledanih dijelova sluznice probavne cijevi - najmanje dva uzorka s upalom izmijenjene sluznice, a preporuka je uzimanja uzoraka i s upalom nezahvaćenih područja svakog segmenta kolona (kod UC), uključujući i rektum (18,33,42-44). Bioptički uzorci šalju se patolozima radi određivanja upalne aktivnosti mikroskopski (patohistološka dijagnostika - PHD). To je neophodno jer često postoji nepodudaranje između upalne aktivnosti bolesti procijenjene endoskopskim metodama od one procijenjene putem PHD-a. (18, 33, 42-44).

1.5.3. Patohistološka dijagnostika

Ova vrsta dijagnostike nam služi za procjenu upalne aktivnosti na temelju mikroskopske analize uzoraka sluznice uzetih tijekom endoskopskih postupaka te za razlikovanje UC od CD. Za analizu uzoraka zaduženi su patolozi. Kod UC-a histološki nalaz koji bi bio specifičan je bazalna plazmocitoza, difuzna atrofija kripti, nepravilnosti površine sluznice i izostanak sluzi. Kod CD-a histološki slične upalne promjene su uglavnom žarišno raspoređene uz prisustvo granulomskih žarišta upale u kriptama. No, u 5 - 15% bolesnika nije moguće razlikovati

histološki ni endoskopski ova dva entiteta tako da se ti bolesnici vode kao nedeterminirani kolitisi (češći su u djece) (18, 32, 33, 43, 44).

U CD-u problem je u transmuralnosti upalne aktivnosti, tako da upala može biti prisutna i izvan uzetog bioptičkog uzorka. Uporaba histoloških indeksa upalne aktivnosti također pomaže ujednačenju kriterija, no nisu svi ovi indeksi jednostavni za rutinsku primjenu (18,32,41,42,44).

1.5.4. Radiološka dijagnostika IBD-a

Nakon obavljenog kliničkog i endoskopskog pregleda, kod inicijalne dijagnostike IBD-a (osobito CD-a) preporuča se i radiološka dijagnostika organa probavnog sustava putem uređaja: višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. *multislice computed tomography*, MSCT), magnetska rezonanca crijeva (engl. *magnetic resonance enterography*, MRE), ultrazvuk crijeva (engl. *intestinal ultrasound*, IUS) i ultrazvuk trbuha – UZV (engl. *ultrasound* - US). Navedene slikovne metode služe nam kao dopuna dijagnostici, osobito kod sumnje na CD. Naime, time utvrđujemo koji su dijelovi tankog crijeva zahvaćeni upalom, kakva je debljina crijevne stijenke te postoje li strikuture, fistule ili apscesi (18,33,45-50). Na temelju svih prikupljenih podataka možemo odrediti fenotip i ekstenziju bolesti te pristupamo liječenju bolesnika.

1.5.5. Procjena aktivnosti bolesti temeljem zbirova

S obzirom da se koristimo različitim metodama za procjenu aktivnosti bolesti (endoskopskim, radiološkim, patohistološkim, laboratorijskim, kliničkim pregledom na temelju simptoma, procjenom kvalitete života) od kojih su neki objektivni parametri, a drugi više subjektivni (procjena simptoma). Radi ujednačenja kriterija za procjenu aktivnosti služimo se indeksima – zbirovima za procjenu aktivnosti bolesti. Najviše ih koristimo za procjenu endoskopske i kliničke aktivnosti bolesti te kvalitete života bolesnika. Postoje također radiološki i histološki zbirovi (18,32,41,51-59).

U IBD-u zbirove aktivnosti bolesti dijelimo na one koji govore o kliničkoj (dijelom popunjava bolesnik) i o endoskopskoj aktivnosti bolesti (popunjava liječnik), zasebno za CD i UC (51-57).

Klinički zbirovi u dijelu koji ispunjava bolesnik odogovaraju na pitanja o: TT, broju stolica, krvarenja iz rektuma, prisustvu bolova u trbuhu, općem dobrom osjećanju. U dijelu koji ispunjava liječnik: o uzimanju lijekova za proljev, statusu trbuha, vrijednostima prisutnosti i EIM-a, fistula i povišene tjelesne temperature. Odgovori se vrednuju i prema skali određuje se klinička aktivnost bolesti (teška, umjerena i blaga aktivnost ili remisija) (18,41,51-57).

Endoskopski zbirovi (koje ispunjava endoskopičar) odnose se na broj i izgled upalnih promjena te na površinu crijeva koju zahvaćaju što također klasificira nalaz od remisije do teške aktivnosti bolesti (18,41,51-57).

Najčešće korišteni su: endoskopski za CD - jednostavni endoskopski zbroj za Crohnovu bolest (engl. *simple endoscopic score* - SES CD); Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Crohn's disease activity index* - CDAI); klinički Harvey-Bradshaw indeks (engl. *Harvey Bradshaw index* - HBI) (Tablica 2).

Tablica 2. Klinički zbirovi aktivnosti bolesti za Crohnovu bolest

Indeks aktivnosti	Akronim	Raspon i [remisijska vrijednost]	Komentari za kliničku praksu
Indeks aktivnosti Crohnove bolesti	CDAI	0-600 [<150]	Izračun baziran na 7-dnevnom dnevniku; poteškoće u procjeni perianalne aktivnosti bolesti
Harvey-Bradshaw Indeks	HBI	0-50 [≤4]	Jednostavan i praktičan
Perianalni indeks aktivnosti Crohnove bolesti	PDAI	0-19	Problematična procjena težine fistula

(Prema: Sturm A, Maaser C,Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T i sur. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. JCC. 2018;273-90). Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Crohn's disease activity indeks,* CDAI); klinički Harvey-Bradshaw indeks (engl. *Harvey Bradshaw index*, HBI); Perianalni indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Perianal Disease Activity Indeks*, PDAI).

UC - endoskopski indeksi: težine ulceroznog kolitisa (engl. *ulcerative colitis endoscopic index of severity* - UCEIS); endoskopski zbroj Mayo (engl. *Mayo endoscopic score* - MES); klinički - indeks aktivnosti bolesti/Mayo zbroj (engl. *Mayo score/disease activity index* - Mayo/DAI) (18,41,51-57) (Tablica 3).

Tablica 3. Zbroj aktivnosti bolesti Mayo za ulcerozni kolitis

Mayo zbroj	0	1	2	3
Frekvencija stolica	Normalna	1-2/dn > normalno	3-4/dn > normalno	5/dn > normalno
Rektalno krvarenje	Ne	U tragovima	Očito	Većinom krv
Mukoza	Normalna	Blago osjetljiva	Umjereno osjetljiva	Spontano krvarenje
Globalna procjena liječnika	Normalno	Blago	Umjereno	Teško

(Prema: Sturm A, Maaser C,Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T i sur. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. JCC. 2018;273-90) Dn: dnevno.

1.6. Liječenje IBD-a

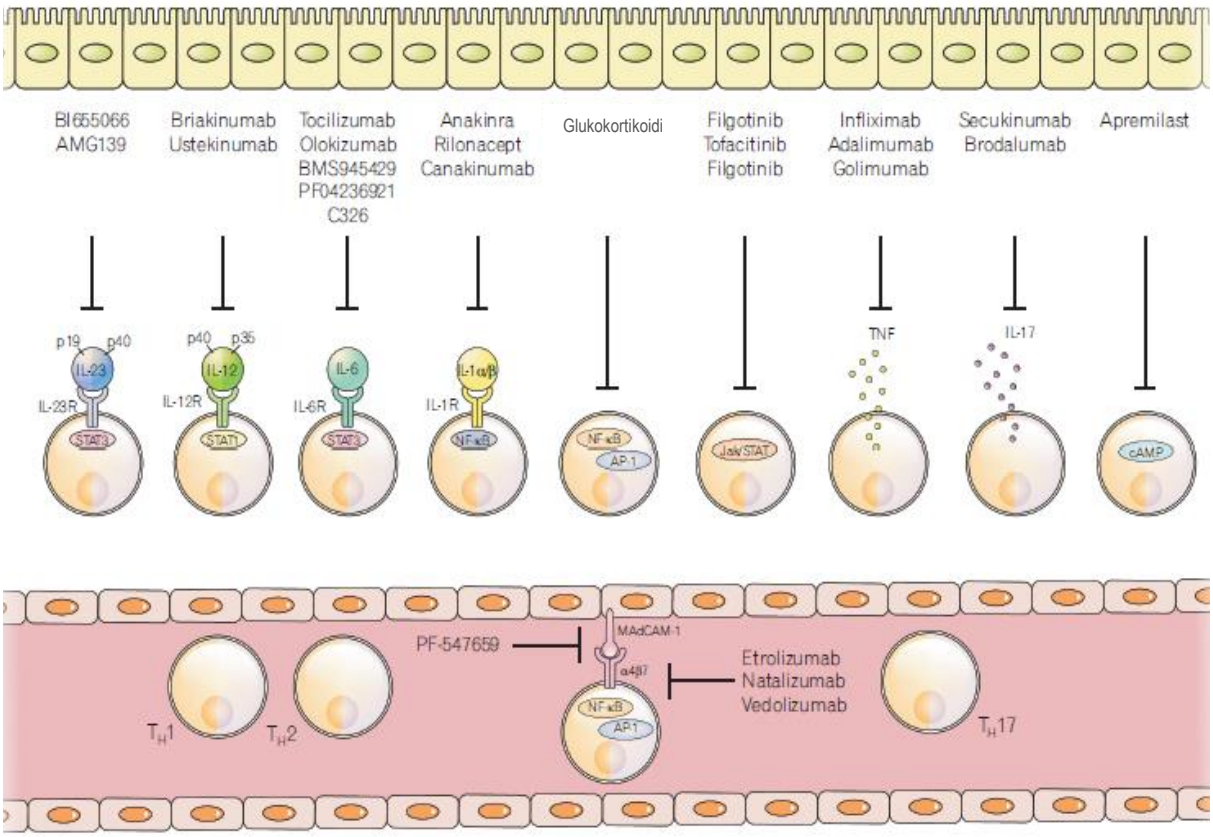
Zadnjih 20-ak godina obilježeno je napretkom u našem razumijevanju etiologije i patogeneze IBD-a pa iako je točna etiopatogeneza ovih bolesti trenutno nepoznata, nova otkrića različitih upalnih puteva, staničnih zbivanja i promjena u mikrobioti doveli su do razvoja novih terapijskih opcija (60).

Glavni terapijski ciljevi u IBD-u su se mijenjali od kontrole simptoma bolesti do postizanja remisije (kliničke i endoskopske) uz optimiziranje načina liječenja te ocjenu ishoda liječenja kako ga sam bolesnik doživljava (engl. *patient reported outcome*, PRO). Time smo u mogućnosti promijeniti prirodni tijek bolesti (18,19,60-63).

Odluka o načinu liječenja IBD bolesnika je individualna i određena je fenotipom bolesti, težinom upalne aktivnosti, odgovorom na propisanu terapiju te mogućnošću bolesnika da prihvati i odgovori na terapiju, prisustva/odsustva komorbiditeta ili popratnih bolesti (19,32,60-64).

Često postoji nesrazmjer između kliničke slike u bolesnika i nalaza upalne aktivnosti na sluznici crijeva. Radi toga su od najvećeg značaja objektivni i mjerljivi alati za praćenje bolesti i uspjeha terapije (poput endoskopije, FC, CRP-a, slikovnih metoda), koje treba periodično koristiti. Osim lijekova za kontrolu upalne aktivnosti, u liječenju trebaju biti prisutne i one mjere koje će pridonijeti općem zdravlju. Bolesnike treba poticati da prekinu s pušenjem i poprave nutritivne deficite, a potrebno je voditi računa o eventualnom razvoju nuspojava radi terapije, o prevenciji i liječenju osteoporoze, provođenju cijepljenja, zaštiti od sunca itd. (18,19).

Remisiju je važno postići što ranije, budući da je time dugoročna šteta manja. Stoga se savjetuje žurno započinjanje liječenja uz intenzivan nadzor uspjeha terapije. Nakon uvođenja bolesnika u remisiju (rana remisija) želimo ju i održati (18,19,60-62). Svi lijekovi koje koristimo u liječenju IBD-a djeluju protuupalno na svoj način, prekidajući proupalnu kaskadu na nekoj od razina (citokina, prostaglandina, T limfocita) (23,60-62) (**Slika 5**).



Slika 5. Mjesta na koja djeluju IBD lijekovi mijenjajući upalni odgovor. NF, nuklearni faktor; AP-1, aktivator protein-1 (engl. *activator protein-1*, AP-1); cAMP, ciklički adenozine 3′:5′-monofosfat; IL, interleukin. (Prema: Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intest Res. 2018;16:26-42)

Glavne skupine lijekova koji se koriste u liječenju IBD-a:

1. nebiološki lijekovi
2. biološki lijekovi

Glavna karakteristika nebioloških lijekova je popravljanje kliničke slike bolesnika, ali bez utjecaja na prirodni tijek bolesti. Ova skupina lijekova dugo je u upotrebi, a sadrži vrlo raznolike lijekove koje se razlikuju prema brzini kliničkog odgovora:

- salicilatima;
- kortikosteroidima;
- imunomodulatorima.

5-aminosalicilna kiselina (engl. 5 aminosalicylat acid, 5 ASA) djeluje na prostaglandin sintetazu čime smanjuje razinu proinflamatornih citokina, nakupljanje neutrofila i aktivaciju mastocita inhibiranjem nuklearnog faktora kappa B (engl. nuclear factor κB, NF-κB).

Kortikosteroidi (KS) inaktiviraju NK-κB čime sprječavaju stvaranje proinflamatornih citokina IL-1 i IL-6.

Imunomodulatori (azatioprim, metotreksat, ciklosporin A) klasična su IBD terapija, također djeluju na smanjenje lučenja proinflamatornih citokina i induciranje apoptoze (18, 19, 60, 61, 64, 65).

Biološki lijekovi dijele se na:

1. anti/tumor nekrotizirajući faktor α (engl. *anti-tumor necrosis factor α* – anti-TNFα) (vežu se za odgovarajuće receptore na staničnoj membrani enterocita);
2. inhibitore integrinskih receptora (anti adhezijski agensi);
3. inhibitore Janus kinaznog puta (engl. *Janus kinases pathway*, JAK) ;
4. modulatori upalnih citokina (18,19,23,60-62,64).
5. male molekule

TNFα glavni je proupalni faktor kojeg luče imune i neimune stanice u crijevima IBD bolesnika i glavni je cilj terapije IBD-a danas. Nakon uvođenja biološke anti-TNF terapije (što je danas klasična biološka terapija) u mogućnosti smo postići i održavati dugotrajnu remisiju bolesti u naših bolesnika čime utječemo na tijek bolesti, smanjujemo potrebu za kirurškim liječenjem uz bolje kliničke i PRO ishode liječenja. Za liječenje IBD-a od anti-TNF lijekova koriste se: infliksimab, adalimumab, cetrolizumab pegol, golimumab. Ova skupina lijekova koristi se i u liječenju drugih kroničnih bolesti (poput psorijaze, reumatoidnog atritisa, ankilozantnog spodilitisa). Riječ je o složenim molekulama velike molekularne mase (160-900 kDa), dugog poluvijeka života i snažnog učinka. Za njihovu sintezu potrebne su žive, sterilne stanične kulture te su stoga imunogenični jer bolesnikov imunološki sustav prepoznaje

bjelančevine iz anti-TNF lijekova kao strano tijelo, što dovodi do stvaranja antitijela na lijek s gubitkom odgovora na ovu terapiju. Danas je poznato da oko 30 % bolesnika koji jesu na anti-TNF liječenju imaju primarni neodgovor na ovu terapiju a još 30 % će radi razvoja protutijela izgubiti odgovor na liječenje (18,19,23,60-62,64).

Novu generaciju biološke terapije predstavljaju inhibitori integrinskih receptora i modulatori upalnih citokina. Boljeg su sigurnosnog profila i manje imunogenični. Kod nas su iz tih skupina lijekova u uporabi vedolizumab i ustekinumab (60-62,64).

Male molekule su skupina lijekova molekularne mase < 500 Daltona, dobro definirane kemijske strukture, brza djelovanja, stabilne koncentracije lijeka u plazmi i sa slabim imunogeničnim potencijalom. Prema načinu djelovanja dijele se na: inhibitore Janus kinaznog puta (u nas je registriran tofacitinib a fligotinib i upadacitinib su u završnim kliničkim studijama), modulatore unutarstaničnih signalnih puteva S 1P (ozanimod i etrasimod), blokator proteina SMAD 7 Mongersen koji djeluje na aktivnost citokinskog transformirajućeg faktora rasta *β1* (engl. *transforming growth factor β,* TGFβ1*)* te inhibitor PDE 4 enzima (apremilast).

Nove terapijske opcije djeluju blokirajući komunikaciju ili migraciju stanica odgovornih za imuni odgovor te se uglavnom primjenjuju oralno u vidu tableta (dok su stariji biološki lijekovi ampule namijenjene parenteralnoj primjeni) (60-62,64).

Postoji ideja o kombiniranju bioloških lijekova s različitim mehanizmima djelovanja (npr. vedolizumaba i inflikismaba). S obzirom na poznati utjecaj promjene crijevnog mikrobioma na imunološki odgovor sluznice crijeva pokušava se i terapija s manipulacijom mikrobioma transplantacijom fekalne mikrobiote (engl. *fecal microbiota transplantation,* FMT) (60-62,64).

1.6.1. Liječenje UC-a

Pri liječenju UC-a koristimo se:

1. 5-aminosalicilatima (engl. *5-aminosalicylic acid* – 5-ASA) kod blagog i umjereno teškog UC-a – kao uvodna i terapija održavanja;
2. kortikosteroidima (sa sistemskim i topičkim djelovanjem) kod umjerenog i teškog UC – samo kao uvodna terapija za brzu remisiju, a nikako kao terapija održavanja;
3. imunomodulatorima – za uvođenje u remisiju i održavanje remisije (tiopurini – azatioprin – AZA; metotreksat – MTX; ciklosporin A);
4. biološkom terapijom – za uvođenje u remisiju i njeno održavanje: anti-TNFα (infliksimab, adalimumab, golimumab), inhibitori IL (ustekinumab), anti-integrinska protutjela (vedolizumab) te male molekule poput inhibitora Janus kinaznih puteva (JAK) (tofacitinib);
5. kirurškim liječenjem – u slučaju neodgovora na dotadašnju medikamentoznu terapiju ili teških nuspojava na nju (usprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji bolest je trajno aktivna), preporučuju se elektivni kirurški zahvati, a kod pojave po život opasnih stanja kao što su krvarenje, perforacija ili toksični megakolon bolesnici se podvrgavaju žurnim operativnim zahvatima. U tim se slučajevima preporuča operativni zahvat subtotalne kolektomije (18,19,23,66-69).

1.6.2. Liječenje CD-a

Kod liječenja CD-a koristimo se:

1. kortikosteroidima – za brzo kliničko poboljšanje i uvođenje u remisiju;
2. antibioticima – samo u slučaju luminalnog CD-a;
3. imunomodulatorima – za uvođenje i održavanje remisije, ali uglavnom u kombinaciji sa anti-TNFα lijekovima;

4. biološkom terapijom: anti TNFα, antiintegrini, anti-interleukin (nove generacije) (18,19,23,70-72);
5. kirurško liječenje – u CD-u češće je radi same prirode bolesti (sklonosti stvaranju striktura, fistula, apscesa). Također, kod lokalizirane ileocekalne CD može se preporučiti ileocekalna resekcija (18,69).

Navedeni lijekovi imaju svoje nuspojave, a neki od njih mogu pridonijeti pogoršanju ili pojavi EIM-a (npr. tofacitinib-mogućnost tromboembolijskih događaja; anti TNFα -psorijaze; KS- metaboličkog sindroma) (18,19,23,71,72).

Bolesnikov opis kvalitete života (engl. *patient reported outcome Quality of life,* PRO QoL) u liječenju IBD-a mjera je socijalnog i emocionalnog stanja bolesnika te njegova ponašanja, a govori i o simptomima bolesti koji su vezani za psihičko stanje (18,19,73).

1.7. Živčani sustav u IBD-u: osovina crijevo-mozak

Održavanje crijevne homeostaze je istovremeno pod utjecajem središnjeg živčanog sustava (CNS-a) i enteričkog živčanog sustava (ENS-a), koji je dio perifernog živčanog sustava (engl. *autonomic nervous system*, ANS). ENS se još zove i „drugim mozgom“ (22,74,75).

