

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Lovro Tkalčić

ULOGA CRIJEVNE DISTENZIJE U DIJAGNOSTICI CROHNOVE
BOLESTI TANKOG CRIJEVA POMOĆU ENTEROKOLONOGRAFIJE
UČINJENE MAGNETSKOM REZONANCIJOM (MREC)

Doktorski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Lovro Tkalčić

ULOGA CRIJEVNE DISTENZIJE U DIJAGNOSTICI CROHNOVE
BOLESTI TANKOG CRIJEVA POMOĆU ENTEROKOLONOGRAFIJE
UČINJENE MAGNETSKOM REZONANCIJOM (MREC)

Doktorski rad

Mentor: Prof. dr. sc. Damir Miletić

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Lovro Tkalčić

THE ROLE OF BOWEL DISTENSION IN THE DIAGNOSIS OF
CROHN'S DISEASE USING MAGNETIC RESONANCE
ENTEROCOLONOGRAPHY (MREC)

DOCTORAL THESIS

Mentor: Prof. dr. sc. Damir Miletić

Rijeka, 2023.

Doktorski rad obranjen je dana _____ u _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

Rad ima 95 listova.

UDK: _____

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Damiru Miletiću, na znanstvenom i stručnom usmjeravanju, korisnim savjetima te nesebičnoj pomoći i razumijevanju koje mi je pružio tijekom izrade ovoga doktorskoga rada. Hvala mu što me uveo u područje radiologije i prenio mi svoj entuzijazam za otkrivanjem novih spoznaja i traganjem za rješenjima znanstvenih problema.

Sažetak

Cilj istraživanja: prospektivno i randomizirano istraživanje imalo je za cilj procijeniti dijagnostičku kvalitetu i stabilnost distenzije pet segmenata crijeva (jejunum, ileum, terminalni ileum, cekum i preostali kolon) u pacijenata s Crohnovom bolesti i kontrolnoj grupi zdravih ispitanika koristeći enterokolonografiju magnetskom rezonancom (MREC).

Ispitanici i metode: u studiju smo uključili 164 bolesnika, dok je kontrolnu skupinu činilo 55 zdravih volontera. Nakon pripreme crijeva, ispitanici randomizirani u podgrupe započeli su ingestiju oralnog kontrastnog sredstva 30, 45, 60, 75 i 90 minuta prije početka MR pregleda. Za vrijeme pregleda aplicirana je klizma i spazmolitik, a distenziju crijeva procjenjivala su dva iskusna radiologa. Studija je provedena u razdoblju od 2013.-2015. godine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.

Rezultati: Studija nije pronašla značajnu razliku u distenziji tankog crijeva između pacijenata s Crohnovom bolesti i kontrolne grupe, što ukazuje na kliničku primjenjivost metode. MREC metoda je postigla dijagnostičku distenziju jejunuma u 81.1% bolesnika i 79,2% ispitanika kontrolne grupe, dok je distenzija terminalnog ileuma bila iznad 94% u obje grupe. Vodena klizma pokazala se važnom za distenziju tankog crijeva, a dobra distenzija održala se do 75 minuta od početka pijenja oralnog kontrasta. Intravenska aplikacija spazmolitika signifikantno je povećala distenziju tankog crijeva, dok pražnjenje želuca nije bilo povezano s distenzijom. Bolesnici s penetrantnim fenotipom bolesti su pokazali lošiju distenziju ileuma (ali ne i terminalnog ileuma), dok dob nastupa i lokalizacija promjena nisu utjecali na distenziju.

Zaključak: MR enterokolonografija omogućuje dijagnostički prihvatljivu i stabilnu distenziju crijeva u vremenskom rasponu 30-75 minuta od uzimanja oralnog kontrasta do početka skeniranja uz prethodno čišćenje crijeva i primjenu vodene klizme te obveznu intravensku primjenu spazmolitika. Metoda je primjenjiva u kliničkoj praksi u bolesnika s Crohnovom bolesti, ali i ispitanika bez upalne bolesti crijeva.

Ključne riječi: magnetska; rezonanca; Crohn; enterokolonografija; distenzija; crijevo

Summary

Research goal: The prospective and randomized research aimed to evaluate the diagnostic quality and stability of five bowel segments distension (jejunum, ileum, terminal ileum, cecum, and the remaining colon) in patients with Crohn's disease and a control group of healthy subjects, using magnetic resonance enterocolonography (MREC).

Subjects and Methods: we included 164 patients, while the control group consisted of 55 healthy volunteers. After bowel preparation, the subjects were randomized into subgroups depending on time ingesting oral contrast medium 30, 45, 60, 75, and 90 minutes before the start of the MR examination. During the examination, an enema and spasmolytic were applied, and bowel distension was assessed by two experienced radiologists. The study was conducted from 2013. to 2015. at the Clinical Hospital Centre Rijeka.

Results: The study did not find a significant difference in small bowel distension between patients with Crohn's disease and the control group, indicating the clinical applicability of the method. The MREC method achieved jejunal diagnostic distension in 81.1% of patients and 79.2% of control group subjects, while the distension of the terminal ileum was above 94% in both groups. A water enema proved important for small bowel distension, and good distension was maintained up to 75 minutes from the beginning of oral contrast intake. Intravenous application of spasmolytic significantly improved small bowel distension, while stomach emptying was not associated with distension. Patients with a penetrating disease phenotype showed poorer ileum distension (but not terminal ileum), while the age of onset and location of changes did not affect distension.

Conclusion: MR enterocolonography enables diagnostically acceptable and stable bowel distension in the time frame of 30-75 minutes from taking oral contrast to the start of scanning, with prior bowel cleansing, application of a water enema, and mandatory intravenous application of spasmolytics. MREC is applicable for imaging patients with Crohn's disease, but also in subjects without inflammatory bowel disease.

Key words: magnetic, resonance, Crohn's, enterocolonography, distension, bowel

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod i pregled područja istraživanja..... | 1 |
| 1.1. Povijesni aspekti Crohnove bolesti | 1 |
| 1.2. Embriologija i anatomija crijeva | 3 |
| 1.3. Spektar upalnih bolesti crijeva | 7 |
| 1.3.1. Ulcerozni kolitis | 7 |
| 1.3.2. Neklasificirana upalna bolest crijeva | 8 |
| 1.4. Crohnova bolest – uvod i fenotip | 10 |
| 1.5. Epidemiologija Crohnove bolesti | 13 |
| 1.6. Klinička slika Crohnove bolesti | 16 |
| 1.7. Postavljanje dijagnoze Crohnove bolesti | 19 |
| 1.8. Radiološke metode pretrage crijeva | 23 |
| 1.9. Ocjena aktivnosti bolesti | 32 |
| 1.9.1. Klasifikacije Crohnove bolesti | 32 |
| 1.10. Liječenje Crohnove bolesti..... | 35 |
| 2. Cilj istraživanja..... | 39 |
| 3. Materijali i metode | 40 |
| 4. Rezultati..... | 50 |
| 5. Rasprava | 57 |
| 6. Zaključak | 62 |
| 7. Literatura | 64 |
| Popis ilustracija..... | 82 |
| Popis pokrata..... | 84 |
| Životopis | 86 |

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Crohnova bolest (CB) dobila je naziv po abecedno prvom od tri koautora kliničke i patohistološke studije o regionalnom enteritisu objavljene 1932. godine. Iako je ova studija izrazito važna, vjerojatno nije prva koja je opisivala ovu bolest, no prva je u kojoj je granulomatozna upala terminalnog ileuma etiološki razdvojena od tuberkuloze, infekcije *Yersiniam pestis* ili limfoma [1]. U studiji naziva „Regionalni Ileitis: patološki i klinički entitet“ autori Burril B. Crohn, Leon Ginzburg i Gordon D. Oppenheimer opisuju bolest terminalnog ileuma u 14 bolesnika, koja započinje u mlađoj odrasloj dobi, a karakterizirana je subakutnom ili kroničnom nekrotizirajućom ili cikatricijskom upalom, povezanom s neproporcionalnom proliferacijom vezivnog tkiva stijenke crijeva, nastankom stenoza i fistula. Opisali su klasične simptome i znakove CB, ali koji se mogu pripisati i drugoj upalnoj bolesti crijeva – ulceroznom kolitisu (UC) [2]. Smatrali su da CB zahvaća isključivo terminalni ileum (posljednjih 20 do 30 cm tankog crijeva), no danas znamo da je CB kronična transmuralna bolest bilo kojeg segmenta probavne cijevi, a najčešće zahvaća tanko i debelo crijevo [3].

1.1. Povijesni aspekti Crohnove bolesti

Entitet koji danas poznajemo kao Crohnova bolest vjerojatno je prvi put opisao Soranus od Ephesususa u obliku proktitisa, a u zapisima Hipokrata i Aerateusa Kapadokiana nalazimo bolesti koje karakterizira rektalno krvarenje i gubitak na težini. Ove simptome mogla je uzrokovati i dizenterija, no ne može se isključiti CB [1]. Osobni liječnik francuskog cara Luja XIII. opisuje nespecifični enteritis. Njemački kirurg Wilhem Fabry 1623. godine opisuje slučaj bolesnika koji simptomima nalikuje na CB [4], a 1769. Morgagni opisuje obdukciju u 34 godišnjeg muškarca koji je preminuo od perforacije crijeva i peritonitisa, nakon bolesti koja je započela s 14 godina, a tijekom bolesti bio je karakteriziran s abdominalnom boli i proljevima. Morgagni opisuje upalno promijenjen terminalni ileum i kolon, s ulceracijama sluznice i strikturama te uvećanim mezenterijalnim limfnim čvorovima. U to vrijeme zaključilo se da je bolest posljedica infekcije tuberkulozom, no dob nastupa, specifične upalne promjene i trajanje tegoba uklapaju se u tada nepoznatu CB [1].

U 19. stoljeću nekoliko autora opisuje pojedinačne bolesnike, čiji se simptomi i patohistološki nalaz uklapaju u CB: Abercrombie 1828. godine opisuje slučaj 13-godišnje djevojčice s upalnim zadebljanjem terminalnog ileuma i proksimalnog kolona te preskakajućim („skip“) lezijama – stanje koje se najvjerojatnije uklapa u juvenilni oblik CB. Wilks 1859. opisuje bolesnika s kolitisom koji se nije uklapao u epidemiju dizenterije te ga naziva idiopatskim. Moore 1882. godine opisuje tipične mikroskopske i makroskopske osobine CB u bolesnika s ileusom u kojeg je učinjena kolostoma. Još više publikacija nalazimo početkom 20. stoljeća. Wilmanns 1905. godine opisuje bolesnika s ileusom, čiji uzrok je ekstenzivna upala ileocekalne valvule. Autori Schmidt 1911., te Bergmann i Goto 1912. godine u odvojenim publikacijama opisuju više bolesnika s kroničnim inflamatornim masama te strikturama tankog i debelog crijeva koje su pogrešno dijagnosticirane kao maligni tumori. Kirurg Sir Kennedy Dalzeil 1913. godine publicira seriju slučajeva (9 bolesnika) s upalnim zahvaćanjem segmenata jejunuma, ileuma te transversalnog i silaznog kolona, koji se nisu uklapali u tuberkulozni enterokolitis. Deset godina prije publikacije po kojoj je CB dobila ime, upravo iz bolnice *Mount Sinai*, u kojoj je radio i sam Burrill Crohn, autori Moschowitz i Wilensky publiciraju rad u kojem opisuju bolesnika s nespecifičnom intestinalnom granulomatoznom upalom nepoznate etologije, koja patohistološki slični tuberkulozi [1,5–7].

Za vrijeme 1930-tih i 1940-tih, dolazi do značajnog napretka u razumijevanju patofiziologije CB. John F. Murray 1938. publicira tezu o abnormalnom imunološkom odgovoru na crijevne bakterije kao moguć uzrok CB, što je i potvrđeno kasnijim istraživanjima [8].

1950.-tih i 1960.-tih dolazi do razvoja lijekova, posebno kortikosteroidne terapije, za koju je pokazano da je učinkovita u kontroli simptoma CB. Također, dolazi do razvoja sulfasalazina i aminosalicilne kiseline (5-ASA) [9].

Za vrijeme 1970.-tih i 1980.-tih dolazi do boljeg razumijevanja genetike CB. Studije su pokazale da je bolest češća u pripadnika Askenazi Židova, što je postavilo čvrste temelje postojanja genetske predispozicije CB. Uslijedile su brojne studije koje povezuju gene povezane s većim rizikom razvoja CB [10,11], o čemu će biti više riječi u ovom radu.