Osovina crijevo-mozak je endokrini sustav koji djeluje iz limbičkog dijela mozga preko hipotalamoadrenalne osovine (engl. *hipothalamic pituitary adrenal axis,* HPA). Kao odgovor na stres dolazi do lučenja kortikotropin oslobađajućeg čimbenika (engl. *corticotropin - releasing fa,* CRF) iz hipotalamusa što stimulira hipofizu na lučenje kortikotropnog hormona (engl. *adrenocorticotropic hormon*, ACTH). ACTH iz kore nadbubrežne žlijezde potiče lučenje kortizola (poznatog kao hormon stresa) koji je odgovoran za sintezu protuinflamatornih citokina. No dugotrajni stres i produljena sekrecija kortizola vode u proinflamatorno stanje jer pomažu disfunkciji crijevne barijere i izazivaju promjene u crijevnom mikrobiomu (22,74,75). ANS regulira rad probavnog sustava prenoseći odlazne signale iz CNS-a (mozak, produljena

moždina) do crijevne stijenke te na taj način regulira funkcije kao što su imuni odgovor ili apsorpcija hrane. Nasuprot tome, dolazni signali iz crijevne stijenke preko crijevnih, vagusnih i moždinskih živaca idu do CNS-a djelujući na ponašanje, san i regulaciju stresa. Dakle, veza CNS-ENS je dvosmjerna (22,74,75).

Stres potaknut prehrambenim, okolišnim i neuroendokrinim čimbenicima djelovat će na os crijevo-mozak. Utjecaj stresa na imunološki odgovor je složen. Ovisno o tome je li stres kroničan ili akutan te koji su hormoni izlučeni, imunološki odgovor može biti prigušen ili potaknut. Kronični stres povećava razinu kortizola na više dana što dovodi do imunosupresije i smanjenja NKT stanica i makrofaga. Psihosocijalni stres (kao i depresija i anksioznost) mogu izazvati kroničnu upalu slabog inzenziteta na crijevnoj stijenci (uz povišenje razina proinflamatornih citokina poput tumor nekrotizirajućeg faktora α (engl. *tumor necrosis factor* α, TNFα). Na taj način mogu pridonijeti nastanku ili pogoršanju simptoma IBD-a. Trajanje i jačina stresa različito će djelovati na aktivnost IBD-a. Sama percepcija stresa više se podudara sa simptomima bolesti nego upalna aktivnost na samoj sluznici crijeva što svakako treba uzeti u obzir kod liječenja (22,74-76).

1.8. Neurokognitivna i motorička sposobnost u IBD bolesnika

Naše svakodnevno funkcioniranje je određeno neurokognitivnom i motoričkom sposobnošću jer su to najvažnije neuropsihološke odrednice. Bolesnici s aktivnim IBD-om imaju prevalenciju do 75% za proteinsko-energetsku pothranjenost. Smanjeni unos bjelančevina te niske vrijednosti albumina povezane su sa slabijim neurokognitivnim sposobnostima u zdravoj odrasloj populaciji (31,77,78). Povišene vrijednosti upalnih parametara poput C reaktivnog proteina (CRP) ili citokina (IL-6 i TNFα) također se smatraju uzrokom neurokognitivnog propadanja u starijoj populaciji, a ujedno su i markeri upalne aktivnosti IBD-a (79,80). Kognitivni zamor (subjektivni osjećaj smanjene koncentracije i

nemogućnosti jasnog razmišljanja) osobito je izražen u aktivnom IBD-u što može predstavljati ozbiljne posljedice poput primjerice povećanog rizika za nezgode pri vožnji ili na radnom mjestu. Studije rađene na CD bolesnicima ukazuju na mogućnost da je neurokognitivna disfunkcija do sada bila podcijenjena kao moguća ektraintestinalna manifestacija IBD-a (jednako kao i promjene raspoloženja, slabiji san, psihološki stres ili neurološki poremećaji) (31, 74, 81, 82).

Cjelovitost bijele moždane tvari utječe na brzinu procesuiranja informacija (83-85). U radu objavljenom još 1995. god. kod 72 IBD bolesnika mlađih od 40 god. (48 sa CD i 24 sa UC) na snimkama mozga načinjenima magnetskom rezonancom (engl. *magnetic resonance imaging* - MRI*)* nađene su hiperehogene fokalne lezije bijele tvari mozga veličine 2 - 8 mm (u 42% CD i 46% UC bolesnika). U većine bolesnika bila je prisutna po jedna fokalna lezija mozga, no jedan je bolesnik imao 7 takvih lezija. Prema nalazu broja fokalnih lezija bijele tvari mozga IBD bolesnici skoro su izjednačeni s nalazima fokalnih lezija mozga u bolesnika s drugim autoimunim bolestima poput multiple skleroze (65%) ili sistemskog lupusa (50-70%). Za sada je nejasno kliničko značenje ovih lezija u IBD skupini s obzirom da ispitani bolesnici nisu imali nikakvih simptoma (83,86).

Testiranje provedeno na 105 CD bolesnika u Izraelu od kojih je 61 bio podvrgnut seriji testova na kompjuteriziranom sustavu Neuro-Trax pokazalo je promjene u 7 kognitivnih domena: pamćenje (verbalno i neverbalno), izvršne funkcije, vizualno i prostorno procesuiranje, verbalne funkcije, pažnja, brzina procesuiranja podataka te motoričke sposobnosti. Prema toj studiji najlošiji rezultati su bili u domenama brzine procesuiranja podataka te verbalnim funkcijama. Navedeni rezultati upućuju da se upalna aktivnost bolesti, crijevna disfunkcija te posljedična malnutricija i anemija mogu smatrati glavnim uzrocima kongnitivne disfunkcije u IBD bolesnika (74,81).

Rezultati studije provedene u Australiji na 49 CD bolesnika koji su testirani na kompjuteriziranom SCIT testu (engl. *Subtle Cognitive Impairment test)* pokazali su slabije ishode u komponenti testa koja mjeri vrijeme potrebno za odgovor (SCIT- RT, engl. *Subtle Cognitive Impairment test-response time)* u odnosu na kontrolnu skupinu, dok u drugoj komponenti testa - broju greški (SCIT-ER, engl. *Subtle Cognitive Impairment test - erorr rate)* nije bilo razlike među skupinama. Rezultati te studije pokazuju sporije procesuiranje podataka u CD bolesnika koji istovremeno imaju i više upalne parametre (CRP) te kliničke indekse upale (HBI), što bi ukazivalo na povezanost sistemske upale i kognitivnih poremećaja (82).

Presječna studija Kennedya i sur. uspoređivala je rezultate kognitivnih testova CANTAB (engl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), kompjuteriziranog Stroop testa i razine jutarnjeg kortizola (što govori o funkcioniranju HPA osi) među skupinama bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva (eng. *Irritabily Bowel Syndrome*, IBS), CD bolesnika u remisiji te kontrolne skupine zdravih ispitanika. Rezultati studije ukazali su na promjene u brzini vizualnog i prostornog procesuiranja u IBS skupini, promjene u Stroop testu u CD skupini te niže vrijednosti jutarnjeg kortizola u IBS i CD bolesnika. Navedeni rezultati upućuju na promjene u prostornom i vizualnom procesuiranju IBS bolesnika uz povezanost sa razinama jutarnjeg kortizola (87).

Također, Atree i sur. su u svojoj studiji istraživali kognitivne deficite u skupinama bolesnika s kroničnim bolestima: funkcionalnim (IBS) i organskim (IBD) uspoređujući ih s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika, te dokazali kognitivni deficit IBS i IBD ispitanika u verbalnoj komponenti neuropsihološkog WASI testa (engl. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence)* (88).

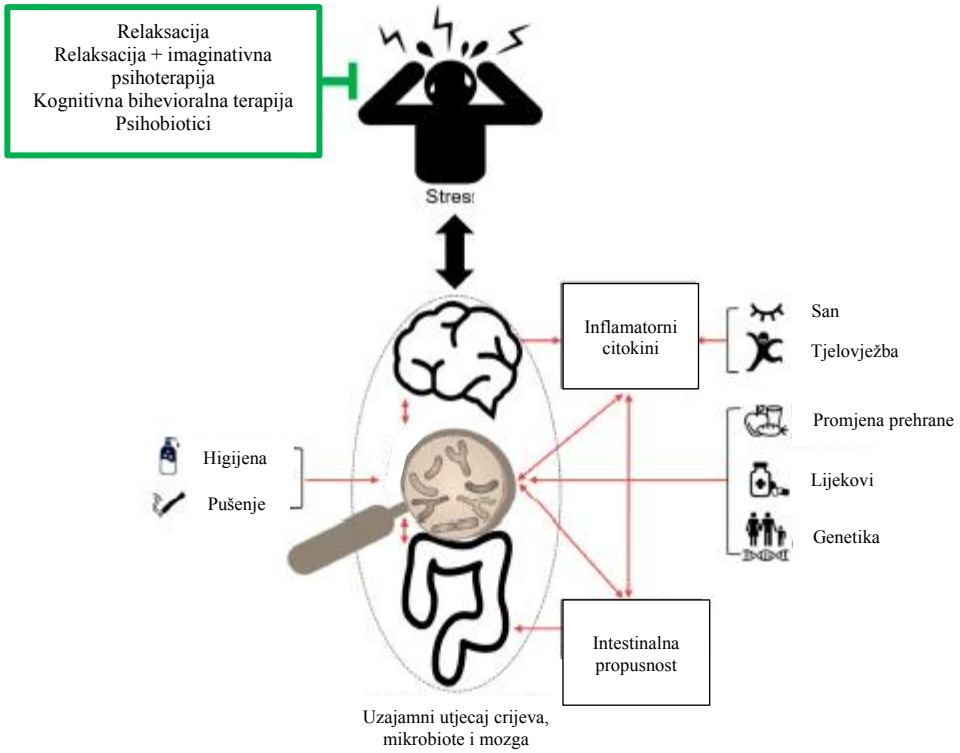
1.9. Kvaliteta života bolesnika

Aktivnost bolesti, nutritivni status, kognitivna i motorna sposobnost bolesnika važne su odrednice kvalitete života bolesnika (28,73,74,81). Kvaliteta života bolesnika (engl. *Qualitiy of life*, QoL) jedan je od najvažnijih ishoda liječenja koje opisuje sam bolesnik (engl. *patient reported outcome*, PRO). U IBD bolesnika QoL je slabija u obje domene – psihičkoj i tjelesnoj, što je najvećim dijelom posljedica slabijeg socijalnog i interpersonalnog funkcioniranja te samoprihvaćanja bolesti i njenih posljedica (19,28,73). Broj studija koje prate QoL kao jedan od ciljeva liječenja IBD bolesnika zadnjih 10 god. povećao se za 4 puta.
(28). Poremećaj svakodnevnih aktivnosti zbog aktivnog IBD-a vodi u ograničenja prilikom školovanja i zapošljavanja uz biljeg invalidosti radi bolesti te za posljedicu ima smanjenje QoL (19,28).

Podatci dobiveni iz tri različite grupe autoimunih bolesti (IBD, multipla skleroza i reumatoidni artritis) pokazuju povećan rizik od psihijatrijskih komorbiditeta (depresija, anksioznost, bipolarni poremećaj). Prisustvo ovih komorbiditeta povećava rizik od smrtnosti kao i od samoubojstva (19,30). U IBD-u najznačajniji čimbenici koji utječu na tjelesno zdravlje su aktivnost bolesti i fenotip bolesti dok na psihičko zdravlje uz ove dvije navedene sastavnice utjecaj imaju još kirurški zahvati te utjecaj bolesti na uspostavu povjerenja i kontakata s drugim ljudima (28,73).

IBD bolesnici koji se teže prilagođavaju okolnostima koje im donosi bolest imaju izraženije sistemske smetnje, crijevne simptome, više bolova, manje su tjelesno aktivni, podložniji su stresu i emocionalnim problemima te se češće javljaju liječniku (76). Prema dostupnim podatcima uloga psihološkog stresa na pogoršanje simptoma IBD-a može biti direktna (posredovana imunološkim mehanizmima) i indirektna radi navika koje mogu dovesti do pogoršanja simptoma bolesti (slaba suradljivost kod liječenja, pušenje te pojava depresije) (76). QoL, anksiozni poremećaji i depresija su poznati predskazatelji lošeg ishoda liječenja u

brojnim kroničnim bolestima (22). U uvjetima psihološkog stresa koji uključuje izostanak sna i tjelesnu inaktivnost, dolazi do poticanja lučenja proinflamatornih citokina preko HPA osi što ima za posljedicu promjene u crijevnoj stijenci i mikrobiomu. Dodatni negativni učinak na poticanje upalnog odgovora ima i uzimanje hrane bogate mastima i šećerima, dugotrajna uporaba nekih lijekova te genetska predispozicija zbog mijenjanja mikrobioma i propusnosti stijenke crijeva. Isti učinak imaju i osobne navike poput pušenja ili higijenskih navika. Svi navedeni čimbenici ovisni o stresu mijenjaju ravnotežu crijevo/mikrobiom/mozak te na takav način doprinose razvoju i pogoršanju sipmtoma IBD-a (22) (**Slika 6**).



Slika 6. Utjecaj izloženosti stresu na promjene u funkcioniranju HPA osi (Prema: Oligschlaeger Y, Yadati T, Houben T, Maria C: Inflammatory Bowel disease: A stressed Gut/feeling. Cells 2019.)

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) zdravlje nije samo odsustvo bolesti, već je skup dobrog tjelesnog, psihičkog i socijalnog stanja. Kvaliteta života (QoL) je prema SZO-u definirana kao subjektivna procjena pojedinca o tome može li živjeti u skladu sa svojim vrijednostima, očekivanjima, ciljevima i standardima te usklađeno s okolišnim,

socijalnim i kulturnim okružjem (28). Za praćenje QoL služimo se generičkim i specifičnim zdravstvenim upitnicima. Specifični zdravstveni upitnici poput IBDQ-32 (engl. *inflammatory bowel disease questionaire 32*) usmjereni su na za bolest specifične probleme (kontinencija, seksualna disfunkcija, umor, invalidnost, problemi u prehrani) i time su osjetljiviji za procjenu aktivnosti bolesti. Upitnik se sastoji od 32 pitanja, s jednim izborom odgovora. Pitanja se odnose na određene životne domene: probavne simptome, sistemske simptome, emocionalno i društveno funkcioniranje (89).

Generički upitnici poput upitnika u kratkoj formi 36 (engl. *short form 36-SF 36*) namijenjeni su određivanju QoL u različitim skupinama ispitanika (bolesnici od različitih bolesti, kontrolne skupine, obitelji bolesnika). Upitnik se sastoji od 36 pitanja višestrukog izbora kojima se mjeri subjektivni osjećaj zdravlja podijeljen u 8 različitih domena:

1. tjelesno funkcioniranje (10 pitanja);
2. ograničenja u obavljanju životnih aktivnosti zbog tjelesnih poteškoća (4 pitanja);
3. ograničenja u obavljanju životnih aktivnosti zbog emocionalnih problema (3 pitanja);
4. društveno funkcioniranje (2 pitanja);
5. psihičko zdravlje (5 pitanja);
6. vitalnost (4 pitanja);
7. tjelesni bolovi (2 pitanja);
8. percepcija općeg zdravlja (5 pitanja).

Pojedini odgovori na svaku od čestica različito se boduju (diferencijalno ponderiraju) prema unaprijed utvrđenim normama, a s obzirom na dijagnostičku vrijednost određenog odgovora ispitanika. Odgovori se za svaku kategoriju kodiraju na ljestvici od 0 do 100, pri čemu 0 predstavlja najlošiju, a 100 najbolju vrijednost u procjeni vlastitog zdravlja (58,59,90).

IBDQ zdravstveni upitnici danas su zlatni standard u istraživanjima QoL IBD bolesnika, a u istraživačke svrhe i radi dobivanja što više podataka preporuča se kombinacija specifičnih i generičkih upitnika (poput IBDQ- 32 i SF -36) (33,58,59).

1.10. Kliničke studije i dosadašnje spoznaje

Tek su zadnjih godina QoL, kognitivne i motorne sposobnosti postale predmetom intenzivnijih istraživanja u IBD bolesnika te su prepoznate kao EIM (29-31,81,87). Dosadašnje studije (uglavnom rađene na CD bolesnicima) uglavnom su koristile standardizirane upitnike za razliku od rijetkih studija koje su koristile kompjuterizirane sustave za ispitivanje kognitivnih sposobnosti (81,82,87,88).

Rezultati studija koje su koristile kompjuterizirane sustave (engl. *The Subtle Cognitive Impairment Test* – SCIT; Neuro-Trax), pokazale su produljeno vrijeme potrebno za odgovore u zadatcima mentalnog procesuiranja i donošenja odluka uz smanjene verbalne funkcije i brzinu procesuiranja podataka (81,82). Rezultati navedenih studija, s obzirom na različitu metodologiju koja je korištena, nisu lako usporedivi. Studije bazirane na upitnicima imaju psihometrijsku pristranost, a one temeljene na složenijim računalnim neuropsihološkim testovima razlikuju se u uzorcima pa su stoga teže usporedive. Dosadašnja istraživanja koja su pratila neurokognitivni i motorni učinak u bolesnika sa IBD-om su nedostatna i bez jasnih zaključaka (81,82,87,88).

Kompleksni reakciometar Drenovac (engl. *complex reactionmeter Drenovac*, CRD) dobro je poznat psihodijagnostički računalni instrument osobito dizajniran za preciznu evaluaciju kognitivnih i motornih funkcija. Koncipiran je na kronometrijskim principima: sastoji se od 38 standardiziranih testova namjenjenih ispitivanju perceptivnih sposobnosti, mišljenja i pamćenja te različitih psihomotornih reakcija. Neki od testova su: test CRD 311 - za

procjenu perceptivne sposobnosti; test CRD 411- za procjenu složenog operativnog mišljenja i CRD 11- za procjenu konvergentnog mišljenja (91-94).

Prema dosadašnjim studijama nije jasno na koje sve načine upalna aktivnost u IBD-u utječe na kognitivne funkcije, odnosno rezultati tih studija su različiti (81,82,87,88,95). Postoji potreba za objektivnim, neinvazivnim i standardiziranim neuropsihološkim testovima u IBD bolesnika (18,95).

Do sada nisu objavljene studije koje su istovremeno istraživale kvalitetu života te neurokognitivne i motorne sposobnosti u obje skupine IBD bolesnika, dok CRD instrument do sada nije korišten za neuropsihološku procjenu IBD bolesnika.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Glavni ciljevi istraživanja su:

1. Usporediti rezultate testa opažajnih sposobnosti (CRD-311), testa konvergentnog razmišljanja (CRD-11) i testa složenog operativnog razmišljanja (CRD-411) bolesnika s IBD-om i kontrolne skupine bolesnika koristeći kompjuterizirani neuropsihološki CRD uređaj.
2. Usporediti kvalitetu života bolesnika s IBD-om i kontrolne skupine ispitanika koristeći zbirove generičkog upitnika o kvaliteti života u kratkoj formi 36 (SF-36).

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati razliku u neurokognitivnim i psihomotornim sposobnostima između bolesnika s UC-om i CD-om.
2. Utvrditi povezanost biokemijskih parametara - biomarkera (CRP, FC, Hb) i parametara CRD testova u IBD bolesnika.
3. Ispitati razliku u kvaliteti života vezanoj za zdravlje između bolesnika s UC-om i CD-om koristeći IBDQ-32 upitnik.

Hipoteze istraživanja su:

1. Neurokognitivne i psihomotorne sposobnosti bolesnika sa IBD-om biti će smanjene u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Kvaliteta života vezana za zdravlje bolesnika s IBD-om biti će lošija u odnosu na kontrolnu skupinu.
3. Ne postoji značajna razlika u neurokognitivnim i psihomotrnim sposobnostima između bolesnika s UC-om i CD-om.
4. Ne postoji značajna razlika u kvaliteti života vezanoj za zdravlje između bolesnika s UC-om i CD-om.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

U ovu presječnu studiju uključeno je 60 bolesnika s upalnim bolestima crijeva liječenih u Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Za dijagnozu upalne bolesti crijeva korištene su smjernice Europske organizacije za Crohn i kolitis (ECCO, engl. *European Crohn's and Colitis Organisation*) te Europskog udruženja za gastrointestinalnu i abdominalnu radiologiju (ESGAR, engl. *European Society of gastrointestinal and Abdominal radiology*).