1.2. Embriologija i anatomija crijeva

Gastrointestinalni trakt kompleksan je sustav koji se pruža od usta do anusa i odgovoran je za ingestiju, digestiju i apsorpciju hrane i tekućine. Proces probave kreće od usta, nastavlja se kroz jednjak, mišićnu cijev koja spaja usta i želudac, koja koristi peristaltičke valove za potiskivanje hrane. Želudac je mišićna vreća koja za funkciju ima miješati hranu s hidrokloričnom kiselinom i enzimima koji denaturiraju proteine. Stanice u stijenci želuca izlučuju i sluz, koja štiti sluznicu od kiseline i enzima. Tanko crijevo je odgovorno za glavni dio probave i apsorpcije nutrijenata. Anatomski se dijeli na duodenum, jejunum i ileum. U duodenum se izlučuju probavni enzimi pankreasa i žuč, što pomaže u probavi ugljikohidrata, proteina i masti. Jejunum i ileum odgovorni su za apsorpciju nutrijenata u krvotok. Kolon apsorbira vodu i elektrolite iz neapsorbiranih ostataka hrane, formirajući stolicu. Dijeli se u četiri regije – uzlazni kolon, transverzalni kolon, descendentni kolon i sigmoidni rektum [12].

Morfogeneza probavnog sustava započinje gastrulacijom, migracijom stanica kroz primitivnu prugu (*primitive streak*), s formacijom tri fundamentalna sloja embrija – ektoderma, mezoderma i endoderma. Iako stanice probavne cijevi potiču iz sva tri sloja, GI trakt se primarno razvija iz stanica endoderma, iz kojeg se u konačnici formira epitel. Crijevni lumen u početku je formiran u obliku primarne cijevi u četvrtom tjednu embriogeneze. Primarna probavna cijev završava s dva slijepa kraja. U ovoj fazi srednje crijevo (*midgut*) ostaje otvoreno prema žumanjčanoj vreći. U daljem razvoju se lateralni rubovi spajaju, stvarajući lumen. Probavni sustav se vraća u sada razvijenu abdominalnu šupljinu, pritom se rotirajući za 90° suprotno od smjera kazaljke na satu, što rezultira ileumom u desnoj antimeri. Potom se probavna cijev okreće dodatnih 180° suprotno od smjera kazaljke na satu, što rezultira završnom konfiguracijom. Ovaj proces završava u 11. tjednu. Resice i kripte tankog crijeva (*villi*) formiraju se od jednostavnog epitela u 11. tjednu. Proliferacija epitela stvara resice, a invaginacija epitela u mezoderm stvara kripte [13–16].

Tanko crijevo je u odrasle osobe dugo oko 7 metara. Anatomski započinje nakon pilorusa, a završava ileocekalnom valvulom. Početni segment tankog crijeva je duodenum, sa svoja četiri segmenta. Prvi dio duodenuma jedini nije retroperitonealnog položaja i spojen se s jetrom malim omentumom, a zadebljanje na

donjem rubu omentuma čini hepatoduodenalni ligament. Descendentni dio duodenuma je potom retroperitonealno položen te kruži oko glave pankreasa. U ovom dijelu nalazimo otvore za pankreatične vodove, *papilu major* i *minor*. U razini L2 kralješka četvrti segment duodenuma „izlazi“ u peritonealnu šupljinu, a granicu čini suspenzorni ligament (Treitzov ligament), koji ujedno označava prelazak u jejunum [16].

Jejunum se dominantno nalazi u gornjem lijevom kvadrantu abdomena, dužine je oko 2.5 m, a drži se stražnje abdominalne stijenke tankim mezenterijem, što ga čini relativno slobodnim (pokretnim). Luminalna površina jejunuma sadrži *plicae circulares*, koje predstavljaju cirkularne nabore sluznice i submukoze, kojima se povećava apsorpcijska površina. *Plicae circulares* posebno su brojne u proksimalnom segmentu jejunuma, a nalazimo ih i u distalnom segmentu duodenuma. Broj se smanjuje prema distalno, a u cijelosti izostaju u terminalnom ileumu. Limfoidni folikli mogu se vidjeti duž jejunuma i ileuma, izraženije u djece. Najbrojniji su u ileumu gdje formiraju *Peyerove ploče* [16,17].

Prelazak jejunuma u ileum nema jasnu anatomsku granicu. Jejunum u odnosu na ileum ima nešto širi lumen te veći broj sluzničkih nabora. Ileum završava ileocekalnom valvulom, koju čine dvije polumjesečaste usne koje protrudiraju u cekum i služe kao barijera refluksa sadržaja kolona natrag u tanko crijevo. Ovu funkciju omogućavaju gornji i donji ileocekalni ligamenti. Tanko crijevo se stražnje abdominalne stijenke drži mezenterijem, koji predstavlja duplikaturu peritoneuma, a sadrži mast, krvne žile i limfni sustav, koji se nalazi upravo između dva sloja peritoneuma. Superiorno se drži duodeno-jejunalnog spoja, a inferiorno hvatište u nalazimo u blizini ileocekalnog spoja, u razini gornjeg ruba desnog sakroilijačnog zgloba [18].

Histološki se tanko crijevo sastoji od četiri sloja: *mukoze*, *submukoze*, *muskularis proprije* i *adventicije* (ili *seroze*). Unutarnju površinu crijeva čini mukoza, koja se sastoji od epitela, *lamine proprije* i *muskularis mukoze*. Stanice koje dominantno izgrađuju epitel su apsorpcijske stanice – enterociti. Svaki enterocit na svojoj površini posjeduje izdanke membrane koje nazivamo *mikrovili*, a na svakoj stanici ih nalazimo oko 3000. *Mikrovile* na površini vila i kripte povećavaju apsorptivnu površinu za 600 puta. Epitelne stanice su organizirane po osovini *kripta-vili* i neprestano proliferiraju i

ulaze u diferencijaciju, koja polazi od kripti, gdje nalazimo matične stanice. Kako se diferenciraju, tako i migriraju po vertikalnoj osnovi prema apeksu crijevnih resica. Susjedne epitelne stanice se drže međusobno pomoću čvrstih spojeva koje nazivamo *zone occludens*, koje služe i kao regulatori međustaničnog transporta tvari. *Lamina propria* predstavlja vezivno-tkivnu bazu epitelu, u kojoj nalazimo i limfocite te mastocite, čineći najveće imunoprotektivno tkivo u tijelu. U prijelazu prema *submukozi* nalazimo mišićni sloj stanica (*muscularis mukozu*), koja ima manju ulogu u peristaltici [19].

Submukoza je u osnovi vezivno tkivo koju čine fibroblasti i mastociti te gusta mreža arterija i limfatičkog tkiva koja sudjeluje u apsorptivnoj ulozi crijeva. Specijalizirane stanice u submukozi duodenuma izlučuju sluz i bikarbonate koji neutraliziraju kiseli želučani sadržaj. Živci i ganglioni submukoze, koje nazivamo submukozalni plexus, komuniciraju s mijenteričnim plexusom te koordiniraju peristaltiku.

Muskularis propria je primarno odgovorna za peristaltiku tankog crijeva. Sadrži dva sloja – unutarnji cirkularni i vanjski longitudinalni sloj. Između ova dva sloja nalazimo mijenterični plexus, kojeg još nazivamo i *Auerbachov plexus*, koji je ključan za pravilno odvijanje peristaltike. *Adventicija* (i *seroza*) tanki je sloj mezotela s rahlim vezivnim tkivom.

Oksigenirana krv u duodenum, jejunum i ileum dominantno pristiže iz ogranaka gornje mezenterične arterije. Duodenum je iznimka, s obzirom da ga irigiraju i grane gastroduodenalne arterije, ogranaka hepatične arterije. Vensku drenažu vrši gornja mezenterična vena, koja konfluira s lijenalnom venom, čineći portalni sustav. Limfatički sustav tankog crijeva započinje limfatičkim kapilarama koje nazivamo *villus lacteals*, a nalaze se u resicama tankog crijeva. Dreniraju se u mezenterijalne limfne čvorove položene uz ogranke gornje mezenterične arterije i vene [16].

U crijevima razlikujemo ekstrinzičnu i intrinzičnu inervaciju. Glatki mišići i sekretorne stanice tankog crijeva pod kontrolom su simpatičkog i parasimpatičkog autonomnog živčanog sustava (ANS). Dorzalna jezgra n. vagusa u moždanom deblu šalje signal dugim preganglionskim vlaknima do postganglionskih efektorskih neurona u tankom crijevu. Glavni neurotransmitor je acetilkolin, koji po prirodi stimulira rad stanica. Simpatička inervacija tankog crijeva započinje u intermediolateralnom stupu stanica

torakalnog segmenta leđne moždine (Th5-Th11). Preganglionska vlakna prolaze kroz simpatički trunks, formiraju velike i male splanhnične živce, koji završavaju u celijačnom i gornjem mezenteričnom ganglionu, koji se nalaze u istoimenim pleksusima. Norepinefrin je primarni neurotransmiter u postganglijskim živcima, a primarno je inhibitor. Fiziološki, ekstrinzična inervacija modulira intestinalnu motoričku aktivnost, iako nije presudna jer peristaltička aktivnost perzistira i nakon vagotomije ili splanhiektomije [20]. Mogućnost tankog crijeva da funkcionira autonomno moguća je zahvaljujući intrinzičnoj inervaciji – enteričkom živčanom sustavu (EŽS). EŽS se sastoji od živčanih tjelešaca u stijenci crijeva, a sadrži 200 do 600 milijuna neurona [21]. EŽS je važan važan za peristaltiku, sekreciju i irigaciju tankog crijeva. Kolekcije ovih neurona formiraju enteričke ganglije, koji su povezani kompleksnom mrežom čine i dva velika ganglionska pleksusa. Mijenterički pleksus nalazimo između vanjskog longitudinalnog i unutarnjeg cirkularnog mišićnog sloja. Pruža se od gornjeg ezofagusa do unutarnjeg analnog sfinktera. Mijenterički pleksus primarno pruža motoričku funkciju dva sloja mišićnice i sekretomotornu inervaciju mukoze. Drugi pleksus, onaj submukozni, nalazi se između unutarnjeg mišićnog sloja i primarno ga nalazimo u tankom i debelom crijevu. Ovi neuroni inerviraju sekretorne stanice, endokrine stanice i krvne žile mukoze i submukoze. Mijenterični pleksus i submukozni pleksus čine glavninu EŽS, no nekoliko manjih neganglijskih pleksusa također imaju ulogu u motilitetu tankog crijeva, a u njih uključujemo longitudinalni muskularni pleksus, cirkularni muskularni pleksus, mukozni pleksus, pleksus muskularis mukoze i perivaskularni pleksus [16,22–24].

1.3. Spektar upalih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva su kronične inflamatorne bolesti koje dominantno zahvaćaju crijevnu stijenku, uz brojne ekstraintestinalne manifestacije, a u čiji spektar ubrajamo ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest te neklasificiranu upalnu bolest crijeva [25]. Slijedi kratki pregled ulceroznog kolitisa te neklasificirane upalne bolesti crijeva, dok će Crohnova bolest, kao fokus doktorske disertacije, biti detaljno predstavljena pregledom recentne literature.

1.3.1. Ulcerozni kolitis (UC)

Upalna bolest crijeva koju karakterizira neprekinuta kronična upala sluznice rektuma i kolona s kliničkim tijekom obilježenim epizodama emisije i relapsa. Uzrok UC nije poznat, ali istraživanja upućuju na abnormalni imunološki odgovor na crijevnu bakterijsku floru. Od UC u Sjedinjenim američkim državama boluje oko milijun ljudi [26]. Simptomi ulceroznog kolitisa ovise o težini bolesti. U uobičajene simptome ubrajamo abdominalni bol, proljeve, hematokezij, gubitak na tjelesnoj težini i kronični umor. U nekih bolesnika, UC je povezan s boli u zglobovima, upalnim stanjima oka i kožnim manifestacijama. Težina simptoma varira u različitim vremenskim periodima, s razdobljima remisije i egzacerbacije [27].

Dijagnoza UC se tipično postavlja kombinacijom kliničkog pregleda, laboratorijskih testova, endoskopskih pretraga i radiološkim tehnikama oslikavanja. Kolonoskopija s biopsijom ipak postavlja definitivnu dijagnozu. Po Montrealskoj klasifikaciji, ovisno o dužini zahvaćene sluznice, što se procjenjuje kolonoskopski, bolest se klasificira u proktitis (E1), ljevostrani kolitis (E2) i ekstenzivni kolitis (E3). Za klasifikaciju je važna i dob početka bolesti, a bolesnike uvrštavamo u one kod kojih je bolest počela prije 16. godine, između 16. i 40. godine te starije. Kao i kod ostalih upalnih bolesti crijeva, početak bolesti u adolescentnoj dobi korelira s agresivnijim tijekom [28]. Aktivnost UC opisuje se kao blaga, umjerena i teška bolest ili bolest u remisiji, a u procjenu ulaze klinički kriteriji te endoskopski nalaz [29]. U posebno težak oblik bolesti uvrštava se toksični megakolon, kojeg definiramo kao neopstruktivnu dilataciju kolona na više od 5.5 cm širine lumena, koja je udružena sa sistemskom toksičnošću [30]. Bolest

smatramo u remisiji kada je bolesnik bez simptoma, endoskopski se verificira cijeljenje, a rani relaps u slučaju rekurentnih simptoma unutar 3 mjeseca od remisije. Relaps se smatra rijetkim ako se javlja jednom godišnje ili rjeđe [29].