Uključni kriteriji bili su:

1. trajanje bolesti dulje od 1 godine;
2. stabilna aktivnost bolesti u zadnja 3 mjeseca;
3. dob bolesnika u rasponu od 18 do 65 godina.

Iz istraživanja su isključeni ispitanici koji su ispunili neki od sljedećih kriterija:

1. utvrđen depresivni sindrom, anksiozni poremećaj, kronični umor ili neki drugi poremećaj raspoloženja;
2. jasni znakovi depresije, anksioznosti ili kroničnog umora;
3. pozitivna anamneza na kognitivne i motorne poremećaje;
4. hipotireoza;
5. poremećaj spavanja;
6. neurološki poremećaji;
7. neuromišićne bolesti;
8. liječenje transfuzijama krvnih pripravaka;
9. liječenje kortikosteroidima ili drugim lijekovima koji imaju poznati utjecaj na neuropsihološke funkcije u razdoblju od tri mjeseca prije uključenja u istraživanje;
10. uzimanje psihoaktivnih lijekova;

11. konzumiranje alkohola u količini većoj od 40 g/dan;

12. uzimanje opijata.

U kontrolnu skupinu uključeno je 60 zdravih ispitanika usklađenih prema spolu, antropometrijskim mjerama, životnim navikama i duljini edukacije. Urađen je probir kontrolne skupine ispitanika na prisutnost simptoma koji bi ukazivali na sindrom iritabilnog kolona, a sukladno IV. Rimskim kriterijima za dijagnozu sindroma iritabilnog kolona. Iz kontrolne skupine isključeni su bolesnici sa suspektnom intolerancijom na laktozu i gluten.

Ukupan broj ispitanika u inicijalnom probiru iznosio je N = 135. Ukupno 10 bolesnika i 5 kontrolnih ispitanika isključeno je iz istraživanja zbog nedostatka kriterija za uključenje u istraživanje i/ili prisustva isključnih kriterija i/ili neodstatka slobodnog vremena. Ukupan broj ispitanika uključenih u završnoj statističkoj obradi iznosio je N = 120, što je sve navedeno u hodogramu istraživanja.

3.2. Postupci

3.2.1. Anamneza, klinički podatci i navike ispitanika

Svi ispitanici podvrgnuti su detaljnom kliničkom pregledu sukladno medicinskim standardima. Nadalje, svim ispitanicima uključenim u istraživanje izvršena su antropometrijska mjerenja. Tjelesna masa i visina izmjereni su na kalibriranoj vagi i visinomjeru (Seca, hamburg, Njemačka). Indeks tjelesne mase izračunat je kao tjelesna masa (kg) podijeljena s kvadratom tjelense visine (m^2).

3.2.2. Endoskopski pregled (kolonoskopija) i procjena aktivnosti bolesti

Svi su bolesnici podvrgnuti kolonoskopskom pregledu sukladno medicinskim standardima i preporukama nadležnih stručnih međunarodnih društava. Prilikom kolonoskopskog pregleda od strane iskusnog endoskopičara gastroenterologa, učinjena je endoskopska procjena aktivnosti bolesti koristeći odgovarajuće validirane zbirove. Nakon

kolonsokopskog pregleda učinjena je dodatna procjena aktivnosti bolesti koristeći odgovarajuće validirane kliničke zbirove, anamnestičke podatke i medicinsku dokumentaciju.

3.2.3. Procjena neurokognitivnih i motornih sposobnosti

CRD je psihodijagnostički alat osmišljen za preciznu evaluaciju kognitivnih i psihomotornih sposobnosti. Grupa CRD testova temelji se na kronometrijskim principima (16). U istraživanju su korištena tri testa: test diskriminacije svjetlosne pozicije CRD-311 za procjenu perceptivne sposobnosti, test jednostavnih matematičkih zadataka CRD-11 za procjenu konvergentnog mišljenje i test kompleksne psihomotorne koordinacije CRD-411 za procjenu složenog operativnog mišljenja (91,92).

Test CRD-311 sadrži 60 pojedinačnih zadataka u kojima ispitanik mora pritisnuti točno dugme ispod pripadajuće diode koja se nasumice osvijetli.

Test CRD-11 uključuje jednostavne matematičke jednadžbe (zbrajanje i oduzimanje) na način da se svijetleće diode, koje su označene odgovarajućim brojem, nasumično aktiviraju i tako generiraju jednostavne matematičke zadatke. Pri rješavanju zadatka pritišće se dugme koje odgovara rezultatu zadane matematičke operacije.

Test CRD-411 zahtijeva istovremenu koordinaciju ruku i nogu s ciljem pritiska nasumično svijetlećih dioda, od kojih svaka odgovara jednom udu, prateći nasumične upute CRD uređaja (91,93).

Najznačajniji parametri izvedeni iz ove serije CRD testova uključuju temeljne vremenske varijable: Ukupno vrijeme rješavanja testa (engl. *total test solving time*, T_{TTS}), najkraćeg vremena potrebnog za izvršavanje testa (engl. *minimal time of particular test solving*, T_{MIN}), prosječno vrijeme potrebno za rješavanje testa (engl. *average time of particular test solving*, T_{AVER}), vrijeme potrebno za izvršenje prve faze testa (T_1), vrijeme potrebno za izvršenje druge faze testa (T_2), vrijeme potrebno za izvršenje treće faze testa T_3), vrijeme potrebno za izvršenje četvrt faze testa (T_4), ukupno vrijeme zamora (engl. *total ballast time*, TB) i ukupan

broj krivih reakcija (engl. *total number of wrong reactions*, N_{ER}). Nabrojeni parametri opisuju brzinu mentalnog procesuiranja i mentalnu izdržljivost (T_{TTS}, T_{AVER}, T_1, T_2, T_3 i T_4), maksimalni kognitivni potencijal (T_{MIN}), točnost i učinkovitost mentalnih procesa (N_{ER}) kao i „izgubljeno vrijeme"/stabilnost/fluktuaciju (TB) kognitivne sposobnosti. Dulje trajanje ukupnog testa i njegovih dijelova (T_{TTS},T_{MIN}) ukazuje na slabije kognitivne i motoričke rezultate kao i manji kognitivni potencijal (91,93).

Prije početka testiranja ispitanici su dobili jasne upute o načinu izvršavanja testa. Testiranje je provedeno u jutarnjim satima u osvijetljenoj, tihoj i prozračnoj prostoriji, s ciljem onemogućivanja distrakcije pažnje. Testovi su se provodili prema kognitivnoj složenosti, od najjednostavnijih do najkompleksnijih (CRD-311, CRD-11 i CRD- 411). Testiranje je vođeno od strane iskusnog tehničara koji je bio zaslijepljen (bolesnici ili zdravi ispitanici). Svi ispitanici dobili su prethodne upute da odspavaju najmanje 8 sati prije samog testiranja. Također je bilo zabranjeno uzimanje alkohola i pušenje na dan testiranja za sve ispitanike.

3.2.4. Procjena kvalitete života vezana uz zdravlje

Svi ispitanici uključeni u istraživanje ispunili su opći zdravstveni upitnik SF-36 koji sadrži 36 pitanja, a vrijeme za popunjavanje iznosi 10 do 15 minuta. Njime se mjeri funkcionalno zdravlje i blagostanje iz bolesnikove perspektive, a odlikuje se praktičnošću i pouzdanošću. Zbog tih je obilježja vrijedna mjera fizičkog i mentalnog zdravlja. Naziva se i općom zdravstvenom anketom jer se može primjenjivati na odraslim ispitanicima svih dobnih skupina, komorbiditeta i specifičnosti.

Ovaj upitnik mjeri 8 različitih dimenzija kvalitete života:

1. tjelesno funkcioniranje (PF, engl. *physical functioning*),
2. tjelesnu ulogu (RP, engl. *role physical*),
3. tjelesnu bol (BP, engl. *body pain*),
4. opće zdravstveno stanje (GH, engl. *general health*),

5. vitalnost (VT, engl. *vitality*),
6. društveno funkcioniranje (SF, engl. *social fnctioning*),
7. emocionalna uloga (RE, engl. *role emotional*)
8. mentalno zdravlje (MH, engl. *mental health*).

Iz navedenih parametara možemo dobiti podatke o mjeri poboljšanja/pogoršanja zdravstvenog stanja, predviđanja medicinskih troškova, procjene učinkovitosti liječenja i usporedbi težine bolesti među populacijama.

Brojne analize komponenti upitnika pokazale su da postoje dva različita koncepta koji se mjere upitnikom SF-36: tjelesna dimenzija koju predstavlja sažetak tjelesne komponente (PCS, engl. *Physical Component Summary*) i mentalna dimenzija koju predstavlja sažetak mentalne komonente (MCS, engl. *Menthal Component Summary*). Sve ljestvice sudjeluju u različitim proporcijama u bodovanju u PCS i MCS komponenti (89). Točan izračun sažetaka komponenata PCS i MCS zahtijeva upotrebu specijalnih algoritama koji su kontrolirani posebnim privatnim društvima.

Svi ispitanici u ispitivanoj skupini koji su uključeni u istraživanje popunili su upitnik IBDQ-32 – specifični upitnik s 32 pitanja usmjerena na upalne bolesti crijeva. Za ispunjavanje upitnika potrebno je 5 do 20 minuta, a pitanja obuhvaćaju 4 domene:

1. probavni simptomi (10 pitanja),
2. sistemski simptomi (5 pitanja),
3. emocionalno funkcioniranje (12 pitanja)
4. društveno funkcioniranje (5 pitanja).

Svako pitanje ima ljestvicu od 1 do 7 što označava najnižu prema najvećoj razini funkcioniranja. Ukupni mogući zbir varira od 32 do 224, viši zbroj pokazuje veću kvalitetu života (58,59).

3.2.5. Procjena aktivnosti bolesti

SES-CD je alat za endoskopsku evaluaciju aktivnosti Crohnove bolesti. Granične vrijedosti razlikuju se među istraživanjima, a mi smo koristili prag prisutan u većini istraživanja (49, 55, 57, 96):

1. neaktivna bolest ≤ 2;
2. blaga aktivnost bolesti 2 - 7;
3. umjerena aktivnost 7 - 16;
4. teška aktivnost ≥ 16

CDAI je model ocjene aktivnosti bolesti temeljen na simptomima koje navodi bolesnik u zadnjih 7 dana, simptomima o kojima izvještava liječnik te laboratorijskim nalazima. Pragovi korišteni u istraživanju su:

1. klinička remisija < 150;
2. umjerena do teška aktvnost 150 - 450;
3. teška aktivnost > 450 (55,57,96).

HBI jest jednostavniji oblik CDAI indeksa, razvijen je da olakša kliničku procjenu aktivnosti Crohnove bolesti. U dijelu upitnika koji ispunjava bolesnik su pitanja o: broju i konzistenciji stolica, prisustvu/odsustvu bolova u trbuhu i općem osjećaju zdravlja/bolesti. Liječnik ispunjava onaj dio upitnika koji nas obavještava o: prisutnosti/odsutnosti palpabilnih masa u trbuhu, EIM te komplikacija u bolesnika. Pragovi indeksa korišteni u istraživanju su:

1. klinička remisija < 5;
2. blaga aktivnost 5-7;
3. umjerena 8-16;
4. teška aktivnost > 16 (55,57,96).

UCEIS je kvantitativni pokazatelj upale sluznice koji se temelji na nalazu kolonoskopije. Riječ je o alatu koji koristi endoskopske podatke o izgledu sluznice crijeva:

promatra se prokrvljenost sluznice, prisutnost krvarenja i veličina ulkusa i ulceracija. Stupnjevi težine bolesti su:

1. remisija 0 - 1;
2. blaga 2 - 4;
3. umjerena 5 - 6;
4. teška 7 - 8 (52,53,56,96).

MES je alat za procjenu težine ulceroznog kolitisa temeljem endoskopske evaluacije. Prilikom endoskopskog pregleda ocjenjuje se izgled sluznice s obzirom na prisustvo upalnih promjena, ulceracija/erozija, pojave krvarenja, prisustva/gubitka normalne prokrvljenosti sluznice. Bolest se dijeli u nekoliko stupnjeva:

1. neaktivna bolest (uredna sluznica) – stupanj 0;
2. blaga bolest (eritem sluznice, smanjen vaskularni crtež i blaga kontaktna osjetljivost) – stupanj 1;
3. umjerena (izražen eritem, izgubljen vaskularni crtež, izražena kontaktna osjetljivost i erozije) – stupanj 2;
4. teška (spontana krvarenja i ulceracije) – stupanj 3 (51, 54, 55, 96).

Mayo/DAI je zbir za procjenu kliničke aktivnosti ulceroznog kolitisa. Kombinira podatke dobivene od: 1. bolesnika (broj stolica u danu, pojava krvarenja prilikom defekacije); 2. podatke s endoskopije o izgledu sluznice; 3. Mišljenje liječnika o težini bolesti. Ovaj zbir dobro se poklapa s aktivnošću ulceroznog kolitisa, a na temelju zbira bolest se može podijeliti na:

1. < 2 remisija;
2. 3 - 5 blaga bolest;
3. 6 - 10 umjerena bolest;
4. 10 - 12 teška bolest (51, 54, 55, 96).

3.2.6. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize

Venska krv uzorkovana je nakon završetka CRD testiranja, uz korištenje polietilenskog katetera iz podlaktične vene. Određivanje razine hemoglobina i CRP-a analizirano je rutinskim laboratorijskim metodama u istom biokemijskom laboratoriju od strane istog specijalista medicinske biokemije. Određivanje fekalnog kalprotektina iz uzoraka adekvatno prikupljene stolice provedeno je standardnim laboratorijskim protokolom unutar jednog tjedna od provedenog testiranja.

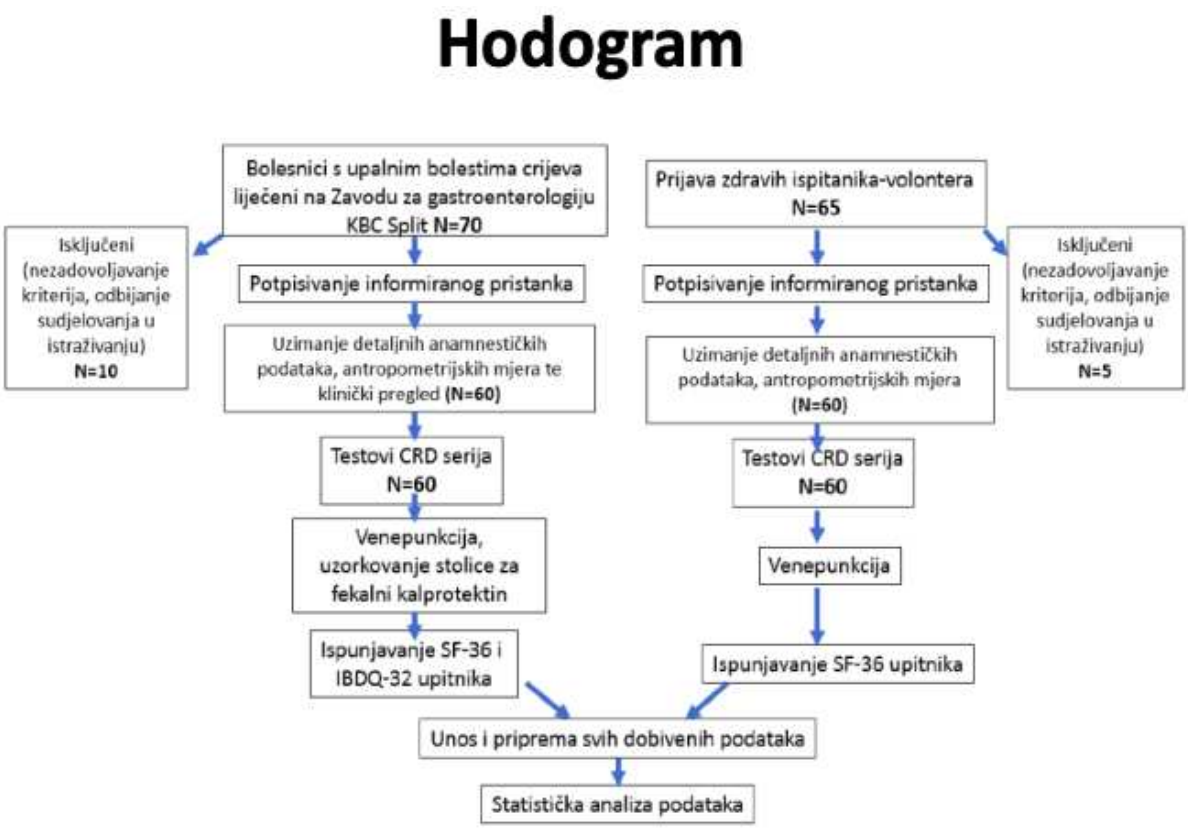
3.3. Statistička analiza podataka

Statistička obrada provedena je sukladno statističkim načelima, korištenjem statističkog programa MedCalc za Windows (Ostend, Belgija; verzija 11.5.1.0). Analiza veličine uzorka provedena je *a priori* na početku istraživanja koristeći pilot podatke na 15 ispitanika. Prvo je učinjena grafička procjena koristeći nomogram, a zatim potvrda rezultata upotrebom odgovarajuće formule za izračun potrebne veličine uzorka. Analiza je pokazala značajnu varijaciju potrebne veličine uzorka između različitih CRD testova. Međutim, veličina uzorka od 58 ispitanika po skupini je utvrđena kao dovoljna za otkrivanje standardizirane razlike od 0,50 uz 80% snage istraživanja, korištenjem granične vrijednosti za statističku značajnost od 0,05 (interval pouzdanosi 95%).

Za procjenu normalne distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Kontinuirani podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, dok su kategorijski podatci prikazani kao cijeli brojevi i postotci. Za analizu kontinuiranih nezavisnih podataka korišten je Studentov t-test. Za usporedbu ispitivane i kontrolne skupine u razlici prema spolu, pušačkom statusu te konzumaciji alkohola i kave korišten je hi kvadrat test (χ^2). Za određivanje povezanosti kontinuiranih varijabli, uključujući parametre CRD testova, korišten je Pearsonov korelacijski koeficjent. Nadalje, za utvrđivanje nezavisnih varijabli

(hemoglobin, CRD, fekalni kalprotektin, ITM, dob, razina edukacije, CDAI, Mayo/DAI) u predviđanju CRD parametara korištena je multipla linearna regresijska analiza s algoritmom postupnog uključivanja varijabli. Varijable koje nisu dostignule statističku značajnost isključene su iz modela. Za usporedbu razlika CRD parametara među skupinama korištena je analiza kovarijance (ANCOVA) prilagođena za kovarijable koje uključuju dob, duljinu edukacije i ITM. Prethodno navedene varijable su uključene u ANCOVA analizu zbog njihove važnosti za kognitivnu sposobnost. Za procjenu homogenosti podataka prije ANCOVA analize korišten je Levenov test jednakosti. Sve postavke za ANCOVA analizu su potvrđene. Statistička značajnost je definirana kao $P < 0,05$.

3.4. Hodogram istraživanja



4. REZULTATI

4.1. Antropometrijski parametri i dnevne navike

U istraživanje je bilo uključeno 60 IBD bolesnika i 60 zdravih bolesnika. Među ispitanicima iz obje skupine nije bilo značajnih razlika u dobi, spolu, antropometrijskim karakteristikama, navikama pušenja, uzimanja alkohola i kave. Premda su ispitanici kontrolne skupine bili nešto veće TT (76.72 ± 14,17 vs. 81,86 ± 17,38; P=0.079) i nešto većeg ITM (24,37 ± 3,68 vs. 25,15 ± 3,67; P=0,066). Također je u kontrolnoj skupini veći broj osoba koje redovito troše kavu i alkohol (N=23; 38,33% vs. N=32; 53,00%; P=0,099) (N=25; 41,67% vs. N=33; 55,00%; P=0,094).

Rezultati laboratorijskih analiza pokazali su statistički značajnu razliku u nižim vrijednostima hemoglobina (139,17 ± 17,29 vs. 146,83 ± 15,16; P=0,012) i višim vrijednostima CRP-a (13,19 ± 35,65 vs. 1,20 ± 1,23; P=0,012) u skupini IBD bolesnika. Nije bilo razlika u stupnju edukacije među skupinama ispitanika (P=0,396). Detaljan prikaz antropometrijskih mjera i dnevnih navika može se vidjeti u Tablici 4.