Liječenje bolesnika s UC podrazumijeva kombinaciju lijekova i promjene stila života. Cilj liječenja je kontrolirati simptome, prevenirati komplikacije i održavati pacijenta u remisiji. Lijekovi koji se koriste za liječenje UC svrstavaju se u kategoriju protuupalnih lijekova, imunosupresora i biološku terapiju. Dokazano je da na težinu simptoma i trajanje remisije utječe promjera prehrane, kontrola stresa i redovita tjelovježba [31].

Posebno težak oblik bolesti je steroid - refraktorna bolest, kada unatoč terapiji prednisolonom (0.75 mg/kg na dan) aktivna tijekom 4 tjedna. Steroid-ovisna bolest je ona u kojoj se doza prednisolona ne može spustiti ispod 10 mg/dan unutar 3 mjeseca od početka terapije. Azatioprin-refraktorna bolest je ona koja je aktivna ili dolazi do relapsa unatoč terapijske doze azatiopina (do 2.5 mg/kg na dan) tijekom puna 3 mjeseca [25].

U najtežih oblika bolesti, definitivna terapija je kirurška resekcija rektuma i kolona, a indicirana je u onih bolesnika koji ne reagiraju na medikamentoznu terapiju, ili se pojave komplikacije, kao što su perforacija, opstrukcija crijeva ili tumor. Kirurške opcije uključuju totalnu proktokolektomiju s formiranjem ileo-analne anastomoze (*ileal pouch-anal anastomosis* – IPAA) ili totalnu kolektomiju s ileostomom [32].

1.3.2. Neklasificirana upalna bolest crijeva

Ovim terminom opisujemo one bolesnike u kojih se nakon kliničke, endoskopske i radiološke evaluacije ne može jasno reći radi li se o UC, CB ili nekom drugom obliku kolitisa. Nedeterminirani kolitis je termin koji koristimo kada na patohistološkom preparatu nalazimo prekapanje karakteristika UC i CB. Neklasificirana UBC je relativno rijetki oblik koji čini oko 10-15% svih slučajeva IBD. Simptomi neklasificirane IBD slični su simptomima CB i UC te također mogu uključivati uključuju abdominalni bol, proljeve, rektalno krvarenje gubitak na težini i kronični umor, no najčešće su slabije izraženi u donosu na „tipičnu“ CB ili UC. Liječenje neklasificirane UBC je

slično liječenju CB i UC. Dugoročna prognoza neklasificirane UBC ovisi od težini bolesti i odgovoru na medikamentoznu terapiju [33,34].

1.4. Crohnova bolest – uvod i fenotip

Crohnova bolest je kompleksna, kronična upalna bolest crijeva nepoznate etiologije koja može zahvatiti bilo koji segment probavne cijevi od usta do anusa, nekontinuirano, te započeti u bilo kojoj dobi. Točan uzrok CB ne razumijemo u potpunosti, ali smatra se da bolest počinje kao složena interakcija genetskih, okolišnih i imunoloških čimbenika. Za dijagnozu CB potrebna je potvrda kliničkih, laboratorijskih, endoskopskih i slikovnih metoda [33,35].

Znamo da postoji genetska predispozicija, tj. identificirani su određeni geni, kao što su NOD2/CARD15, kao čimbenici rizika za razvoj bolesti. NOD2 je uključen u regulaciju imunološkog odgovora u crijevima. Mutacija NOD2 gena povezana je s povećanim rizikom od razvoja CB, posebno u Europljana. Treba imati na umu da mutacije NOD2 gena nisu patognomonične za razvoj CB, već je dio spektra uzroka, uz ostale genetske i okolišne faktore [36,37].

Od ostalih identificiranih gena tu je ATG16L1, koji kontrolira proces autofagije i recikliranja stanica, kao i uklanjanja neželjenih staničnih komponenti. Drugi identificirani gen, također povezan s autofagijom je IRGM. Pokazano je da su mutacije ovih gena povezane s povećanim rizikom razvoja CB. IL23R uključen je u regulaciju imunološkog odgovora u crijevnoj stijenci, čija mutacija je također povezana s povećanim rizikom razvoja CB. DLG5 je gen koji je uključen u održavanju integriteta intestinalne barijere. Važno je naglasiti da ovi geni nisu jedini uzrok CB, već njihove mutacije povećavaju rizik od razvoja CB, kao i ostali okolišni faktori, crijevna mikrobiota i epigenetska modifikacija, koja posebno ima ulogu kod progresije bolesti. Studije su pokazale da epigenetska modifikacija u vidu alteracije DNA metilacije posebno ima ulogu u progresiji bolesti. DNA metilacija je proces kojim se metilna grupa dodaje DNA molekuli, što kao rezultat ima smanjenu ekspresiju gena. Upravo poremećaj DNA metilacije u ranije navedenih gena može dovesti do disregulacije imunološkog odgovora. Promjene potpornih proteina histona u jezgri stanica, tj. poremećaj acetilacije može utjecati na ekspresiju gena uključenih u imunološki odgovor u CB. Pokazano je i da mikroRNA disregulacija u individua s CB dovodi do poremećaja u ekspresiji gena. Epigenetske modifikacije obećavajuće su

novo područje u istraživanju CB te će vjerojatno u budućnosti biti jedan od faktora razvoja ciljane terapije [38–42].

Važni su i okolišni faktori, od kojih su najviše istraženi pušenje, dijeta, i izloženost određenim mikrobima. Jednu od najvažnijih uloga čini abnormalni odgovor imunološkog sustava, koji dovodi do kronične upale. Izmijenjena mikrobiota, kolekcija organizama koji nastanjuju crijevo imaju ulogu u patogenezi Crohnove bolesti. Crijevni epitel ima važnu ulogu u održavanju barijere između lumena crijeva i stijenke. Dokazi upućuju da u bolesnika s CB postoji povećana permeabilnost i smanjena funkcija barijere, što može omogućiti luminalnim antigenima da penetriraju sluznicu i započnu imunološki odgovor [39,40,43].

Oko 50% bolesnika ima zahvaćen terminalni ileum i kolon, 30% bolesnika samo tanko crijevo, a 20% izoliranu bolest kolona. U oko 25% bolesnika nalazimo perianalne komplikacije, što uključuje fisure i fistule. Oko 10% bolesnika se pak prezentira isključivo s perianalnom bolešću, dok je zahvaćenost isključivo gornjeg segmenta probavnog trakta izuzetno rijeka [44,45].

Podjela CB po fenotipu korisna je za terapijske i istraživačke svrhe, a klasificiramo ju u tri fenotipa – fistulirajući oblik, strikturirajući oblik te luminalni (inflamatorni oblik).

Fistule se javljaju u oko 20-40% bolesnika s CB [46], odnosno gotovo polovica bolesnika u 20 godina od dijagnoze razvije fistulu [47]. Fistula je posljedica transmuralne prirode CB. Komunikacija crijevnog lumena s okolnim strukturama nastaje kao posljedica upalne destrukcije tkiva. Fistule najčešće nastaju prema drugim segmentima crijeva - enteroenterične, enterokolične i kolokolične, mokraćnom mjehuru ili vagini, a fistule mogu biti i enterokutane, najčešće na mjestu operativnog reza. Fistulirajuća bolest gotovo uvijek zahtjeva kiruršku intervenciju. Posebnu skupinu čine perianalne fistule, koje mogu biti jednostavne ili kompleksne. Mogu imati više otvora, ponekad i prema vagini, a uzrok su fekalne inkontinencije. Teško se liječe i često su rekurentne. Isti mehanizam kojeg nalazimo kod fistule može rezultirati i formiranjem apscesa, koju su lokacijski najčešće na granici upalno promijenjene seroze i zdravog segmenta. Apscesi nastaju kao rezultat fistulirajuće bolesti u koje se nije razvio kanal do šupljeg organa. Tehnike slojevnog snimanja imaju veliku važnost u detekciji apscesa, s obzirom da kortikosteroidi često alteriraju

kliničku sliku. Perianalne fistule se ne smatraju posebnim fenotipom, već komplikacijom koja se razvija neovisno o osnovnom fenotipu bolesti [44]. Fibrostenotične strikture su posljedica kronične, dugotrajne upale, proces je ireverzibilan te zahtijeva kirurško liječenje. Inflammatorne strikture su posljedica edema sluznice i muskularnog spazma. Striktore se manifestiraju znakovima opstrukcije [44].

1.5. Epidemiologija Crohnove bolesti

Incidencija CB varira u različitim regijama svijeta. Najveću incidenciju i prevalenciju upalnih bolesti crijeva nalazimo u sjevernoj Europi i Sjevernoj Americi. Incidencija CB u Europi je 0.7-9.8 na 100000, što odgovara 23000-41000 novih bolesnika u Europi godišnje. UBC u Sjevernoj Americi zahvaća oko 1.4 milijuna ljudi, s incidencijom od 20000-100000 novooboljelih godišnje, najviše kod pripadnika bijele rase (43.6/100000), što je gotovo 6 puta više u odnosu na osobe azijskog podrijetla. Incidencija se u Sjevernoj Americi ne povećava, već je u fazi stabilizacije, dok pratimo progresivno veću incidenciju u području južne Europe i zemalja u razvoju [48,49]. Razlozi ovakve raspodjele nisu do kraja razjašnjeni, no okolišni faktori i stil života vjerojatno imaju vodeću ulogu.

Bolest može započeti u bilo koje doba života, no najčešće započinje između 15 i 35. godine života. CB je diskretno češća u žena i pacijenata podrijetla Askenazi Židova [45]. Za CB se pokazalo da posjeduje fenomen genske anticipacije – potencijalni raniji nastanak bolesti u potomaka oboljelih. CB i UC pokazuju bimodalnu distribuciju, s najvećom incidencijom u kasnoj adolescenciji i u kasnijoj odrasloj dobi [48].

Najnižu incidenciju CB nalazimo u Južnoj Americi, jugoistočnoj Aziji, Africi (izuzev Južne Afrike) i Australiji. Vjerojatno je ova incidencija posljedica dostupnosti zdravstvene zaštite (dijagnostičkih kapaciteta), stupnja industrijalizacije, sanitarnih u uvjeta i higijene, ali može biti posljedica i genske razlike populacija [48,49]. Pronalazimo veću incidenciju u imigranata iz zemalja niske incidencije u zemlje „zapadnog“ svijeta, što ide u prilog okolišnim čimbenicima kao dominantnima u razvoju upalnih bolesti crijeva. Većina studija koja je pokazivala povezanost prehrane i razvoja CB su neadekvatne za interpretaciju zbog osipanja bolesnika u razdoblju praćenja, stoga je razina dokaza niska [49]. Pretjerana sanitarna skrb u djetinjstvu može limitirati izloženost okolišnim antigenima i ograničiti funkcionalno sazrijevanje imunološkog sustava sluznice crijeva, što u konačnici rezultira neadekvatnom imunološkom dogovorom na antigene u kasnijem razdoblju života [4]. U zadnjih nekoliko godina, incidencija UBC je porasla u ranije zemljama niske prevalencije (posebno zemljama Azije), a u literaturi se javlja hipoteza da promjena lokalne prehrane prema „zapadnoj“, što uključuje veći udio proteina, zasićenih masnih

kiselina, šećera i aditiva [50]. Prospektivna kohortna studija na 116,097 odraslih ispitanika iz 21 države i sedam različitih geografskih regija pronašla je pozitivnu korelaciju između visokog unosa ultra-procesuirane hrane i razvoja UBC [51].

Pozitivna obiteljska anamneza je najveći nezavisni faktor u razvoju bolesti. Najveći rizik imaju srodnici oboljelih – prvi srodnici imaju 2-16% veću vjerojatnost razvoja CB, a rizik je još veći u blizanaca. Konkordantne studije u blizanaca pokazale su da je vjerojatnost razvoja bolesti u monozigota do 50% a dizigota 7%. Genetska povezanost je veća u CB u usporedbi s UC, što ukazuje na vodeću ulogu genetske predispozicije u disregulaciji imunološkog sustava GI trakta, no čak i u blizanaca treba uzeti u obzir da na okolišne faktore otpada barem 50%, što ih svrstava u jednako važne [52,53].

U literaturi nalazimo više hipoteza o utjecaju vanjskih faktora na razvoj UBC. Studija autora Agrawal i sur. Pokazala je da izloženost antibioticima u prvoj godini života, pasivno pušenje i *otitis media* (autori navode da *otitis media* može biti tek sekundaran posljedičnom korištenju antibiotika) su povezani s kasnijim razvojem UBC [54]. Studije su pokazale povezanost života u urbanim sredinama s razvojem UBC, kao i protektivni učinak života u ruralnim sredinama [55–57].

Najbolje proučeni okolišni faktor koji je povezan s razvojem CB je pušenje. Aktivni i bivši pušači imaju dvostruko veći rizik od razvoja CB. Pušenje je povezano s lošijim tijekom CB, posebno s većim brojem fistula i striktura te većom učestalosti egzacerbacija i većom potrebom za kortikosteroidom terapijom. Prestanak pušenja povezan je s boljim ishodom bolesti. Suprotno CB, bolesnici s UC imaju manje egzacerbacija ako su pušači [58–60].