Tablica 4. Usporedba osnovnih antropometrijskih i laboratorijskih osobina te dnevnih navika među ispitivanim skupinama

Parametar		**IBD skupina (n=60)**	**Kontrolna skupina (n=60)**	**P***
Dob (godine)		40,37 ± 14,90	32,12 ± 12,17	0,616[a]
Spol	Muško	36 (60,00 %)	41 (68,33 %)	0,446[b]
	Žensko	24 (40,00 %)	19 (31,67 %)	-
Težina (kg)		76,72 ± 14,17	81,86 ± 17,38	0,079[a]
Visina (cm)		177,07 ± 0,09	179,64 ± 0,10	0,146[a]
BMI (kg/m^2)		24,37 ± 3,68	25,15 ± 3,67	0,066[a]
Pušači		11 (18,33 %)	13 (21,67 %)	0,892[b]
hs-CRP		13,19 ± 35,65	1,20 ± 1,23	0,012[a]
Hb		139,17 ± 17,29	146,83 ± 15,16	0,012[a]
Uzimanje alkohola		23 (38,33 %)	32 (53,00 %)	0,099[b]
Uzimanje kave		25 (41,67 %)	33 (55,00 %)	0,094[b]
Obrazovanje (godine)		14,44 ± 1,81	14,75 ± 2,16	0,396[a]

Kontinuirani podatci su prikazani kao srednja vrijednost± standardna devijacija, a kategorijski su postotak.
BMI-indeks tjelesne mase;**hs CRP**-visokoosjetljivi C reaktivni protein**; Hb**-hemoglobin
[a] Studentov t test za neovisne uzorke. [b] χ kvadrat test.

4.2. Aktivnost bolesti i laboratorijske vrijednosti u IBD skupini

Većina bolesnika iz IBD skupine bolovala je od CD (58,30%, N=35). Prema rezultatima bodovanja u skladu s međunarodnim kliničkim i endoskopskim zbirevima, bolesnici iz obje podgrupe su bili u kliničkoj remisiji ili u blagoj formi bolesti (Crohnova bolest: CDAI - remisija; HBI - remisija; ulcerozni kolitis: Mayo/DAI - blaga aktivnost), dok su endoskopski zbirevi pokazivali umjerenu aktivnost bolesti (Crohnova bolest: SES-CD - umjerena aktivnost; Ulcerozni kolitis: UCEIS - umjerena aktivnost; MES - umjerena aktivnost).

Bolesnici s CD imali su statistički značajno više EIM i operativnih zahvata (62,86 %, N=22 vs. 24,00 %, N=6; P=0,003 i 34,28 %, N = 12 vs. 4,00 %, N = 1, P=0,047). Nije bilo značajnih razlika u duljini trajanja bolesti premda je prosječno trajanje bolesti u skupini oboljelih od CD-a bilo dulje nego onih iz skupine s UC (10,08 ± 6,21 vs. 8,04 ± 9,15; P=0,339).

Značajnih razlika u laboratorijskim vrijednostima među ispitivanim skupinama nije bilo. Prikaz zbirova aktivnosti bolesti, laboratorijskih vrijednosti i trajanja bolesti nalazi se u Tablici 5.

Tablica 5. Usporedba osobina bolesti i laboratorijskih nalaza među IBD skupinama

Parametar	**Chronova bolest (n=35)**	**Ulcerozni kolitis (n=25)**	**P**
SES-CD	11,09 ± 8,90	-	-
CDAI	63,51 ± 62,44	-	-
HBI	3.10 ± 2,22	-	-
UCEIS	-	6,05 ± 2,04	-
MES	-	2,42 ± 0,84	-
Mayo/DAI	-	4,67 ± 2,94	-
Trajanje bolesti (godine)	10,08 ± 6,21	8,04 ± 9,15	0,339[a]
Osobni dojam o aktivnosti bolesti	21 (60,00 %)	16 (64,00 %)	0,789[b]
Vancrijevne manifestacije	22 (62,86 %)	6 (24,00 %)	0,003[b]
Pozitivna anamneza o kirurškim zahvatima	12 (34,28 %)	1 (4,00 %)	0,047[b]
hs-CRP	8,78 ± 24,62	13,65 ± 40,25	0,517[a]
Hb	138,67 ± 18,10	136,91 ± 20,37	0,686[a]
FC	475,63 ± 807,29	565,76 ± 959,07	0,650[a]
Aminosalicilati	21 (60%)	21 (85,7%)	
DMARD	9 (25.7%)	9 (36%)	
Monoklonska protutijela	23 (65.7%)	15 (60%)	

Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, a kategorijski kao broj (postotak). **SES CD:** jednostavni endoskopski zbir za Crohnovu bolest; **CDAI:** indeks aktivnosti Crohnove bolesti; **HBI:** Harvey Bradshaw indeks; **UCEIS:** endoskopski indeks težine ulceroznog kolitisa; **MES:** endoskopksi zbir Mayo; **Mayo/DAI**: indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa Mayo/DAI; **hs-CRP:** viskokoosjetljivi C reaktivni protein; **Hb:** hemoglobin; **FC:** fekalni kalprotektin. [a]Studentov t-test za neovisne varijable.[b] χ kvadrat test; **DMARD**: engl. *disease modifying antirheumatic drugs*.

4.3. Ishodi testiranja kognitivnih i motornih sposobnosti

4.3.1. Rezultati testiranja opažajnih sposobnosti (CRD-311 test diskriminacije svjetlosne pozicije)

CRD-311 test pruža uvid u opažajne sposobnosti mjereći: preciznost i brzinu opažaja, prostornu orijentaciju i jednostavne motorne reakcije. Raščlanjenje parametara dobivenih CRD-311 testom pokazalo je značajno produljenje dijela testiranih vremenskih varijabli u skupini IBD bolesnika: T_{TTS} (36,13 ± 6,43 vs. 33,71 ± 7,17; P=0,029); T_{MIN} (0,44 ± 0,08 vs. 0,41 ± 0,10; P=0,020); T_3 (7,10 ± 1,27 vs. 6,61 ± 1,32; P=0,019); T_4 (7,05 ± 1,26 vs. 6,55 ± 1,19; P=0,012). Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim testiranim vremenskim varijablama između IBD i kontrolne skupine ispitanika. Nakon uvrštenja zbunjujućih čimbenika, razlika je ostala statistički značajna uključujući i T_{AVER} koje je produljeno u IBD skupini (0,60 ± 0,11 vs. 0,56 ± 0,12; P=0,007). Podatci su navedeni u Tablici 7.

4.3.2. Rezultati testiranja konvergentnog mišljenja (CRD-11 test jednostavnih matematičkih zadataka)

CRD-11 test sastoji se od jednostavnih matematičkih zadataka kojima se mjere: brzina donošenja odluka, razumijevanje i rješavanja problema. IBD bolesnici u usporedbi s kontrolnom grupom pokazali su statistički značajno lošije rezultate u većini sastavnica CRD-11 testa: u IBD skupini je produljen T_{TTS} (145,91 ± 57,37 vs. 124,14 ± 37,06; P=0,006); T_{MIN} (2,28 ± 0,66 vs. 2,01 ± 0,56; P=0,007); T_{AVER} (3,73 ± 1,25 vs. 3,28 ± 0,90; P=0,008). Prema pojedinim fazama testa, najdulje je vrijeme bilo potrebno za: T_2 (31,93 ± 12,48 vs. 26,12 ± 8,06; P > 0,001); T_1 (29,83 ± 14,56 vs. 24,99 ± 9,16; P=0,015); T_3 (28,55 ± 11,76 vs. 25,08 ± 9,08; P=0,043) i T_4 (28,44 ± 14,84 vs. 24,32 ± 7,29; P=0,033). Samo u N_{ER}-u nema statistički značajne razlike među skupinama (4,04 ± 5,74 vs. 2,69 ± 2,46; P=0,064). Također, nakon uključenja kovarijate u izračun svi su rezultati ostali statistički značajni, s iznimkom TB-a (66,10 ± 41,91 vs. 53,88 ± 23,64; P=0,062). Podatci su navedeni u Tablici 7.

4.3.3. Rezultati testiranja složenog operativnog mišljenja (CRD-411 test kompleksne psihomotorne koordinacije)

CRD-411 testovima mjere se brzine: shvaćanja, složenog mentalnog procesuiranja, prostorne i vizualne orjentacije, točnosti, koncentracije te vrijeme za složenu psihomotornu reakciju. Svi rezultati CRD-411 testova su statistički značajno lošiji u IBD skupini u odnosu na kontrolnu skupinu: T_{TTS} (46,33 ± 19,15 vs. 39,64 ± 14,25; P=0,015); T_{MIN} (0,57 ± 0,14 vs. 0,51 ± 0,12; P=0,011); T_{AVER} (1,00 ± 0,31 vs. 0,91 ± 0,23; P=0,035); T_1 (8,61 ± 5,08 vs. 6,55 ± 2,06; P=0,001); T_2 (8,42 ± 5,03 vs. 6,99 ± 2,63; Pv=0,030); T_4 (12,01 ± 5,50 vs. 10,12 ± 4,52; P=0,020). T_3 (8,45 ± 3,29 vs. 8,04 ± 3,90; P=0,475) i N_{ER} (10,64 ± 8,34 vs. 8,25 ± 7,90; P=0,070) nisu pokazali statistički značajnu razliku. Nakon uvrštenja zbunjujućih čimbenika, nijedna od varijabli nije izgubila na značajnosti. Također je dokazan i veći broj N_{ER} u IBD bolesnika (10,64 ± 8,34 vs. 8,25 ± 7,90; P=0,040). Podatci su navedeni u Tablici 6.

Tablica 6. Usporedba rezultata CRD testova između IBD i kontrolne grupe

Sastavnica testa	Parametar	IBD skupina (n=60)	Kontrolna skupina (n=60)	P[a]	P[b]	Cohen's d[c]
CRD-311	T_{TTS} (s)	36,13 ± 6,43	33,71 ± 7,17	0,029	0,008	-0,355
	T_{MIN} (s)	0,44 ± 0,08	0,41 ± 0,10	0,020	0,001	-0,331
	T_{AVER} (s)	0,60 ± 0,11	0,56 ± 0,12	0,056	0,007	-0,347
	T_1 (s)	7,93 ± 1,64	7,33 ± 2,16	0,055	0,052	-0,313
	T_2 (s)	7,14 ± 1,28	6,74 ± 1,71	0,098	0,089	-0,265
	T_3 (s)	7,10 ± 1,27	6,61 ± 1,32	0,019	0,002	-0,378
	T_4 (s)	7,05 ± 1,26	6,55 ± 1,19	0,012	0,001	-0,408
	N_{ER}	0,01 ± 0,11	0,08 ± 0,49	0,225	0,435	0,197
	TB (s)	9,39 ± 2,87	9,11 ± 3,49	0,595	0,755	-0,088
CRD-11	T_{TTS} (s)	145,91 ± 57,37	124,14 ± 37,06	0,006	0,004	-0,451
	T_{MIN} (s)	2,28 ± 0,66	2,01 ± 0,56	0,007	0,004	-0,441
	T_{AVER} (s)	3,73 ± 1,25	3,28 ± 0,90	0,013	0,008	-0,413
	T_1 (s)	29,83 ± 14,56	24,99 ± 9,16	0,015	0,020	-0,398
	T_2 (s)	31,93 ± 12,48	26,12 ± 8,06	<0,001	<0,001	-0,553
	T_3 (s)	28,55 ± 11,76	25,08 ± 9,08	0,043	0,029	-0,330
	T_4 (s)	28,44 ± 14,84	24,32 ± 7,29	0,033	0,031	-0,352
	N_{ER}	4,04 ± 5,74	2,69 ± 2,46	0,064	0,074	-0,306
	TB (s)	66,10 ± 41,91	53,88 ± 23,64	0,029	0,062	-0,359
CRD-411	T_{TTS} (s)	46,33 ± 19,15	39,65 ± 14,25	0,015	0,009	-0,396
	T_{MIN} (s)	0,57 ± 0,14	0,51 ± 0,12	0,011	0,005	-0,460
	T_{AVER} (s)	1,00 ± 0,31	0,91 ± 0,23	0,035	0,023	-0,330
	T_1 (s)	8,61 ± 5,08	6,55 ± 2,06	0,001	0,001	-0,531
	T_2 (s)	8,42 ± 5,03	6,99 ± 2,63	0,030	0,024	-0,356
	T_3 (s)	8,45 ± 3,29	8,04 ± 3,90	0,475	0,621	-0,114
	T_4 (s)	12,02 ± 5,50	10,12 ± 4,52	0,020	0,022	-0,377
	N_{ER}	10,64 ± 8,34	8,25 ± 7,90	0,070	0,040	-0,294
	TB (s)	26,46 ± 16,24	21,67 ± 12,53	0,042	0,048	-0,330

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

T_{TTS} - ukupno vrijeme potrebno za izvršenje testa;**T_{MIN} -** najkraće vrijeme potrebno za izvršenje određenog testa; **T_{AVER} -** prosječno vrijeme za izvršenje određenog testa; **T_1 -** vrijeme reagiranja u prvoj fazi testa; **T_2 -** vrijeme reagiranja u drugoj fazi testa; **T_3 -** vrijeme reagiranja u trećoj fazi testa; **T_4 -** vrijeme reagiranja u četvrtoj fazi testa; **N_{ER} -** ukupan broj pogreški;**TB -** ukupno izgubljeno vrijeme; **s -** sekunde.

[a] Studentov t-test za neovisne varijable. [b] ANCOVA model prilagođen za indeks tjelesne mase, dob i duljinu trajanja školovanja.[c] Cohenov **d** za ostvarene veličine.

4.3.4. Analiza rezultata u podskupinama IBD-a

Nije bilo statistički značajne razlike u rezultatima sastavnica CRD testova između CD i UC bolesnika osim u T_{MIN} za CRD-311 koji je dulji kod UC bolesnika (0,47 ± 0,08 vs. 0,43 ± 0,08; P=0,045). Podatci su u Tablici 7.

Tablica 7. Usporedba rezultata CRD testova među UC i CD bolesnicima

Sastavnica testa	Parametar	Crohnova bolest (n=35)	Ulcerozni kolitis (n=25)	P[1]
CRD-311	T_{TTS} (s)	35,39 ± 6,17	37,13 ± 6,73	0,234
	T_{MIN} (s)	0,43 ± 0,08	0,47 ± 0,08	0,045
	T_{AVER} (s)	0,59 ± 0,10	0,62 ± 0,11	0,231
	T_1 (s)	7,65 ± 1,32	8,30 ± 1,94	0,075
	T_2 (s)	7,04 ± 1,26	7,28 ± 1,32	0,407
	T_3 (s)	6,91 ± 1,19	7,35 ± 1,35	0,124
	T_4 (s)	6,97 ± 1,28	7,16 ± 1,23	0,515
	TB (s)	9,59 ± 2,61	9,11 ± 3,22	0,465
CRD-11	T_{TTS} (s)	142,93 ± 43,93	149,93 ± 72,24	0,593
	T_{MIN} (s)	2,27 ± 0,57	2,29 ± 0,78	0,922
	T_{AVER} (s)	3,68 ± 1,11	3,78 ± 1,44	0,728
	T_1 (s)	28,52 ± 11,66	31,61 ± 17,78	0,351
	T_2 (s)	31,74 ± 11,23	32,18 ± 14,16	0,879
	T_3 (s)	27,39 ± 8,23	30,11 ± 15,30	0,311
	T_4 (s)	27,25 ± 8,63	30,05 ± 20,52	0,407
	TB (s)	63,34 ± 27,60	69,82 ± 56,05	0,498
CRD-411	T_{TTS} (s)	45,23 ± 19,66	47,81 ± 18,63	0,556
	T_{MIN} (s)	0,56 ± 0,12	0,58 ± 0,15	0,386
	T_{AVER} (s)	0,97 ± 0,25	1,05 ± 0,37	0,279
	T_1 (s)	8,40 ± 3,92	8,90 ± 6,37	0,669
	T_2 (s)	8,16 ± 5,50	8,76 ± 4,36	0,602
	T_3 (s)	8,00 ± 3,00	9,06 ± 3,61	0,157
	T_4 (s)	12,11 ± 6,20	11,91 ± 4,46	0,873
	TB (s)	25,76 ± 17,57	27,39 ± 14,44	0,660

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standarna devijacija.
T_{TTS} - ukupno vrijeme za izvršenje testa;**T_{MIN}** - najkraće vrijeme za izvršenje određenog testa;**T_{AVER}** - prosječno vrijeme za izvršenje testa; **T_1** - vrijeme reagiranja u prvoj fazi testa; **T_2** - vrijeme reagiranja u drugoj fazi testa; **T_3** - vrijeme reagiranja u trećoj fazi testa; **T_4** - vrijeme reagiranja u četvrtoj fazi testa;**TB -** ukupno izgubljeno vrijeme; **s -** sekunde.
[a] Studentov t-test za neovisne varijable.

4.3.5. Multipla regresijska linearna analiza o utjecaju antropometrijskih parametara i bioloških markera na CRD parametre

Nismo našli statistički značajan utjecaj vrijednosti bioloških markera upale (hemoglobina, hs-CRP-a i FC) na ishode CRD testova u IBD bolesnika. Utjecaj dobi ispitanika na rezultate CRD testova imao je statistički vrlo značajan utjecaj u svim sastavnicama CRD testa ($P < 0,001$) i to u više faza testa: kod CRD-311 i CRD-11 u T_{TTS}, T_{MIN} i TB, a kod CRD-411 u svim fazama testa (T_{TTS}, T_{MIN}, N_{ER}, TB). U T_{TTS} fazi testova CRD-311 i CRD-11 duljina edukacije imala je također određen utjecaj na ishode testa sa P=0,028, odnosno P=0,042. Rezultati su navedeni u Tablici 8.

Tablica 8. Multipla linearna regresijska analiza o utjecaju nezavisnih varijabli na ishode CRD testova.

Sastavnica testa		**Hb**	**hs-CRP**	**FC**	**Dob**	**Duljina školovanja**	**Ukupno**
		B[a] (t[b]) P					
CRD-311	T_{TTS}	ns	ns	ns	360,86 (10,63) < 0,001	-126,46 (-5,14) 0,028	R^2 prilagođeno = 360,86 F omjer = 113,00 P < 0,001
	T_{MIN}	ns	ns	ns	4,34 (9,11) < 0,001	ns	R^2 prilagođeno = 0,525 F omjer = 82,90 P < 0,001
	N_{ER}	ns	ns	ns	ns	ns	R^2 prilagođeno = n/a F omjer = n/a P < n/a
	TB	ns	ns	ns	100,70 (4,92) < 0,001	ns	R^2 prilagođeno = 0,239 F omjer = 24,18 P < 0,001
CRD-11	T_{TTS}	ns	ns	ns	360,86 (10,63) < 0,001	-14,51 (-2,14) 0,042	R^2 prilagođeno = 0,602 F omjer = 113,00 P < 0,001
	T_{MIN}	-7,64 (-2,20) 0,031	ns	ns	31,77 (7,39) < 0,001	ns	R^2 prilagođeno = 0,419 F omjer = 27,66 P < 0,001

	N_{ER}	ns	ns	ns	ns	ns	R^2 prilagođeno = n/a F omjer = n/a P < n/a
	TB	ns	ns	ns	1364,69 (4,36) < 0,001	ns	R^2 prilagođeno = 0,196 F omjer = 19,00 P < 0,001
CRD-411	T_{TTS}	ns	ns	ns	979,84 (8,45) < 0,001	ns	R^2 prilagođeno = 0,488 F omjer = 71,00 P < 0,001
	T_{MIN}	ns	ns	ns	5,68 (6,19) < 0,001	ns	R^2 prilagođeno = 0,335 F omjer = 38,28 P < 0,001
	N_{ER}	ns	ns	ns	0,21 (3,17) 0,002	ns	R^2 prilagođeno = 0,109 F omjer = 10,07 P = 0,002
	TB	ns	ns	ns	781,21 (7,54) < 0,001	ns	R^2 prilagođeno = 0,430 F omjer = 57,00 P < 0,001

T_{TTS}: ukupno vrijeme za izvršenje testa; **T_{MIN}**: najkraće vrijeme za izvršenje određenog testa; **N_{ER}**: ukupan broj pogreški; **TB**: ukupno izgubljeno vrijeme; **hs-CRP**: visokoosjetljivi C reaktivni protein; **FC:** fekalni kalprotektin. [a]**B**: vrijednost je koeficijent regresije neovisnih varijabli [b]**t:** vrijednost označava statističku t - vrijednost.