Dvije studije pokazale su da psihijatrijski poremećaji mogu biti povezani s razvojem UBC. Autori zaključuju da ili postoje zajednički faktori rizika, ili da poremećaji raspoloženja mijenjaju imunološki odgovor i/ili crijevni mikrobiom [61,62].

U literaturi ne nalazimo čvrstih dokaza da izolirani mikrobiološki uzročnik uzrokuje CB, no u faktore rizika za razvoj CB ubrajamo promjene u crijevnom mikrobiomu [45]. Bolesnici s CB često imaju disbiozu koja rezultira smanjenom raznolikošću crijevnog mikrobioma [63]. Također, nalazimo pojedine studije koje povezuju gastrointestinalne infekcije s razvojem UBC. Infekcija salmonelom ili kampilobakterom vjerojatno

povećavaju rizik od razvoja CB unutar prve godine od infekcije, no ne postoje velike epidemiološke studije koje bi podigle razinu dokaza. Korištenje antibiotika, posebno u ranijoj životnoj dobi, povezano je s razvojem UBC [45,64–68]. Iako ne postoje dokazi o direktnoj povezanosti i uzročniku, znamo da dijeta utječe na mikrobiom, što posljednično može imati utjecaja na upalni odgovor crijevne sluznice [69].

Uzimanje ne-steroidnih protuupalnih lijekova, posebice u žena, također može povećati rizik od nastanka UBC, kao i hormonalna terapija te oralni kontraceptivi [65,70,71].

Oko 200 gena je povezano s razvojem UBC. Jedan od prvih otkrivenih gena nalazi se na NOD2 lokusu 16. kromosoma. Bolesnici koji su homozigoti za ovaj gen pokazuju 20-40 puta veći rizik od razvoja CB, dok heterozigoti pokazuju 2-4 puta veći rizik [72, 73].

Studije su pokazale da postoji veza određenih kirurških operacija i UBC. Meta-analiza [74] pokazala je da apendektomija smanjuje vjerojatnost razvoja UC za gotovo 70%, a slične podatke nam pruža i studija autora Deng i Wu [75]. U suprotnosti od UC, apendektomija se pokazala kao faktor rizika za razvoj CB [76,77]. Meta analiza 17 studija pokazala je da tonzilektomija predstavlja „okidač“ za razvoj CB. Tonzile, crvuljak i Peyerove ploče uvrštavaju se u mukozna limfatička tkiva i vjerojatno imaju ulogu u razvoju UBC [78]. Autori ipak navode mogućnost da rizik razvoja CB nakon apendektomije ili tonzilektomije može biti posljedica korištenja antibiotika koji se koriste perioperativno.

Navedene studije pokazuju da niz okolišnih čimbenika utječe na razvoj UBC, koji mogu potaknuti razvoj ili zaštititi pojedinca. Zadatak je budućih studija biti će jasno definirati okidače za razvoj UBC, ali i odrediti koliko je važno kada je kroz životni vijek pojedinac bio izložen određenim čimbenicima.

1.6. Klinička slika Crohnove bolesti

Klinička slika Crohnove bolesti ovisi o dijelu probavne cijevi koji je zahvaćen upalnim procesom, potom o intenzitetu upale, fenotipu i komplikacijama, a nerijetko se preklapa s ostalim upalnim bolestima crijeva. Zabilježeno je da ponekad bolesnici pokazuju simptome godinama prije postavljanja dijagnoze [79]. Vodeći simptomi u većine bolesnika su kronični proljevi, abdominalni bol, gubitak na tjelesnoj težini, no simptomi se javljaju i zbog izvancrijevnih manifestacija CB. U iste ubrajamo manifestacije na koštano-zglobnom sustavu, kao što su ankilozantni spondilitis, izolirani sakroileitis, periferni artritis i metabolička bolest kostiju. Potom, kožne manifestacije, primarni sklerozirajući kolangitis, hiperkoagulabilnosti te ostale plućne i vaskularne komplikacije [80,81]. Bolesnici sa strikturirajućim oblikom bolesti razvijaju opstrukciju crijeva, najčešće tankog, što rezultira simptomima i znakovima ileusa. Bol u trbuhu može biti i rezultat nastanka apscesa, uz koji se javljaju i sistemski simptomi [45].

Kronični proljev definira se kao stolica smanjene konzistencije u trajanju od 6 tjedana ili više. Javlja se gotovo u svakog bolesnika. Osim konzistencije, promijenjen je i broj stolica, koje se javljaju i noću. Uzrok nastanku proljeva leži u promjeni permeabilnosti sluznice s poremećajem izmjena elektrolita i tekućine, kao i promjena crijevnog motiliteta upalom zahvaćenih segmenata. Proljeve mogu pogoršati i lijekovi koji se koriste u bolesnika s CB, prvenstveno aminosalicilati, a proljevu pridonosi i malapsorpcija žučnih kiselina [82]. U oko 70% bolesnika javlja se abdominalni bol [83], što je jedna od klinički najvažnijih razlika u odnosu na bolesnike s UC, kod kojih se bol rjeđe javlja. Bol može biti rezultat upale crijevne stijenke, posljedica stenoze ili intraabdominalnog apscesa. Bol je karaktera kolika ili konstantna, tupa bol, no nerijetko mijenja intenzitet i karakter što dodatno pridonosi težem postavljanju dijagnoze. U većine bolesnika je zbog najčešće lokacije bolesti u terminalnom ileumu bol prisutna u donjem desnom kvadrantu, većeg intenziteta postprandijarno, povezana s tumefakcijom [82]. Krv u stolici se javlja u oko polovice bolesnika, ponekad je udružena sa sluzi, a vezana je uz stupanj zahvaćenosti debelog crijeva. Krv u stolici javlja se rjeđe u odnosu na bolesnike s UC te je češće okultna. Veća krvarenja su iznimno rijetka [45,84]. Sideropeničnu anemiju ipak nalazimo u oko 30% bolesnika, no njena kompleksna priroda može biti rezultat kroničnog gubitka krvi,

smanjene apsorpcije vitamina B12 i folne kiseline te citokinske inhibicije lučenja eritropoetina. Gubitak na težini nalazimo u većine bolesnika, a rezultat je smanjenog unosa hrane, malapsorpcije i pojačana katabolizma, kao i strah od hrane zbog postprandijarnih bolova i proljeva. Smanjenom apetitu i pridonosi mučnina, ponekad uz povraćanje. Malapsorpciju prvenstveno nalazimo u bolesnika kod kojih je upalom zahvaćeno tanko crijevo i u bolesnika s resekcijom crijeva [25].