4.3.6. Multipla linearna regresijska analiza o utjecaju antropometrijskih podataka, aktivnosti bolesti i stupnja edukacije na ishode CRD testova po IBD skupinama

4.3.6.1. Rezultati kod CD bolesnika

Prema našim rezultatima, u skupini bolesnika sa CD najjači neovisni čimbenik s jakim utjecajem na ishode svih CRD testova je dob bolesnika. U CRD-311 T_{TTS} je bio znatno produljen u starijih bolesnika ([a]B = 254,94; [b]t = 3,98; P < 0,001), kao i T_{MIN} ([a]B = 3,56; [b]t = 4,33; P < 0,001), dok kod TB-a razlika s obzirom na dob nije bila značajna ([a]B = 61,24; [b]t = 1,96; P=0,057).

Rezultati CRD-11 testa pokazuju statistički značajan utjecaj dobi na vremenske varijable: produljen T_{TTS} ([a]B = 2075,68; [b]t = 4,03; P < 0,001), produljen T_{MIN} ([a]B = 26,36; [b]t = 5,86; P < 0,001) te TB ([a]B = 337,43; [b]t = 2,06; P=0,047).

Kod CRD-411 također je statistički značajan utjecaj dobi na produljenje T_{TTS} (^{a}B = 674,43; ^{b}t = 3,31; P=0,002) i TB za rješavanje testa (^{a}B = 463,23; ^{b}t = 2,56; P=0,015). Duljina obrazovanja imala je statistički značajan utjecaj na ishod samo kod T_{TTS} u CRD-311 (P=0,037) u bolesnika sa CD, dok ostali promatrani faktori nisu imali učinka na rezultate testa. Podatci su navedeni u Tablici 9.

Tablica 9. Multipla linearna regresijska analiza određenih neovisnih varijabli s utjecajem na ishode CRD testova kod CD bolesnika.

Sastavnica testa		**ITM**	**Dob**	**Duljina školovanja**	**CDAI**	**Ukupno**
		B^a (t^b) P				
CRD-311	T_{TTS}	ns	254,94 (3,98) < 0,001	-114,13 (-3,14) 0,037	ns	R^2 prilagođeno = 0,304 F omjer = 15,82 P < 0,001
	T_{MIN}	ns	3,56 (4,33) < 0,001	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,343 F omjer = 18,79 P < 0,001
	N_{ER}	ns	ns	ns	ns	R^2 prilagođeno = n/a F omjer = n/a P < n/a
	TB	ns	61,24 (1,96) 0,057	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,077 F omjer = 3,84 P = 0,059
CRD-11	T_{TTS}	-3866,97 (-2,40) 0,022	2075,68 (4,03) < 0,001	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,296 F omjer = 8,16 P = 0,001
	T_{MIN}	ns	26,36 (5,86) < 0,001	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,575 F omjer = 16,36 P < 0,001
	N_{ER}	ns	ns	ns	ns	R^2 prilagođeno = n/a F omjer = n/a P < n/a
	TB	ns	337,43 (2,06) 0,047	-18,79 (-3,67) 0,076	ns	R^2 prilagođeno = 0,087 F omjer = 4,23 P = 0,049
CRD-411	T_{TTS}	ns	647,43 (3,31)	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,226 F omjer = 10,96

		0,002			P = 0,002
					R^2 prilagođeno = n/a
T_{MIN}	ns	ns	ns	ns	F omjer = n/a
					P < n/a
		0,11			R^2 prilagođeno = -0,018
N_{ER}	ns	(0,64)	ns	ns	F omjer = 0,40
		0,529			P = 0,529
		463,23			R^2 prilagođeno = 0,141
TB	ns	(2,56)	ns	ns	F omjer = 6,56
		0,015			P = 0,015

T_{TTS}- ukupno vrijeme za izvršenje testa; **T_{MIN}**- najkraće vrijeme za izvršenje određenog testa; **N_{ER}**- ukupan broj pogreški; **TB-** ukupno izgubljeno vrijeme; **ITM-**indeks tjelesne mase; C**DAI** zbir aktivnosti bolesti za Crohnovu bolest; **ns-** varijable koje nisu uključene u model radi statističke beznačajnosti (P > 0,1).
[a]**B –**vrijednost- koeficjent regresije za neovisne varijable.[b]**t**-vrijednost označava statisičku vrijednost t.

4.3.6.2. Rezultati za bolesnike s UC

U skupini bolesnika s UC pokazalo se da je dob bolesnika najjači neovisni čimbenik koji predskazuje ishod svih CRD testova.

Prema rezultatima za CRD-311 test, dob bolesnika imala je statistički značajni utjecaj na ishode T_{TTS} ([a]B = 411,72; [b]t = 6,44; P < 0,001), T_{MIN} ([a]B = 3,89; [b]t = 3,74; P=0,002) i TB-a ([a]B = 92,73; [b]t = 2,23; P=0,039).

Kod rezultata CRD-11 testa u starijih bolesnika su produljeni T_{TTS} ([a]B = 2885,00; [b]t = 3,78; P=0,001), T_{MIN} ([a]B = 35,74; [b]t = 4,98; P < 0,001) te TB ([a]B = 1834,20; [b]t = 2,85; P=0,011). U CRD-411 testu kod starijih su bolesnika također statistički značajno produljeni T_{TTS} ([a]B = 978,27; [b]t = 4,54; P < 0,001), T_{MIN} ([a]B = 9,51; [b]t = 6,14; P < 0,001) i TB ([a]B = 589,95; [b]t = 3,34; P=0,004). Jedino je još duljina obrazovanja imala statistički značajan učinak na CRD-411 u TB-u gdje je P=0,039. Ostali promatrani faktori nisu imali učinka na rezultate testa. Podatci su u Tablici 10.

Tablica 10. Multipla linearna regresijska analiza određenih neovisnih varijabli s utjecajem na ishode CRD testova UC bolesnika

Sastavnica testa		ITM	Dob	Duljina školovanja	Mayo /DAI	
		B[a] (t[b]) P				Ukupno
CRD-311	T_{TTS}	ns	411,72 (6,44) < 0,001	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,304 F omjer = 15,82 P < 0,001
	T_{MIN}	ns	3,89 (3,74) 0,002	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,343 F omjer = 18,79 P < 0,001
	N_{ER}	ns	ns	ns	ns	R^2 prilagođeno = n/a F omjer = n/a P < n/a
	TB	ns	92,73 (2,23) 0,039	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,077 F omjer = 3,84 P = 0,059
CRD-11	T_{TTS}	ns	2885,00 (3,78) 0,001	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,296 F omjer = 8,16 P = 0,001
	T_{MIN}	-35,93 (-1,60) 0,130	35,74 (4,98) < 0,001	-41,16 (-4,11) 0,68	ns	R^2 prilagođeno = 0,575 F omjer = 16,36 P < 0,001
	N_{ER}	ns	ns	ns	ns	R^2 prilagođeno = n/a F omjer = n/a P < n/a
	TB	ns	1834,20 (2,85) 0,011	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,087 F omjer = 4,23 P = 0,049
CRD-411	T_{TTS}	ns	978,27 (4,54) < 0,001	ns	ns	R^2 prilagođeno = 0,226 F omjer = 10,96 P = 0,002
	T_{MIN}	ns	9,51 (6,14) < 0,001	ns	ns	R^2 prilagođeno = n/a F omjer = n/a P < n/a
	N_{ER}	ns	ns	ns	ns	R^2 prilagođeno = -0,018 F omjer = 0,40 P = 0,529
	TB	ns	589,95 (3,35) 0,004	-197,13 (-4,51) 0,039	ns	R^2 prilagođeno = 0,141 F omjer = 6,56 P = 0,015

T_{TTS} - ukupno vrijeme za izvršenje testa; **T_{MIN} -** najkraće vrijeme za izvršenje određenog testa; **N_{ER} -** ukupan broj pogreški; **TB -** ukupno izgubljeno vrijeme; **ITM -** indeks tjelesne mase; **Mayo/DAI -** zbir Mayo/indeks aktivnosti bolesti za ulcerozni kolitis; **ns -** varijable koje nisu uključene u model radi statističke beznačajnosti (P > 0,1).
[a]**B –**vrijednost - koeficijent regresije za neovisne varijable.[b]**t** - vrijednost označava statističku vrijednost t.

4.3.7. Razlike u ishodima među različitim sastavnicama CRD testova unutar skupina i među skupinama

Prema vremenima odgovora za različite sastavnice testa postoji značajna razlika između IBD i kontrolne skupine ispitanika ($P < 0,05$).

Statistički je značajna razlika u vremenima potrebnim za rješavanje svakog od sastavnica CRD testova kod IBD skupine (u odnosu na kontrolnu skupinu), s tim da je ta razlika najmanja u najjednostavnijem CRD-311 testu gdje je $P=0,030$ dok su razlike u složenijim testovima veće te je u CRD-11 testu $P=0,006$, a u CRD-411 je $P=0,012$.

Još je značajnija razlika među izmjerenim vremenskim varijablama unutar skupina svake od faza CRD testa u IBD skupini u odnosu na kontrolnu skupinu pa je nakon uvrštenja statističke korekcije Greenhause Geisser vrijednost $P < 0,001$ i ista je za sve tri sastavnice (CRD-311, CRD-11, CRD-411) testa. Podatci su prikazani u Tablici 11.

Tablica 11. Usporedba u duljini vremena potrebnog za rješavanje sastavnica CRD testova među IBD i kontrolnom skupinom ispitanika.

Sastavnica testa	Analiza kovarijance (ANCOVA) za ponavljana mjerenja		
	Greenhouse-Geisser korekcija	**Razlike između skupina**	**Razlike unutar skupine**
CRD-311	Ɛ = 0,527	F = 4,80 P = 0,030	F = 63,69[a] P < 0,001[a]
CRD-11	Ɛ = 0,919	F = 7,71 P = 0,006	F = 6,36 P < 0,001
CRD-411	Ɛ = 0,880	F = 6,49 P = 0,012	F = 62,99 P < 0,001

Usporedba rezultata vremena potrebnog za rješavanje svakog od korištenih CRD testova po fazama s grupiranjem varijabli IBD u odnosu na. kontrolnu skupinu i nakon uvrštenja Greenhouse-Geisserove korekcije za ponavljane vremenske varijable.
[a]Greenouse-Geisser korekcija

4.3.8. Usporedba ishoda između kontrolnih skupina i IBD skupina podijeljenih prema dobi u različitim sastavnicama CRD testova

U dobnoj skupini od 18 - 35 godina pronašli smo statistički značajnu razliku između kontrolne i IBD skupine u sve tri sastavnice CRD testa (CRD-311, CRD-11, CRD-411) (Tablica 12). U CRD-311 i CRD-11, T_{TTS} i T_{MIN} bili su značajno produljeni u skupini bolesnika s IBD-om ($P<0.001$ i $P=0.003$ za CRD-311 te $P=0.006$ i $P<0.001$ za CRD-11). U CRD-411 za ovu je dobnu skupinu bilo statistički značajne razlike u svim mjernim parametrima ($P=0.002$ za T_{TTS}, $P=0.023$ T_{MIN}, $P=0.017$ za N_{ER}, $P=0.013$ za TB).

U dobnoj skupini od 35 - 45 godina nije bilo statistički značajne razlike između kontrolne i IBD skupine u niti jednoj od tri sastavnice CRD testa (CRD-311, CRD-11, CRD-411) (Tablica 12).

U dobnoj skupini od 45 - 55 godina pronašli smo statistički značajnu razliku između kontrolne i IBD skupine u sve tri sastavnice CRD testa (CRD-311, CRD-11, CRD-411) (Tablica 12). U CRD-311, T_{TTS} i T_{MIN} bili su značajno produljeni u skupini bolesnika s IBD-om ($P=0.024$

za T_{TTS}, i P=0.039 za T_{MIN}). U CRD-11 i CRD-411, T_{MIN} je bilo značajno produljeno u skupini bolesnika s IBD-om (P=0.020 u CRD-11 i P=0.017 u CRD-411).

Konačno, u dobnoj skupini 55 - 65 godina nije bilo statistički značajne razlike između skupina, osim u CRD-311 gdje je TB bio skraćen u bolesnika s IBD-om (P=0.011) (Tablica 12).

Tablica 12. Usporedba CRD parametara između IBD skupine i kontrolne skupine na temelju dobi.

Dobna skupina	Sastavnica testa		IBD skupina (N=60)	Kontrolna skupina (N=60)	*P*[1]	Cohen's *d*[2]
18-35 godina	**CRD 311**	T_{TTS} (s)	32.29±33.56	29.78±37.24	<0.001	0.189
		T_{MIN} (s)	0.40±0.05	0.37±0.06	0.003	0.122
		N_{ER}	0.03±0.16	0.03±0.17	0.919	0.001
		TB (s)	8.51±1.89	7.80±1.37	0.037	0.062
	CRD 11	T_{TTS} (s)	126.07±38.09	108.86±28.09	0.006	0.105
		T_{MIN} (s)	2.04±0.51	1.72±0.38	<0.001	0.176
		N_{ER}	4.43±6.88	2.81±2.41	0.236	0.020
		TB (s)	54.79±23.63	48.80±21.89	0.126	0.034
	CRD 411	T_{TTS} (s)	36.81±9.56	32.08±6.64	0.002	0.129
		T_{MIN} (s)	0.50±0.01	0.46±0.01	0.023	0.073
		N_{ER}	9.19±7.15	6.17±3.61	0.017	0.079
		TB (s)	19.23±8.01	16.01±5.80	0.013	0.086
35-45 godina	**CRD 311**	T_{TTS} (s)	35.81±4.18	34.30±4.56	0.362	0.031
		T_{MIN} (s)	0.44±0.05	0.42±0.83	0.551	0.013
		N_{ER}	0.05±0.11	0.07±0.27	0.277	0.044
		TB (s)	9.25±2.23	8.90±2.22	0.486	0.018
		T_{TTS} (s)	135.24±25.66	135.30±44.25	0.747	0.004

	CRD 11	T_{MIN} (s)	2.20±0.48	2.21±0.61	0.772	0.003
		N_{ER}	2.65±1.97	2.64±3.08	0.891	0.001
		TB (s)	58.25±14.64	58.12±27.53	0.783	0.003
	CRD 411	T_{TTS} (s)	47.38±14.27	44.24±14.31	0.692	0.006
		T_{MIN} (s)	0.60±0.13	0.55±0.14	0.369	0.029
		N_{ER}	9.88±5.83	9.40±9.50	0.698	0.005
		TB (s)	26.42±11.16	25.08±13.71	0.915	0.001
45-55 godina	**CRD 311**	T_{TTS} (s)	39.76±3.50	35.73±4.44	0.024	0.220
		T_{MIN} (s)	0.50±0.07	0.43±0.05	0.039	0.188
		N_{ER}	0.02±0.06	0.03±0.07	0.785	0.001
		TB (s)	9.96±2.31	9.73±2.10	0.613	0.012
	CRD 11	T_{TTS} (s)	163.21±85.91	124.61±33.26	0.090	0.131
		T_{MIN} (s)	2.37±0.42	2.06±0.49	0.020	0.231
		N_{ER}	5.71±7.34	2.27±1.27	0.106	0.120
		TB (s)	80.13±79.02	52.66±19.94	0.198	0.078
	CRD 411	T_{TTS} (s)	49.46±21.30	45.55±19.89	0.254	0.062
		T_{MIN} (s)	0.64±0.11	0.53±0.09	0.017	0.242
		N_{ER}	11.21±8.74	11.18±14.05	0.673	0.009
		TB (s)	27.15±18.76	27.09±18.79	0.505	0.021
55-65 godina	**CRD 311**	T_{TTS} (s)	44.18±9.10	42.89±10.39	0.160	0.096
		T_{MIN} (s)	0.54±0.09	0.51±0.10	0.959	0.001
		N_{ER}	0.04±0.05	0.03±0.08	0.825	0.002
		TB (s)	11.65±5.04	12.42±6.73	0.011	0.282
	CRD 11	T_{TTS} (s)	202.03±62.39	157.29±33.98	0.797	0.003
		T_{MIN} (s)	3.04±0.96	2.62±0.51	0.644	0.011
		N_{ER}	2.83±1.95	2.75±2.99	0.256	0.064

		TB (s)	95.71±36.93	65.72±30.61	0.959	0.001
CRD 411		T_{TTS} (s)	70.55±23.32	51.64±13.96	0.527	0.020
		T_{MIN} (s)	0.65±0.19	0.61±0.12	0.489	0.024
		N_{ER}	15.50±12.62	10.75±7.14	0.817	0.003
		TB (s)	47.97±20.13	30.12±12.48	0.351	0.044

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija.
T_{TTS}: ukupno vrijeme za izvršenje testa; **T_{MIN}**: najkraće vrijeme za izvršenje određenog testa; **N_{ER}**: ukupan broj pogreški; **TB**: ukupno izgubljeno vrijeme; **s:** sekunde.
[1]ANCOVA model normiran na indeks tjelesne mase .
[2]Cohen's *d* za efekt veličine.

4.3.9. Usporedba ishoda u različitim sastavnicama CRD testova prema trajanju bolesti

Pri usporedbi bolesnika prema trajanju bolesti, pronašli smo statistički značajnu razliku između skupine bolesnika s trajanjem bolesti manjom od 8 godina i skupini s trajanjem bolesti više od 8 godina u sve tri sastavnice CRD testa (CRD-311, CRD-11, CRD-411).

U sastavnici testa CRD-311, bolesnici s trajanjem bolesti dužim od 8 godina imali su značajno produljen T_{TTS} i T_{MIN} (P=0.005 za T_{TTS}, i P<0.001 za T_{MIN}) (Tablica 13).

U sastavnici testa CRD-11, bolesnici s trajanjem bolesti dužim od 8 godina imali su značajno produljen T_{TTS} i T_{MIN} (P=0.005 za T_{TTS}, i P=0.004 za T_{MIN}) (Tablica 13).

Konačno, u sastavnici testa CRD-411, bolesnici s trajanjem bolesti dužim od 8 godina imali su značajno produljen T_{TTS} i T_{MIN} (P=0.001 za T_{TTS}, i P=0.001 za T_{MIN}) (Tablica 13).

Tablica 13. Usporedba CRD parametara između skupina na temelju trajanja bolesti.

Sastavnica testa		Trajanje bolesti <8 godina	Trajanje bolesti ≥8 godina	*P*[1]	Cohen's *d*[2]
CRD 311	T_{TTS} (s)	35.22±6.67	37.09±6.24	0.005	0.068
	T_{MIN} (s)	0.43±0.09	0.46±0.07	<0.001	0.104
	N_{ER}	0.04±0.11	0.03±0.09	0.457	0.010
	TB (s)	9.37±2.43	9.27±3.32	0.776	0.003
CRD 11	T_{TTS} (s)	135.65±43.06	154.28±69.28	0.005	0.070
	T_{MIN} (s)	2.14±0.53	2.40±0.76	0.004	0.073
	N_{ER}	4.02±6.41	3.86±5.06	0.340	0.014
	TB (s)	60.86±28.49	70.33±53.41	0.039	0.043
CRD 411	T_{TTS} (s)	41.55±16.71	51.17±20.93	0.001	0.091
	T_{MIN} (s)	0.54±0.12	0.60±0.15	0.001	0.094
	N_{ER}	9.66±9.08	11.41±7.47	0.130	0.027
	TB (s)	22.62±14.24	30.19±17.72	0.006	0.066

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija.
T_{TTS}: ukupno vrijeme za izvršenje testa; **T_{MIN}**: najkraće vrijeme za izvršenje određenog testa; **N_{ER}**: ukupan broj pogreški; **TB**: ukupno izgubljeno vrijeme; **s:** sekunde.
[1]ANCOVA model normiran na indeks tjelesne mase .
[2]Cohen's *d* za efekt veličine.

4.4. Rezultati varijabli SF-36 testa u IBD bolesnika i kontrolnoj skupini

4.4.1. Usporedba vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika s CD-om i UC-om

Prema dobivenim rezultatima vrijednosti SF-36 varijabli među bolesnicima sa UC i CD jedina je statistički značajna razlika u dimenziji ograničenja radi tjelesnih poteškoća (70,0 ± 42,1 vs. 45,7 ± 43,5; P=0,035), u ostalim SF dimenzijama nema značajnih razlika među IBD skupinama. Podatci su u Tablici 14.

Tablica 14. Vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom

SF-36 dimenzije	Ulcerozni kolitis (N=25)	Crohnova bolest (N=35)	Ukupno (N=60)	P*
Fizičko funkcioniranje	82,0 ± 19,1	83,1 ± 17,8	82,6 ± 18,2	0,818
Ograničenja zbog fizičkih poteškoća	70,0 ± 42,1	45,7 ± 43,5	55,8 ± 44,2	0,035
Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća	78,6 ± 34,5	67,6 ± 40,8	72,2 ± 38,4	0,275
Socijalno funkcioniranje	75,0 ± 22,5	69,6 ± 28,6	71,8 ± 26,2	0,439
Mentalno zdravlje	69,1 ± 14,2	67,2 ± 15,7	68,0 ± 15,1	0,629
Energija / vitalnost	58,4 ± 18,6	53,5 ± 21,3	55,5 ± 20,2	0,366
Bolovi	77,4 ± 18,8	69,9 ± 25,8	73,1 ± 23,3	0,224
Opće zdravlje	53,6 ± 19,9	51,6 ± 19,1	52,4 ± 19,3	0,693

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
* t-test za nezavisne uzorke

4.4.2. Usporedba vrijednosti SF-36 varijabli između bolesnika s IBD-om i kontrolne skupine

S druge strane prisutne su statistički značajne razlike između kontrolne skupine ispitanika i one sa IBD-om u skoro svim varijablama SF-36 testa. Najizraženije su razlike kod ograničenja radi tjelesnih poteškoća (55,8 ± 44,2 vs. 93,3 ± 17,1; P < 0,01), socijalnog funkcioniranja (71,8 ± 26,2 vs. 87,1 ± 15,4; P < 0,01), bolova (73,1 ± 23,3 vs. 87,0 ± 18,2; P < 0,01) i općeg zdravlja (52,4 ± 19,3 vs. 74,2 ± 17,5; P < 0.001). Razlike u ograničenju radi emocionalnih poteškoća su 72,2 ± 38,4 vs. 86,6 ± 25,4; P=0,017, kod mentalnog zdravlja 68,0 ± 15,1 vs. 74,4 ± 15,3; P=0,021 i energije/vitalnosti 55,5 ± 20,2 vs. 63,9 ± 18,8; P=0,021. Jedino nema značajne razlike među skupinama u dimenziji fizičkog funkcioniranja (P=0,064). Navedeni podatci su prikazani u Tablici 15.

Tablica 15. Vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika s upalnom bolesti crijeva i kontrolnoj skupini

SF-36 dimenzije	IBD skupina (N=60)	Kontrolna skupina (N=60)	P*
Fizičko funkcioniranje	82,6 ± 18,2	89,0 ± 19,1	0,064
Ograničenja zbog fizičkih poteškoća	55,8 ± 44,2	93,3 ± 17,1	< 0,001
Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća	72,2 ± 38,4	86,6 ± 25,4	0,017
Socijalno funkcioniranje	71,8 ± 26,2	87,1 ± 15,4	< 0,001
Mentalno zdravlje	68,0 ± 15,1	74,4 ± 15,3	0,021
Energija / vitalnost	55,5 ± 20,2	63,9 ± 18,8	0,021
Bolovi	73,1 ± 23,3	87,0 ± 18,2	< 0,001
Opće zdravlje	52,4 ± 19,3	74,2 ± 17,5	< 0,001

IBD: upalna bolest crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease*)
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
* t-test za nezavisne uzorke

4.4.3. Utjecaj duljine trajanja bolesti na vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika sa IBD-om

S obzirom na medijan trajanja bolesti (u 1. kvantili medijan je 3 godine trajanja bolesti, a u 2. kvantili medijan je 12,5 godina) statistički značajne razlike su u varijablama: ograničenja radi tjelesnih poteškoća (72,5 ± 37,9 vs. 39,2 ± 44,4, P=0,003), prisustva bolova (81,1 ± 20,2 vs. 64,9 ± 23,6, P=0,006) te kod općeg zdravlja (59,0 ± 20,1 vs. 45,8 ± 16,3, P=0,007). U ostalim SF-36 varijablama (fizičko funkcioniranje, ograničenje radi emocionalnih poteškoća, socijalno funkcioniranje, mentalno zdravlje, energija/ vitalnost) nije bilo statistički značajnih razlika. Podatci su u Tablici 16.

Tablica 16. Vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika s upalnom bolesti crijeva s obzirom na medijan trajanja bolesti

SF-36 dimenzije	1. kvantila (N=30)	2. kvantila (N=30)	P*
Fizičko funkcioniranje	86,5 ± 17,8	78,8 ± 18,1	0,103
Ograničenja zbog fizičkih poteškoća	72,5 ± 37,9	39,2 ± 44,4	0,003
Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća	75,5 ± 34,9	68,9 ± 41,9	0,506
Socijalno funkcioniranje	77,5 ± 26,5	66,2 ± 25,0	0,096
Mentalno zdravlje	68,4 ± 15,2	67,6 ± 14,9	0,838
Energija / vitalnost	58,8 ± 21,2	52,3 ± 18,9	0,216
Bolovi	81,1 ± 20,2	64,9 ± 23,6	0,006
Opće zdravlje	59,0 ± 20,1	45,8 ± 16,3	0,007

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
* t-test za nezavisne uzorke

4.4.4. Utjecaj aktivnosti bolesti na vrijednosti SF-36 varijabli u IBD bolesnika

Ako promatramo utjecaj aktivnosti bolesti u IBD bolesnika (remisija/blaga do umjerena/teška) na vrijednosti SF-36 varijabli, vidljivo je da nema statistički značajnog utjecaja premda je u skupini sa umjerenim i teškim oblikom bolesti bilo nešto više bolesnika nego u skupini s blagim oblikom bolesti ili u remisiji (N=37 vs. N=23) (Tablica 17).

Tablica 17. Vrijednosti SF-36 varijabli u bolesnika s upalnom bolesti crijeva s obzirom na aktivnost bolesti

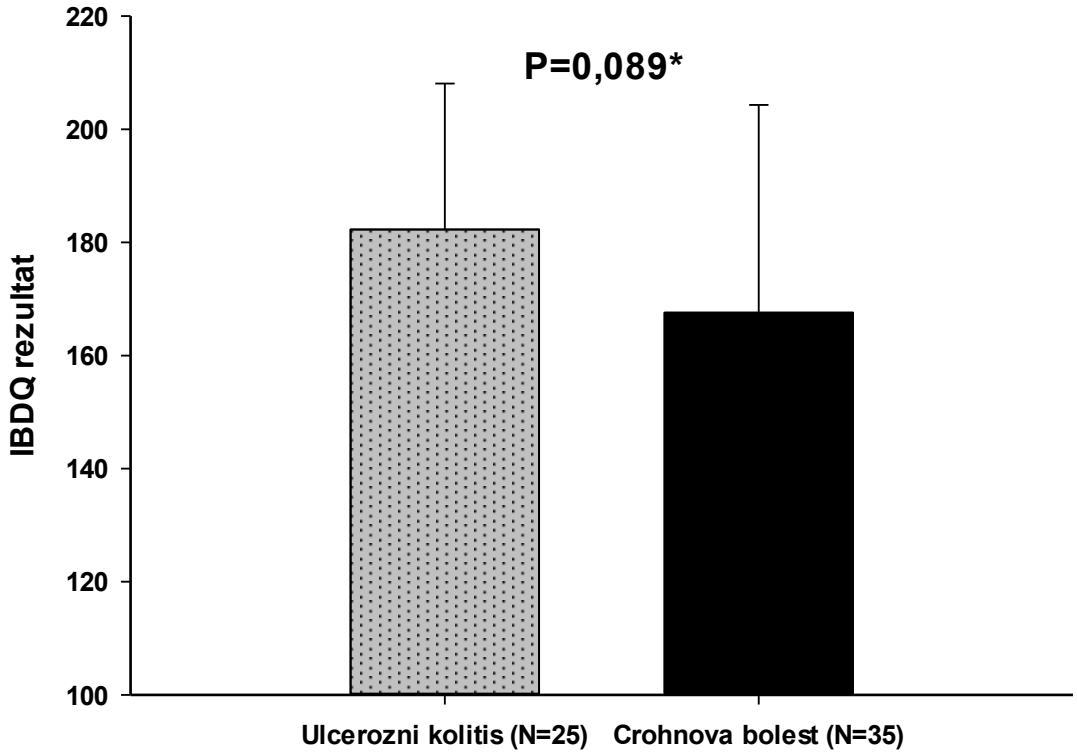
SF-36 dimenzije	**Remisija/blaga bolest (N=23)**	**Umjerena/teška bolest (N=37)**	**P***
Fizičko funkcioniranje	81,4 ± 19,2	83,4 ± 17,8	0,698
Ograničenja zbog fizičkih poteškoća	53,7 ± 42,1	57,4 ± 45,9	0,725
Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća	68,1 ± 39,5	74,7 ± 38,0	0,518
Socijalno funkcioniranje	70,6 ± 27,6	72,6 ± 25,7	0,778
Mentalno zdravlje	65,0 ± 12,3	69,8 ± 16,3	0,232
Energija / vitalnost	52,8 ± 18,4	57,3 ± 21,3	0,409
Bolovi	71,7 ± 22,8	73,8 ± 23,8	0,736
Opće zdravlje	49,5 ± 19,9	54,1 ± 19,0	0,373

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
* t-test za nezavisne uzorke

4.5. Povezanost antropometrijskih i bioloških rezultata sa IBDQ-u i SF-36 varijablama u IBD bolesnika

4.5.1. Rezultati IBDQ upitnika među IBD bolesnicima

Prosječni rezultati IBDQ upitnika za obje skupine IBD bolesnika pokazuju slabije rezultate u skupini oboljelih od Mb Crohn (IBDQ = 164) u odnosu na oboljele od UC (IBDQ = 182), što ne predstavlja statistički značajnu razliku u ove dvije skupine (P=0,089). Prikaz je na Slici 7.



IBDQ - upitnik za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnom bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionairre*)
* t-test za nezavisne uzorke

Slika 7. Prosječni rezultat IBDQ upitnika u skupini bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti

4.5.2. Korelacija rezultata IBDQ i SF-36 dimenzija s odabranim antropometrijskim i biološkim parametrima u IBD bolesnika

Usporedba rezultata odabranih parametara SF-36 testa u IBD bolesnika pokazala je značajnu negativnu korelaciju s određenim antropometrijskim i biokemijskim-upalnim parametrima (Tablica 18). Većina SF-36 parametara je u negativnoj korelaciji s trajanjem bolesti najizraženije u varijablama: bolovi ($r = -0,435$; $P < 0,001$), ograničenje zbog tjelesnih poteškoća ($r = -0,409$; $P=0,001$), opće zdravlje ($r = - 0,380$; $P= 0,003$), tjelesno funkcioniranje ($r = -0,343$; $P=0,007$) i socijalno funkcioniranje ($r = -0,278$; $P=0,031$). U ostalim SF-36 parametrima (ograničenje radi emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje, energija/vitalnost) nema statistički značajne korelacije s trajanjem bolesti. SF-36 je u negativnoj korelaciji sa biokemijskim upalnim parametrom hsCRP-om u varijablama: ograničenje radi tjelesnih poteškoća ($r = -0,408$; $P=0,001$), tjelesno funkcioniranje ($r = -0,367$; $P=0,004$), opće zdravlje ($r = -0,294$; $P=0,024$), bolovi ($r = -0,270$; $P=0,038$) i socijalno funkcioniranje ($r = -0,269$; $P=0,039$). S preostalim SF-36 varijablama (ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, mentalno zdravlje, energija/vitalnost) nema statistički značajne povezanosti. ITM i FC ne pokazuju korelaciju sa SF-36 varijablama. IBDQ rezultati ne pokazuju statistički značajnu korelaciju s kontroliranim antropometrijskim i biokemijskim parametrima.

Tablica 18. Korelacije SF-36 dimenzija i rezultata s odabranim parametrima u ispitivanoj populaciji (N=60)

IBDQ i SF-36 varijable	**ITM (kg/m^2)***	**hsCRP (mg/L)†**	**FC (µg/g)†**	**Trajanje bolesti (god)†**
Fizičko funkcioniranje	-0,018 (0,893)	-0,367 (0,004)	-0,031 (0,816)	-0,343 (0,007)
Ograničenja zbog fizičkih poteškoća	0,184 (0,158)	-0,408 (0,001)	-0,100 (0,449)	-0,409 (0,001)
Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća	0,076 (0,562)	-0,225 (0,087)	-0,010 (0,940)	-0,095 (0,471)
Socijalno funkcioniranje	0,060 (0,647)	-0,269 (0,039)	0,011 (0,931)	-0,278 (0,031)
Mentalno zdravlje	0,042 (0,751)	0,015 (0,911)	0,124 (0,345)	-0,044 (0,738)
Energija / vitalnost	0,052 (0,691)	-0,161 (0,222)	-0,053 (0,687)	-0,137 (0,298)
Bolovi	0,149 (0,253)	-0,270 (0,038)	0,121 (0,356)	-0,435(<0,001)
Opće zdravlje	0,031 (0,817)	-0,294 (0,024)	0,103 (0,434)	-0,380 (0,003)
IBDQ rezultat	0,091 (0,488)	-0,049 (0,710)	-0,165 (0,208)	-0,183 (0,161)

IBDQ - upitnik za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnom bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionairre*); **ITM -** indeks tjelesne mase; **hsCRP -** visoko osjetljivi C-reaktivni protein; **FC -** fekalni kalprotektin

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

***** Pearsonov korelacijski koeficijent – r(P)

† Spearmanov korelacijski koeficijent – r(P)

5. RASPRAVA

Naša studija pokazala je da bolesnici s IBD-om imaju značajno lošije neurokognitivne i psihomotorne funkcije u usporedbi s kontrolama u svim mjerenim domenama, uključujući perceptivne sposobnosti, konvergentno razmišljanje i sofisticirano operativno razmišljanje. Opservirana razlika u navedenim funkcijama postojala je neovisno o dobi, trajanju edukacije i ITM-u. U dosegu našeg znanja, ovo je prva studija koja je koristila seriju CRD testova za kognitivnu i pshiomotornu evaluaciju bolesnika s IBD-om. Osim oštećenja neurokognitivnih i psihomotornih funkcija, u okviru našeg istraživanja utvrdili smo da bolesnici s IBD-om imaju značajno lošiju kvalitetu života u većini opserviranih kategorija, a bez značajne razlike u kvaliteti života između bolesnika s CD-om i UC-om. Pojedine kategorije kvalitete života negativno su korelirale s trajanjem bolesti te hs-CRP-om, dok ITM i FC nisu korelirali s kvalitetom života u našoj studiji (95).

Iako je nekoliko studija evaluiralo kognitivne funkcije u navedenim skupinama bolesnika, naša studija značajno doprinosi fundusu znanja o ovom problemu zbog važne metodološke snage serije CRD testova. Do danas, jedino su Berrill i sur. proveli sličnu, potpuno kompjuterski temeljenu studiju na cijeloj populaciji bolesnika s IBD-om. Unatoč tomu, autori nisu uspostavili neovisnu značajnu razliku u kognitivnim i psihomotornim parametrima između skupine bolesnika i zdravih ispitanika. Do danas nije sa sigurnošću utvrđeno dovodi li IBD sam po sebi do kognitivnih i psihomotornih poremećaja. Kognitivna funkcija bila je fokus brojnih studija u različitim populacijama bolesnika kao važan klinički ishod povezan sa svim područjima života (93-99). Ipak, postoji značajan manjak validiranih studija u bolesnika s IBD-om. Uz to, kognitivna heterogenost otežava mjerenja i validaciju rezultata. Posljedično, postoji raznolika paleta testova razvijenih za procjenu kognitivnih funkcija u ljudi (88,95,100).

U našoj studiji u tu smo svrhu koristili seriju CRD testova. Mnoštvo studija pokazalo je da spomenuta serija testova nudi validirani, pouzdani, objektivni i reproducibilni način procjene kognitivnih i psihomotornih karakteristika pojednica (91-94,98). Neovisnost o jeziku,

versatilnost i integriranost testnog generatora minimiziraju psihometričnu pogrešku CRD testova, omogućujući višekratna ponovljena testiranja u širokom dijapazonu dobnih i etničkih kategorija (91). Uz to, najvažnija karakteristika CRD testova je visoka osjetljivost koja omogućava detekciju minimalnih promjena u kognitivnim i psihomotornim vještinama.

U nekoliko studija temeljenih na upitniku autori su pokušali procijeniti kognitivnu funkciju u bolesnika s IBD-om. Attree i sur. proveli su studiju na grupi bolesnika s IBD-om sa zanimljivim rezultatima koji su uputili na specifični deficit verbalnog kvocijenta inteligencije u opserviranoj grupi (101). Nadalje, isti autori pronašli su, a Dancey i sur. poslije potvrdili, deficite u okviru kognitivne vještine prepoznavanja objekta s paradoksalnom superiornošću u vidu prostorne rekognicije među IBD bolesnicima (101). Iako nisu uspjeli demonstrirati poremećaj vizualno-prostorne memorije među bolesnicima s CD-om, Kennedy i sur. pronašli su kognitivni deficit u Stroopovom testu koji djelomično evaluira funkciju prepoznavanja objekata (87,100). Studija na adolescentnima s IBD-om pokazala je granično značajne male verbalne deficite u odnosu na bolesnike iste dobi s juvenilnim idiopatskim artritisom. Ipak, autori nisu pronašli globalni kognitivni deficit u adolescentnih bolesnika s IBD-om (102). Analogno, Wells i sur. nisu pronašli nikakav značajan kognitivni deficit u uzorku bolesnika s IBD-om, koristeći isti Wechsler Adult Intelligence skalu kao i netom spomenute studije (103).

Golan i sur. te Langenberg i sur. ispitivali su kognitivne i psihomotorne funkcije koristeći slične kompjuterizirane testove na uzorku bolesnika s CD-om. Studija Golana i sur. pokazala je značajan pad verbalne funkcije i brzine procesuiranja podataka u odnosu na zdrave subjekte, dok su Langenberg i sur. pokazali da bolesnici s CD-om imaju diskretne kognitivne poremećaje koje se očituju produljenjim vremenom do odgovora u mentalnom procesuiranju i u donošenju odluka, ali bez povećanja stope pogrešaka (81, 82). Naši rezultati su u skladu sa spomenutim studijama, budući da je naša studija uputila na kompenzatorno produljeno vrijeme

do odgovora i vrijeme obrade podataka, a uz očuvanu globalnu učinkovitost i preciznost u jednostavnim kognitivnim zadatcima.

Konačno, studija Berrilla i sur. temeljena na računalu nije pronašla statistički značajnu razliku u kognitivnim performansama između bolesnika s IBD-om i kontrolama. Važno je naglasiti da autori, za razliku od nas nisu mjerili sofisticirano operativno mišljenje i kompleksnu psihomotornu koordinaciju (95).

Osim spomenutog, naša studija pokazala je da bolesnici s IBD-om imaju značajno duži T_{TTS} u svim mjerenim kognitivnim dimenzijama u usporedbi sa zdravim kontrolama. U vidu mentalnih kronometrijskih principa, ovi rezultati upućuju na bazičnu inferiornost bolesnika s IBD-om u neurokognitivnim i psihomotronim performansama. Preciznije govoreći, istraživanje upućuje na sporiju brzinu mentalnog procesuiranja, smanjenu mentalnu izdržljivost i produljeno vrijeme analize podataka u domenama perceptivnih sposobnosti, konvergentnog razmišljanja, donošenja odluka i kompleksnog operativnog razmišljanja. Langenberg i sur. su na uzorku bolesnika s CD-om demonstrirali konzistentne nalaze u vidu produljenog vremena do odgovora u domeni perceptivih sposobnosti i donošenja odluka (82). Konačno, bolesnici s IBD-om pokazali su smanjen kognitivni potencijal i mentalni kapacitet u domeni percepcije i sofisticiranog operativnog razmišljanja u usporedbi s kontrolnom grupom.

Različita kompleksnost CRD testova može omogućiti uvid u razinu kognitivnog poremećaja. Sukladno tomu, naše istraživanje pokazalo je da su jednostavne forme kognitivnih testova (CRD-311 i CRD-11) uputile na stabilne performanse (TB) i jednaku preciznost (NER) u obje analizirane grupe. Glavna odstupanja u spomenutim testovima među bolesnicima s IBD-om pronašli smo u domenama brzine mentalnog procesuiranja, mentalne izdržljivosti i analize podataka (TTTS; TMIN). Ipak, najkompleksniji test CRD-411, koji zahtijeva operativno razmišljanje i usklađenu oko-ruka-noga koordinaciju, otkrio je da bolesnici s IBD-om imaju

značajna dodatna oštećenja u domenama točnosti odgovora, učinkovitosti, pozornosti, budnosti (NER), mentalne stabilnosti i mentalne fluktuacije (TB).

Nadalje, analizom jednostavnih CRD testova utvrdili smo da bolesnici s IBD-om imaju jednaku stopu pogreške s produljenim vremenom reakcije u usporedbi s kontrolnom skupinom. S druge strane, rezultati najkompleksnijeg CRD testa otkrili su povećanje stope pogreške, kognitivnu nestabilnost i produljeno vrijeme reakcije u skupini bolesnika. Ti nalazi upućuju na kompenzaciju u jednostavnim kognitivnim testovima na račun produljenog mentalnog procesuiranja, rješavanja problema i donošenja odluka (T_{TTS}). Stoga, govoreći o preciznosti i stopi pogreške (NER), opravdano je reći da su bolesnici s IBD-om skloni latentnom kognitivnom poremećaju u jednostavnim kognitivnim funkcijama i manifestnom kognitivnom poremećaju u kompleksnim kognitivnim funkcijama. Zbirno, istaknuti ishodi mogli bi upućivati na to da su kompleksne kognitivne funkcije pogođenije osnovnom bolešću. Nalaze slične našima objavili su van Langenberg i sur. koji su utvrdili produljena globalna kognitivna vremena reakcije, ali uz nepromijenjenu stopu pogreške, upućujući na diskretni kognitivni deficit u bolesnika s CD-om (82).

Naše istraživanje otkrilo je statistički značajnu razliku u vremenu reakcije u različitim fazama testa između skupine bolesnika s IBD-om i kontrola. Ti nalazi mogli bi upućivati na fragilnu kognitivnu stabilnost, raniji kognitivni zamor i podložnost mentalnom iscrpljenju među bolesnicima s IBD-om. Ipak, potrebne su veće, kvalitetno dizajnirane studije za potvrditi ove zaključke.

Konačno, rezultati naše studije upućuju na to da IBD *per se* smanjuje kognitivnu i psihomotornu funkciju neovisno o procesu starenja, razini edukacije i ITM-u. Mehanizam spomenutih disfunkcija među bolesnicima s IBD-om koji smo pokazali ovom studijom bismo mogli objasniti intrinzičnim patofiziološkim procesima koji se događaju u okviru IBD-a, ali za utvrđivanje uzročno-posljedičnih veza potrebne su veće prospektivne studije. Patofiziološku

podlogu kognitivnog deficita u bolesnika s IBD-om istražili su Petruo i sur. (104) Navedeni autori su demonstrirali selektivne funkcionalne alteracije na razini selekcije odgovora u fronto-strijatalnom putu. Kako je spomenuta regija vrlo važna za kognitivnu fleksibilnost, u bolesnika s IBD-om dolazi do deficita u prijelazu sa zadatka na zadatak. Ipak, navedena neuropshiološka analiza nije utvrdila funkcionalni deficit u moždanim regijama zaduženim za radnu memoriju, proces selekcije pozornosti i perceptualne kategorizacije (104). Naši rezultati, s izuzetkom memorije nisu u skladu s navedenim opservacijama budući da rezultati CRD testova u okviru našeg istraživanja upućuju na disfunkciju u tim kognitivnim komponentama.

Osim funkcionalnih neuropsiholoških deficita, mali broj studija dokazao je prisutnost patoloških morfoloških promjena živčanog sustava u bolesnika s IBD-om. Hollerbach i sur. procijenili su neuropsihološku funkciju i morfološke promjene u bolesnika s IBD-om koristeći magnetsku rezonancu i evocirane potencijale. Studija je pokazala produljenu latenciju p300 vala i fokalne lezije bijele tvari što upućuje na disfunkciju kratkoročne memorije i smetnje osjetne percepcije. Spomenute funkcionalne promjene bile su većinski locirane u kortikalnim postcentralnim regijama što odgovara somatosenzornom korteksu, važnom za obradu osjetnih informacija, vodeći stoga k deficitu percepcije (105). Morfološke i patofiziološke promjene su čini se isprepletene i povezane, moguće putem defektne neurogeneze i smanjene neuroplastičnosti bolesnika s IBD-om.

Još uvijek ne možemo sa sigurnošću utvrditi igra li aktivnost bolesti ulogu u kognitivnoj disfunkciji. Rezultati naše studije nisu otkrili nikakvu značajnu korelaciju između parametara CRD testova i indekasa aktivnosti bolesti u nijednoj testiranoj domeni. Uz to, nismo utvrdili ni značajnu korelaciju između razina FC-a i kognitivne funkcije. Nekoliko studija imalo je rezultate u skladu s našom (82,95,103). Ipak, Langenberg i sur. sutvrdili su zanimljivu neovisnu korelaciju između FC-a i boljih kognitivnih vremena reakcije u domeni mentalnog procesuiranja (82), dok su Golan i sur. utvrdili značajnu korelaciju lošije globalne kognitivne

funkcije i CDAI-a (81). Zbog oponirajućih rezultata, potrebne su daljenje studije kako bi se mogli proizvesti valjani zaključci.

Iako se pokazalo da sistemski upalni parametri ne daju potpuni i pouzdani uvid u stupanj crijevne upalne aktivnosti, epidemiološke studije upućuju na to da sistemska upala može rezultirati narušavanjem kognitivne funkcije (107,108). Unatoč tomu, mi nismo pronašli korelaciju između razina hs-CRP-a i CRD varijabli. Uz to, slična studija nije uspjela utvrditi značajnu korelaciju između CRP-a i globalne kognicije (81), za razliku od studije Langenberga i sur. koji su pronašli neovisnu pozitivnu korelaciju hs-CRP-a i mentalnog procesuiranja i vremena donošenja odluka (82).

Koncentracije Hb-a nisu bile povezane s CRD parametrima u okviru naše studije, ali i studije Wellsa i sur. Također, autori u navedenoj studiji nisu uočili poboljšanje kognitivne funkcije uslijed liječenja anemija u bolesnika s IBD-om (103). S druge strane, Golan i sur. pronašli su signifikantnu korelaciju između razina Hb-a i boljih kognitivnih performansi (81), a druga studija pokazala je neovisnu korelaciju između Hb-a i sporije brzine mentalnog procesuiranja (82). Zbirno nema jasnih dokaza da Hb utječe na kognitivnu funkciju.

Brojna istraživanja utvrdila su da sa starenjem propadaju kognitivna i psihomotorna funkcija (108). Naši rezultati u skladu su s tim opservacijama, budući da smo pokazali signifikantnu korelaciju između dobi i većine CRD parametara. Neke studije nisu uspjele pokazati isto (82), a ističu se studije Attreea i sur. te Danceyja i sur. koji su ustvrdili da je kognitivni verbalni deficit u IBD-u neovisan o godinama (88,100). Važno je naglasiti da u našu studiju nisu bili uključeni gerijatrijski bolesnici stoga spomenute zaključke ne možemo sa sigurnošću primijeniti na tu populaciju (82,88,100). Unatoč tomu, s obzirom na to da nije bilo razlike u dobi i spolu između opserviranih skupina u našoj studiji, možemo tvrditi da su naše grupe bile adekvatno normirane za dob i spol. Za kraj, valja istaknuti da je dob uključena kao kovarijanta u ANCOVA modelu u našoj studiji.

Premda nije sa sigurnošću utvrđeno postoji li diskrepanca u kognitivnim performansama između bolesnika s CD-om i bolesnika s UC-om, dostupna literatura, a i naša studija također, upućuju da ista ne postoji (88,95).

Svi navedeni rezultati naglašavaju važnost s IBD-om povezanog kognitivnog opterećenja na dnevne izvršne funkcije poput radnih sposobnosti, posebice u poljima koja zahtijevaju stabilnu uspješnost izvođenja, snažnu koncentraciju i repetitivne operacije. Važno je naglasiti da, ovisno o kompleksnosti, različiti CRD testovi simuliraju uobičajene dnevne funkcije – kupovina, poslovni zadatci, vožnja,… (93). Budući da čak i diskretni poremećaji u vremenu reakcije povećavaju rizik od prometnih nezgoda i ozljeda na radu, ovi rezultati u bolesnika s IBD-om imaju važne kliničke implikacije. Iako je potrebno još mnoštvo studija za potvrditi navedene rezultate, samosvjesnost bolesnika bi mogla putem prekvalifikacije i izbjegavanja duljih automobilskih vožnji smanjiti rizik od ozljeda u ovoj populaciji. Dodatno, prevencija i pravovremeno liječenje bi teoretski moglo preduhitriti razvoj kognitivnih deficita u ovih bolesnika. Konačno, kognitivna disfunkcija može dovesti do smanjenog pridržavanja režimima liječenja i discipline u vidu dijetetskih mjera, što bi moglo bolesnike uvesti u svojevrsni *circulus vitiosus* IBD-a i kognitivne disfunkcije.

S obzirom na to da je ovo prva studija koja koristi CRD kao instrument za kognitivnu procjenu u populaciji bolesnika s IBD-om, teško je vršiti usporedbu rezultata s drugim studijama. Unatoč tomu, kategorizacija rezultata u različite kognitivne domene olakšava interpretaciju i komparaciju istih. Naše istraživanje naglašava važnost pronalaska objektivnog, neinvazivnog, standardiziranog neuropsihološkog testa za populaciju s IBD-om (95). Uzimajući u obzir kvalitetu CRD testova, smatramo da bi hipotetski test ili baterija testova trebala biti bazirana upravo na njima (91-94,98). U okviru ove studije pokazali smo da bolesnici pokazuju najveći kognitivni deficit u dobi od 18 - 35 godina i u dobi od 45 - 55 godina, ali s

obzirom na veličinu pojedinih skupina, teško je na temelju samo ove opservacije uspostavljati zaključke koji su relevantni na razini populacije.

Koristeći široko primjenjivi opći zdravstveni upitnik SF-36, utvrdili smo značajno lošiju kvalitetu života kod bolesnika s IBD-om u svim mjerenim kategorijama ovog testa osim fizičkog funkcioniranja. Ovi rezultati u skladu su s dostupnom literaturom. U velikoj studiji Bernkleva i sur., autori su pokazali da bolesnici s UC-om imaju lošiji rezultat od normiranih kontrola u 6 od 8 ispitivanih kategorija, a bolesnici s CD-om u čak 7 od 8 kategorija SF-35 upitinika o kvaliteti života (109). Kategorija u kojoj nije bilo razlike ni u jednoj od skupina također se odnosi na fizičko funkcioniranje kao i u našoj studiji, a bolesnici s CD-om su još imali i značajno lošije rezultate u vidu mentalnog zdravlja. Važna opservacija Bernkleva i sur. je ograničenja SF-36 upitinika u detekciji pogoršanja ili poboljšanja stanja. Za razliku od nas, Bernklev i sur., ali i Hjortswang i sur., utvrdili su da kvaliteta života ovisi o težini bolesti (110). Stvarno stanje u populaciji vjerojatno odgovara njihovoj studiji, budući da naša studija nije imala uključene bolesnike s teškim oblikom IBD-a. Osim toga, važan nalaz Hjortswanga i sur. je da bolesnici u remisiji imaju rezultate upitnika slične zdravoj referentnoj populaciji, dok se bolesnici u relapsu očituju značajnim pogoršanjem rezultata, posebice u dimenzijama generalnog zdravlja i socijalnog funkcioniranja (110). Za kraj, velika studija u 7 zemalja Huppertz-Haussa i sur. imala je oprečne rezultate (111). Naime u kohorti bolesnika s IBD-om 10 godina nakon postavljanja dijagnoze, prosječna kvaliteta života vezana uz zdravlje nije bila značajno lošija u odnosu na zdravu referentnu populaciju. Ipak, kvaliteta života bila je manja u određenim podskupinama bolesnika.

U našoj studiji, većina SF-36 parametara bila je u negativnoj korelaciji s trajanjem IBD-a. Varijable koje su korelirale s trajanjem bolesti bili su bolovi, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, opće zdravlje, tjelesno funkcioniranje i socijalno funkcioniranje. Ovi rezultati su u srazu s dostupnom literaturom. Naime, niti Kim i sur. niti Zahn i sur. nisu uspjeli utvrditi

statistički značajnu korelaciju kvalitete života bolesnika s IBD-om i trajanja bolesti (112,113). Uz to, rezultati SF-36 bili su u negativnoj korelaciji s biokemijskim upalnim parametrom, hs-CRP-om, u varijablama ograničenja radi tjelesnih poteškoća, tjelesnog funkcioniranja, općeg zdravlja, bolova i socijalnog funkcioniranja. Budući da hs-CRP korelira s endoskopskom aktivnošću bolesti, moglo bi se diskutirati je li opservirana korelacija s parametrima rezultat pogoršanja bolesti, unatoč činjenici da nismo pronašli razliku u rezultatima SF-36 između bolesnika s remisijom/blažim oblikom IBD-a u odnosu na bolesnike s umjerenom/teškom bolesti (114).

Među bolesnicima s CD-om i UC-om u našoj studiji, jedina razlika u rezultatima SF-36 upitnika odnosila se na ograničenja zbog fizičkih poteškoća koja su bila veća u skupini bolesnika koji boluju od UC-a, što je u srazu s rezultatima Bernkleva i sur. koji su pokazali da bolesnici s UC-om imaju lošije rezultate od bolesnika s CD-om u kategoriji bolova i socijalnog funkcioniranja (109). Osim SF-36, u usporedbi kvalitete života između bolesnika s CD-om i UC-om koristili smo i IBDQ-32, specifični upitnik s 32 pitanja usmjerena na upalne bolesti crijeva (115). Rezultati upitnika upućuju na to da nema razlike među skupinama ovih bolesnika. Uz to, rezultati upitnika nisu pokazali korelaciju s trajanjem bolesti, razinama hs-CRP-a, ITM-om ni FC-om. Ovi rezultati odgovaraju rezultatima drugih studija koje također nisu uspjele pronaći razliku u rezultatima ovog, ali ni drugih upitnika kvalitete života između UC-a i CD-a (116-118).

Naša studija ima nekoliko limitacija koje valja istaknuti. Prvo, budući da se radi o presječnoj studiji, ne možemo izvoditi kauzalne zaključke ili pratiti longitudinalne kognitivne alteracije. Drugo, u istraživanje su bili uključeni samo bolesnici s blagom ili umjerenom aktivnošću IBD-a pa ne možemo sa sigurnošću ekstrapolirati nalaze na cijelu IBD populaciju. Treće, CRD testovi nisu specifično dizajnirani za IBD populaciju, već su generički instrumenti za procjenu kognitivne i psihomotorne funkcije. Uz to, normativni podatci za CRD testove nisu

dostupni, stoga nismo bili u mogućnosti validirati nalaze kontrolne grupe. Četvrto, u okviru naše studije nisu ispitivana verbalna adjunkcija i pamćenje zbog čega nismo mogli vršiti usporedbu s drugim studijama u navedenim kognitivnim funkcijama. Peto, mogućnost stvarne procjene glavnih ishoda istraživanja bi mogao biti smanjen zbog isključenja dijela ispitanika s određenim stanjima relevantnima za glavne ishode (depresija, anksioznost, umor, poremećaji raspoloženja, kognitivni i psihomotorni poremećaji, poremećaji spavanja, konzumacije alkohola i opijata). Konačno, ne možemo isključiti utjecaj anksioznosti, depresije i umora na kognitivne performanse mjerene u našoj studiji, premda nitko od bolesnika nije imao prethodno dijagnosticiran bilo koji od ovih poremećaja i svi sudionici istraživanja negirali su prisutnost navedenih psihičkih poremećaja.

Da sažmemo, naša studija pokazala je značajne deficite u neurokognitivnoj i psihomotornoj funkciji u bolesnika s IBD-om, posebice u vidu brzine mentalnog procesuiranja i mentalne izdržljivosti u domenama perceptivnih sposobnosti, konvergentnog razmišljanja i sofisticiranog operativnog razmišljanja. Iako su dobiveni rezultati neovisni o dobi, trajanju edukacije i ITM-u, daljnja istraživanja potrebna su kako bismo razjasnili značaj ovih nalaza. Osim toga, u skladu s ostatkom literature naša studija upućuje na značajno narušenu kvalitetu života bolesnika s IBD-om.

6. ZAKLJUČCI

1. Neurokognitivne i psihomotorne sposobnosti bolesnika s IBD-om smanjene su u odnosu na kontrolnu skupinu neovisno o dobi, trajanju edukacije i ITM-u.
2. Ne postoji značajna razlika u neurokognitivnim i psihomotornim sposobnostima između bolesnika s UC-om i CD-om osim u najkraćem vremenu potrebnom za rješavanje testa T_{MIN} za CRD-311 koji je dulji kod UC bolesnika.
3. Neurokognitivne i psihomotorne sposobnosti opadaju s trajanjem bolesti.
4. Nema značajnog utjecaja vrijednosti bioloških markera upale (hemoglobina, CRP-a i FC-a) na ishode CRD testova u IBD bolesnika.
5. Kvaliteta života vezana za zdravlje bolesnika s IBD-om lošija je u odnosu na kontrolnu skupinu.
6. Ne postoji značajna razlika u kvaliteti života vezane za zdravlje između bolesnika s UC-om i CD-om.

7. SAŽETAK

Svrha istraživanja: Patogeneza upalne bolesti crijeva (IBD) obuhvaća paletu patofizioloških procesa s implikacijama na sve organske sustave. Iako studije upućuju na dvosmjernu vezu između patogeneze IBD-a i poremećene funkcije središnjeg živčanog sustava, ne postoji još dovoljno dokaza da bi se utvrdilo jesu li opisani neurološki deficiti posljedica samog IBD-a ili su rezultat smanjene kvalitete života, malnutricije, kronične uporabe lijekova ili nečeg drugog Stoga, cilj ovog istraživanja bio je utvrditi neurokognitivne i motoričke sposobnosti te kvalitetu života u bolesnika s IBD-om.

Ispitanici i metode: U ovoj presječnoj studiji, koristeći seriju Complex Reactinometer Drenovac (CRD) testova na uzorku od 60 bolesnika s IBD-om i 60 zdravih kontrola, evaluirali smo sljedeće kognitivne domene: konvergentno razmišljanje (CRD-11), perceptivne sposobnosti (CRD-311) i sofisticirano operativno razmišljanje (CRD-411). Najvažniji analizirani parametri bili su ukupno vrijeme rješavanja testa (T_{TTS}), maksimalni kognitivni potencijal (T_{MIN}), točnost i učinkovitost mentalnih procesa (N_{ER}). Kvalitetu života uspoređivali smo koristeći SF-36 upitinik (razlika IBD-a i kontrola) te IBDQ-32 upitinik (razlika između ulceroznog kolitisa (UC) i Crohnove bolesti (CD)).

Rezultati: Rezultati upućuju na značajno dulji T_{TTS} i T_{MIN} u skupini bolesnika s IBD-om ($P < 0.05$), a bez razlike između kontrola i bolesnika s IBD-om u kontekstu N_{ER}-a. Navedeni rezultati normirani su na dob, indeks tjelesne mase i trajanje edukacije. U svim dimenzijama kvalitete života između bolesnika s IBD-om imali su značajno lošije rezultate od kontrola osim u dimenziji fizičkog funkcioniranja ($P=0.064$), dok između bolesnika s CD-om i UC-om nije bio razlike u kvaliteti života ($P=0.089$). Pojedine kategorije kvalitete života negativno su korelirale s trajanjem bolesti i hs-CRP-om, dok indeks tjelesne mase i fekalni kalprotektin nisu korelirali s kvalitetom života.

Zaključci: Zaključno, provedena studija pokazala je značajne deficite u neurokognitivnoj i psihomotornoj funkciji u bolesnika s IBD-om. Iako su dobiveni rezultati neovisni o dobi, trajanju edukacije i ITM-u, daljnja istraživanja potrebna su kako bismo razjasnili značaj ovih nalaza. Osim toga, u skladu s ostatkom literature naša studija upućuje na značajno narušenu kvalitetu života bolenika s IBD-om.

8. SUMMARY

Doctoral thesis title: Assessment of neurocognitive and motor performance and quality of life in patients with mild to moderate inflammatory bowel disease

Objectives: Pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) includes a myriad of processes implicated in virtually all organ systems. Although previous studies have proposed that patients with IBD exhibit harmful neuropsychological repercussions, the exact pathophysiological mechanisms that would delineate bidirectional relation bewtween IBD and central nervous system are yet to be determined. Namely, it still remains elusive whether the observed neuropsychological deficits are a consequence of IBD itself or as a result of reduced quality of life, Therefore, we aimed to compare the neurocognitive and psychomotor function and quality of live between patients with IBD and healthy controls.

Materials and methods: In this cross-sectional study, 60 IBD patients and 60 age/sex-matched controls were included. Computer-based instrument Complex Reactinometer Drenovac (CRD) was used for assessment of cognitive domains: convergent thinking (CRD-11), perceptive abilities (CRD-311) and sophisticated operative thinking (CRD-411). The most important analyzed parameters were total test solving time (T_{TTS}); minimal time of particular test solving (T_{MIN}) and total number of wrong reactions (N_{ER}). Quality of life (QoL) was assessed using SF-36 (IBD vs. Controls) and IBDQ-32 (ulcerative collitis (UC) vs. Crohn's disease (CD)).

Results: Performance in all three cognitive tests showed statistically significantly longer T_{TTS} and T_{MIN} in IBD patients ($P < 0.05$), while there was no significant difference in N_{ER}. The aforementioned findings were adjusted for body mass index, age and duration of education. Apart from physical functioning (P=0.064), patients with IBD had poorer results in all other dimensions of SF-36. There was no difference in QoL between patients with UC and CD

(P=0.089). Several categories of QoL negatively correlated with disease duration and hs-CRP, whereas there was no correlation with body mass index and fecal calprotectin.

Conclusions: In conclusion, our study has shown impaired neurocognitive and psychomotor function in IBD patients compared to controls, especially in mental processing speed and mental endurance of perceptive abilities, convergent thinking and complex operative thinking. Aside from that, we established that QoL is impaired in patients with IBD.

9. LITERATURA

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2002;347:417-29.
2. Mohammed F. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2002;347:1982-4.
3. Schmidt C, Stallmach A. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2005;51:127-45.
4. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007;448:427-34.
5. Goyette P, Labbe C, Trinh TT, Xavier RJ, Rioux JD. Molecular pathogenesis of inflammatory bowel disease: genotipes, phenotipes and personalized medicine. Ann Med. 2007;39:177-99.
6. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. J Immunol Res. 2019;2019:7247238.
7. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A: Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;140:1785-94.
8. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1553-9.
9. Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thomson AB. Inflamatory bowel disease in northern Alberta. J Clin Gasroenterol. 1988;10:505-15.
10. Zhang YZ, Li YY.Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20:91-9.
11. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:720-7.
12. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. 722 str.
13. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16. izdanje. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998. 843. str
14. Vucelić B. Gastroenterologija i hepatologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. 355 str.
15. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Gastrointestinal and Liver disease. 11. Izdanje. Amsterdam: Elsevier; 2019. 505 str.
16. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 8. Izdanje, Medinska naklada, Zagreb; 2018. 905 str.
17. Guyton AC, Hall E. Medicinska fiziologija. 13 izdanje. Medicinska naklada; 2017. 895 str.

18. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK i sur. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68:s1-s106.
19. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T i sur. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn'sDisease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14:4-22.
20. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar RD. Role of the normal gut microbiota.World J Gastroenterol. 2015;21:8787-803.
21. Frank DN, StAmand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characteritation of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseasea. Proc Natl Acad Sci. 2007;104:1378-5.
22. Zivkovic PM, Matetic A, Tadin Hadjina I, Rusic D, Vilovic M, Supe-Domic D i sur. Serum Catestatin Levels and Arterial Stiffness Parameters Are Increased in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 2020;9:628.
23. Brnić D, Martinovic D, Zivkovic PM, Tokic D, Tadin Hadjina I, Rusic D i sur. Serum adropin levels are reduced in patients with inflammatory bowel diseases. Sci Rep. 2020;10:9264.
24. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S i sur. The global, regional and national burden of IBD in 195 countries and territories 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:17-30.
25. Gikas A, Triantafillidis JK. The role of primary care physicians in early diagnosis and treatment of chronic gastrointestinal diseases. Int J Gen Med. 2014;7:159-73.
26. Parra RS, Chebil JMF, Amarante HMBS, Flores C, Parente JML, Ramos O i sur. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. World J Gastroenterol. 2019;25:5862-82.
27. Misra R, Limdi J, Cooney R, Sakuma S, Brookes M, Fogden E i sur. Ethnic differences in inflammatory bowel disease: Results from the United Kingdom inception cohort epidemiology study.World J Gastroenterol. 2019;25:6145-57.
28. Knowles SR., Graff LA., Wilding H., Hewitt C., Keefer L., Mikocka-Walus, A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses- Part I. Inflamm Bowel Dis. 2018;24: 742-51.
29. 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;10:239-54.

30. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comorbidities in inflammatory bowel disease:a call for action. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:643-54.
31. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with Inflammatory bowel disease:Increasing relevance in the era of biologics. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:864-72.
32. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SPL. Current best practice for disease activity assessment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:567-79.
33. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V i sur. ECCO-ESGAR Guideline for DiagnosticAssessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019;13:144-64.
34. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R i sur. Guidelines for the menagement of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011;60:571-607.
35. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G i sur. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182:E839-42.
36. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV i sur. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc. 2006;63:558-65.
37.Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful,magic, or unnecessary toys? Gut. 2006;55:426-31.
38. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005;2:580-6.
39. Brnic D, Martinovic D, Zivkovic PM, Tokic D, Vilovic M, Rusic D i sur. Inactive matrix Gla protein is elevated in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2020;26:4866-77.
40. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:675-81.
41. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T i sur. ECCO-ESGAR Guideline for DiagnosticAssessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. 2019;13:273-84.
42.Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from

other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 1999;34:55-67.
43. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. Scand J Gastroenterol. 2000;35:281-6.
44. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V i sur. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. Virchows Arch. 2014;464:511-27.
45. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S i sur. Use of intestinal ultrasound to monitor Crohn's disease activity. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:535-42.
46. Bruining DH, Loftus EV Jr, Ehman EC, Siddiki HA, Nguyen DL, Fidler JL i sur. Computed tomography enterography detects intestinal wall changes and effects of treatment in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:679-83.
47. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E i sur. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing inpatients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2014;146:374-82.
48. Tielbeek JA, Löwenberg M, Bipat S, Horsthuis K, Ponsioen CY, D'Haens GR i sur. Serial magnetic resonanceimaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:1943-50.
49. Stoppino LP, Della Valle N, Rizzi S, Cleopazzo E, Centola A, Iamele D i sur. Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor [anti-TNF] alpha therapy in Crohn's disease: correlation with SES-CD and clinical-biologicalmarkers. BMC Med Imaging. 2016;16:37.
50. Deepak P, Fletcher JG, Fidler JL, Barlow JM, Sheedy SP, Kolbe AB i sur. Radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's Disease. Am J Gastroenterol. 2016;111:997-1006.
51. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of noninvasive components of the Mayo score to assses clinical response in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:1660-6.
52. Thia KT, Loftus EV Jr, Pardi DS, Kane SV, Faubion WA, Tremaine WJ i sur. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:1256-64.

53. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF i sur. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. Gastroenterology. 2013;145:987-95.
54. Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G i sur. The modified Mayo endoscopic score (MMES): a new index for the assasment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. J Crohns Colitis. 2015;9:846-52.
55. Lee JK, Kim ES, Moon W. Chronological review of endoscopic indices in inflammatory bowel disease. Clin Endosc. 2019;52:129-36.
56. 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 Database Syst Rev. 2018;1:CD011450.
57. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG i sur. Defining disease severity in inflammatory bowel disease: current and future directions. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:348-54.
58. De Boer M, Grootenhuis M, Derkx B, Last B. Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005;11:400-6.
59. Bojic D, Bodger K, Travis S. Patient reported outcome measures (PROMs) in inflammatory bowel diseases: new data. J Crohns Colitis. 2017;11:5576-85.
60. Weisshof R, Jurdi K, Zmeter N, Rubin DT. Emerging therapies for inflammatory bowel disease. Adv Ther. 2018;35:1746-62.
61. Na SY, Moon W. Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease. Gut Liver. 2019;13:604-16.
62. Dulai PS, Sandborn WJ. Next generation therapeutics for inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep. 2016;18:51.
63. Yang SK. Personalizing IBD therapy: The Asian perspective. Dig Dis. 2016;34:165-74.
64. Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel targeted therapies for inflammatory bowel disease. Trends Pharmacol Sci. 2017;38:127-42.
65. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;140:1827-37.
66. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353:2462-76.

67. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S i sur. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011;60:780-7.
68. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142:257-65.
69. Brown SR, Fearnhead NS, Faiz OD, Abercrombie JF, Acheson AG, Arnott RG i sur. The association of coloproctology of Great Britain and Ireland consensus guidelines in surgery for inflammatory bowel disease. Colorectal Dis. 2018;20:3-117.
70. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T i sur. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA_2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn´s disease. Crohn´s disease cA_2 study.Group. N Engl J Med. 1997;337:1029-35.
71. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A i sur. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. J Crohns Colitis. 2010;4:355-66.
72. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y i sur. The London position statement of the world congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn´s and colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response? Am J Gastroenterol.2011;106:199-212.
73. Agostini A, Moretti M, Calabrese C, Rizzelo F, Gionchetti P i sur. Attachment and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2014;29:1291-6.
74. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function:The good,the bad and the beautiful. Immunol Res. 2014;58:193-210.
75. Carabotti M, Sciroccoa A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol. 2015;28:203-9.
76. Keefer L, Kiebles JL, Martinovich Z, Cohen E, Van Denburg A, Barrett TA. Behavioral interventions may prolong remission in patients with inflammatory bowel disease. Behav Res Ther. 2011;49:145-50.
77. Morley JE. Nutrition and the Brain. Clin Geriatr Med. 2010;26:89-98.
78. Valentini L, Schulzke JD .Mundane, yet challenging: the assessment of malnutrition in inflammatory bowel disease. Eur J Intern Med. 2011;22:13-5.
79. MorleyJE. Cognition and nutrition. Curr Opin Nutr Metab Care. 2014;17:1-4.
80. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:561-73.

81. Golan D, Gross B, Miller A, Klil-Drori S, Lavi I, Shiller M i sur.:Cognitive function of patients with Crohn's disease is associated with Intestinal disease activity. Inflamm.Bowel Dis. 2016;22:364-71.
82. Van Langenberg DR, Yelland GW, Robinson SR, Gibson PR. Cognitive impairment in Crohn's disease is associated with systemic inflammation, symptom burden and sleep disturbance. United European Gastroenterol J. 2017;5:579-87.
83. Penke L, Muñoz Maniega S, Murray C, Gow AJ, Hernández MC, Clayden JD i sur. A general factor of brain white matter integrity predicts information processing speed in healthy older people. J Neurosci. 2010;30:7569-74.
84. Madden DJ, Spaniol J, Costello MC, Bucur B, White LE, Cabeza R i sur. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. J Cogn Neurosci. 2009;21:289-302.
85. Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, Potter GG, Chen N, Song AW. Diffusion Tensor imaging of white matter integrity in cognitive aging. Biochim Biophys Acta. 2012;1822:386-400.
86. Geissler A, Andus T, Roth M, Kullmann F, Caesar I, Held P i sur. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. Lancet. 1995;345:897-8.
87. Kennedy PJ, Clarke G, O'Neill A, Groeger JA, Quigley EM, Shanahan F i sur. Cognitive performance in irritable bowel syndrome: evidence of a stress-related impairment in visuospatial memory. Psychol Med. 2014;44:1553-66.
88. Attree EA, Dancey CP, Keeling D, Wilson C. Cognitive function in people with chronic illness: inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. Appl Neuropsychol. 2003;10:96-104.
89. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Med. 2016;4:2050312116671725.
90. Jenkinson C, Wright L, Coulter A. Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. Qual Life Res. 1994;3:7-12.
91. Güçlü B, Ertaç S, Hortaçsu A, List JA. Mental attributes and temporal brain dynamics during bargaining: EEG source localization and neuroinformatic mapping. Soc Neurosci. 2012;7:159-77.
92. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Dodig-Ćurković K. Is there differences in cognitive and motor functioning between hemodialysis and peritoneal dialysis patients? Ren Fail. 2011;33:641-9.

93. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Galic T, Kalcina LL, Ivkovic N i sur. Effects of CPAP therapy on cognitive and psychomotor performances in patients with severe obstructive sleep apnea: a prospective 1-year study. Sleep Breath. 2019;23:41-8.
94. Karanovic N, Carev M, Kardum G, Pecotic R, Valic M, Karanovic S i sur. The impact of a single 24 h working day on cognitive and psychomotor performance in staff anaesthesiologists. Eur J Anaesthesiol. 2009;26:825-32.
95. Berrill JW, Gallacher J, Hood K, Green JT, Matthews SB, Campbell AK i sur. An observational study of cognitive function in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Neurogastroenterol Motil. 2013;25:918-e704.
96. Henao MP, Bewtra M, Osterman MT, Aberra FN, Scott FI, Lichtenstein GR i sur. Measurement of Inflammatory Bowel Disease Symptoms: Reliability of an Abbreviated Approach to Data Collection. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:2262-71.
97. Young AH. The effects of HPA axis function on cognition and its implications for the pathophysiology of bipolar disorder. Harv Rev Psychiatry. 2014;22:331-3.
98. Galic T, Bozic J, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, Dogas Z. Improvement of Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Treated with Mandibular Advancement Device: A Prospective 1-Year Study. J Clin Sleep Med. 2016;12:177-86.
99. Gareau MG. Cognitive Function and the Microbiome. Int Rev Neurobiol. 2016;131:227-46.
100. Dancey CP, Attree EA, Stuart G, Wilson C, Sonnet A. Words fail me: the verbal IQ deficit in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:852-7.
101. Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:1564-72.
102. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Aronen ET, Marttunen M, Kolho KL. Cognitive functioning and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2013;19:1611-7.
103. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:123-30.

104. Petruo VA, Zeißig S, Schmelz R, Hampe J, Beste C. Specific neurophysiological mechanisms underlie cognitive inflexibility in inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2017;7:13943.
105. Banovic I, Gilibert D, Cosnes J. Crohn's disease and fatigue: Constancy and co-variations of activity of the disease, depression, anxiety and subjective quality of life. Psychol Health Med. 2010;15:394-405.
106. 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;110:802-19.
107. Windham BG, Simpson BN, Lirette S, Bridges J, Bielak L, Peyser PA i sur. Associations between inflammation and cognitive function in African Americans and European Americans. J Am Geriatr Soc. 2014;62:2303-10.
108. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. Semin Hear. 2015;36:111-21.
109. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Henriksen M, Vatn M, Moum B. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. Inflamm Bowel Dis. 2005;11:909-18.
110. Hjortswang H, Järnerot G, Curman B, Sandberg-Gertzén H, Tysk C, Blomberg B i sur. The influence of demographic and disease-related factors on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:1011-20.
111. Huppertz-Hauss G, Høivik ML, Langholz E, Odes S, Småstuen M, Stockbrugger R i sur. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease in a European-wide population-based cohort 10 years after diagnosis. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:337-44.
112. Kim WH, Cho YS, Yoo HM, Park IS, Park EC, Lim JG. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behçet's disease. Int J Colorectal Dis. 1999;14:52-7.
113. Zahn A, Hinz U, Karner M, Ehehalt R, Stremmel W. Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:1058-67.
114. Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M i sur. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. Front Med (Lausanne). 2020;7:123.

115. Chen XL, Zhong LH, Wen Y, Liu TW, Li XY, Hou ZK i sur. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. Health Qual Life Outcomes. 2017;15:177.
116. Van Andel EM, Koopmann BDM, Crouwel F, Noomen CG, de Boer NKH, van Asseldonk DP i sur. Systematic Review of Development and Content Validity of Patient-reported Outcome Measures in Inflammatory Bowel Disease: Do We Measure What We Measure? J Crohns Colitis. 2020;14:1299-315.
117. Christiansen LK, Lo B, Bendtsen F, Vind I, Vester-Andersen MK, Burisch J. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease in a Danish population-based inception cohort. United European Gastroenterol J. 2019;7:942-54.
118. Ruan J, Chen Y, Zhou Y. Development and Validation of a Questionnaire to Assess the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Mainland China. Inflamm Bowel Dis. 2017;23:431-9.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Ivana Tadin Hadjina

Datum rođenja: 19. travnja 1966.

Adresa stanovanja: Doverska 35, 21000 Split

Kontakt: + 385 98 9430749

E mail: ihtadina@gmail.com

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

1986. – 1991. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, studij Medicina
studeni 1992. položen stručni ispit
2000. – 2004. specijalizacija iz Interne medicine
2004. položen specijalistički ispit iz Interne medicine
2008– 2010. subspecijalizacija iz gastroenterologije u KBC-u Split
2008. – 2009. edukacija iz GI endoskopije KBC Split
2008. – 2009. edukacija iz gastroenterološkog ultrazvuka KBC Split
2009. edukacija iz doppler ultrazvuka KBC Zagreb
2010. edukacija iz endoskopskog ultrazvuka KBC Zagreb
2010. položen subspecijalistički ispit iz gastroenterologije
2010. – 2012. pohađanje poslijediplomskog doktorskog studija Biologija novotvorina na MF Split
2012. edukacija iz kliničkog praćenja IBD bolesnika Klinička bolnica Leuven, Belgija

RADNO ISKUSTVO

rujan 1991. – kolovoz 1992 . pripravnički staž pri DZ-a Split i KBC-u Split
1992. – 1998. rad u ambulantama opće medicine DZ-a Split i DZ-a Vinkovci
1998. – 1999. rad u OB-i Vukovar na internom odjelu kao liječnik opće prakse
2000. – 2004. rad na internom odjelu OB-e Vukovar kao specijalizant interne medicine
2004. – 2006. rad na internom odjelu OB-e Vukovar kao specijalist internist
2006. – 2010. rad na odjelu gastroenterologije Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split kao specijalist internist
2010. – danas radi kao subspecijalist gastroenterolog Zavoda za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split

NASTAVNA AKTIVNOST

2010. – do danas asistent na katedri Kliničkih vještina MF Split

2018. – do danas asistent na Katedri interne medicine MF Split

ČLANSTVA U ORGANIZACIJAMA I POVJERENSTVIMA

1992. – danas član Hrvatske liječničke komore
2008. – danas članstvo u HGD-u/sekcija za upalne crijevne bolesti
2013. – danas članstvo u ECCO-u
2014. – danas član bolničkog Povjerenstva za lijekove

STRANI JEZICI

Engleski jezik (napredno)

POPIS PUBLIKACIJA

1. Tadin Hadjina I, Zivkovic PM, Matetic A, Rusic D, Vilovic M, Bajo D, Puljiz Z,Tonkic A, Bozic J. Impaired neurocognitive and psychomotor performance in patients with inflammatory bowel disease. Sci Rep.2019. doi: 10.1038/s41598-019-50192-2.

2. Boric K, Martinovic Kaliterna D, Radic M, Tadin Hadjina I, Vukojevic K, Kosovic I, Solic I, Zekic Tomas S, Saraga Babic M. Expression of apoptotic and prolifeartion factors in gastric mucosa of patients with systemic sclerosis correlates with form of disease. Sci Rep.2019. doi:10.1038/s41598-019-54988-0.

3. Zivkovic PM, Matetic A, Tadin Hadjina I, Rusic D, Vilovic M, Supe Domic D, Borovac JA, Mudnic i, Tonkic A, Bozic J. Serum catestatin levels and arterial stiffness parameters are increased in patients with inflammatory bowel disease.
J Clin Med.2020.doi:10.3390/jcm9030628.

4. Brnic D, Martinovic D, Zivkovic PM,Tokic D, Tadin Hadjina I, Rusic D, Vilovic M, Supe Domic D, Tonkic A, Bozic J. Serum adropin levels are reduced in patients with inflammatory bowel disease. Sci Rep.2020.doi:10.1038/s41598-020-66254-9.

5. Brnic D, Martinovic D, Zivkovic PM,Tokic D, Vilovic M, Rusic D, Tadin Hadjina I, Libers C, Glumac S, Supe Domic D, Tonkic A, Bozic J. Inactive matrix Gla protein is elevated in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol.2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i32.4866.

6. Vrdoljak J, Vilovic M, Zivkovic PM, Tadin Hadjina I, Rusic D, Bukic J, Borovac JA, Bozic J. Mediterranean diet adherence and dietary attitudes in patients with inflammatory bowel disease. Nutrients.2020.doi:10.3390/nu12113429.