Klinička slika ovisna je o segmentima crijeva zahvaćenih upalnih promjena. Bolest zahvaća bilo koji dio probavne cijevi od usta do anusa, no u polovice bolesnika bolest zahvaća ileum i kolon, u trećine bolesnika je zahvaćen samo ileum, potom je po incidenciji zahvaćen samo kolon. U manjeg broja bolesnika je zahvaćen samo jejunum ili drugi izolirani segmenti gornjeg segmenta probavne cijevi. Kod zahvaćenosti gornjeg dijela probavne cijevi gotovo uvijek je konkomitantno zahvaćen i donji segment. Izolirana bolest jejunuma je izuzetno rijetka. Kada je zahvaćen samo terminalni ileum, često kao prva manifestacija bolesti u mladih bolesnika, prezentira se intestinalnom opstrukcijom. Simptomi su intermitentna bol, karaktera kolika, ponekad uz mučninu i povraćanje te palpabilna tvorba u desnom hipogastriju. Kod aktivne upale javljaju se proljevi, slabost, malaksalost, gubitak apetita, malapsoprcija i gubitak na tjelesnoj težini [35,43,85]. Jejunoileitis se komplicira multiplim stenozama, fistulama, bakterijskim prerastanjem stijenke i enteropatijom. Malapsoprcija je u tih bolesnika teška uz naglašen gubitak proteina. Upala u konačnici rezultira opsežnom fibrozom sa simptomima opstrukcije [86]. U bolesnika u kojih je zahvaćen kolon, upalne promjene prvenstveno nalazimo u području desnog kolona, izrazito rijetko su zahvaćeni preostali segmenti ili rektum. U ovih bolesnika je vodeći simptom proljev s tragovima svježe krvi. Tipično se očekuju i perianalne komplikacije, a česte su izvancrijevne manifestacije na koštano-zglobnom sustavu [81]. Perianalna bolest se očituje za vrijeme ili nakon intestinalnih simptoma. Perianalna bolest manifestira se raznim oblicima, u koje ubrajamo stvaranje kožnih nabora, hemoroida, fisura, ulkuse, apscese, fistule, stenoze i malignu alteraciju [87].

Rijetko nalazimo bolest gastroduodenuma (*Helicobacter pylori* negativan ulkus), a simptomi su dispepsija i bol. Aftozne ulceracije javljaju se kao manifestacija CB usta, ždrijela i jednjaka [88].

Simptomi u bolesnika koji su razvili fistulu ovise o tipu fistule. Tako u bolesnika s enterovezikalnim fistulama nalazimo urinarne infekcije, a kod enterovaginalnih fistula prolazak stolice kroz vaginu [45].

Klinička slika ovisi i o ekstraintestinalnim manifestacijama (EIM). EIM mogu zahvatiti kožu, zglobove, oči, jetru, krvne žile i bubrege. Najčešća EIM je artritis koji se javlja i u do 25% bolesnika s CB, a može zahvatiti periferni i aksijalni skelet. Periferne artropatije dijelimo u tip 1 i 2. Tip 1 je akutni, artritis koji uključuje zahvaćenost do 6 zglobova uz povišenu tjelesnu temperaturu te prati aktivnu upalu crijeva. Tip 1 artritisa je samolimitirajući te rezolucija prati remisiju crijevne bolesti. Tip 2 artritisa uključuje više od 6 zglobova i može pokazivati kroničnu prirodu. Iako inicijalni simptomi prate relaps crijevne upale, mogu potrajati i u razdoblju crijevne remisije, a simptomi su često migratorni. Niti u jednom tipu artritisa nema sinovijalne destrukcije [45,80,81].

Kožne manifestacije uključuju nodozni eritem i piodermu gangrenozum. Nodozni eritem najčešće prati crijevni relaps, dok je pioderma gangrenozum neovisna o crijevnoj upali [89].

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) se ponekad javlja u bolesnika s CB, iako je dominantno vezan za UC. PSK u konačnici dovodi do ciroze, portalne hipertenzije, kolangiokarcinoma i karcinoma kolona [90].

Od ostalih EIM nalazimo uveitis, skleritis, osteoporozu, deficit vitamina B12, duboku vensku trombozu, kronični bronhitis, bronhiektazije, a u djece usporen rast [38,80,89,91].

1.7. Postavljanje dijagnoze Crohnove bolesti

Okvir potrebnih pretraga za postavljanje dijagnoze prihvaćen je krajem 1980-tih [84], no do danas ne postoji jedinstveni referentni standard za dijagnostiku Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa.

Dijagnoza CB se postavlja na temelju simptoma, laboratorijskih, endoskopskih i radioloških pretraga, a sama potvrda dijagnoze je izazovna zbog nespecifičnih simptoma koji mogu imitirati ostale gastroenterološke poremećaje. Anamneza i povijest bolesti su ključan segment dijagnostičkog procesa. Simptomi i njihova frekvencija te težina, kao i informacije o pojavnosti bolesti u bliskih srodnika usmjeravaju prema dijagnozi CB. Fizikalni pregled može pokazati osjetljivost abdominalne stijenke na palpaciju, a kliničar mora obratiti pozornost i na udružene poremećaje – osip, bol u zglobovima ili znakove upale oka [33, 85, 92].

Razlikovanje CB i UC može biti kompleksno – djelomični terapijski odgovor u bolesnika s UC, koji rezultira segmentnim područjima zaostale upale može imitirati „*skip*“ lezije, kao i upala terminalnog ileuma u sklopu „*backwash*“ ileitisa, iako se pomoću MR oslikavanja mogu prepoznati znakovi kako što je zadebljanje stijenke veće od 5 mm, asimetrična imbibicija, iregularnosti seroze te izostanak atrofije usne ileocekalne valvule, a koji idu u prilog CB [93]. Također, „tipična“ granulomatozna upala stijenke se javlja u samo oko 50% bolesnika s CB. S druge strane „kriptolitički“ granulomi u UC ili upala divertikla i drugi oblici kolitisa su nespecifični. Smatra se da je patohistološki jednostavnije razlikovati UBC od ostalih upala crijeva, nego razlikovati CB od UC, stoga se dijagnoza postavlja multidisciplinarnim pristupom [94]. Unatoč napretku dijagnostičkih modaliteta, studije su pokazale da će 3% pacijenata kojima je dijagnosticiran UC biti reklasificirano u CB, a 1-3% pacijenata kojima je inicijalno postavljena dijagnoza CB biti kasnije klasificirano kao UC [95, 96].

Ne postoji jedinstveni zlatni standard za postavljanje dijagnoze CB zbog raznolike kliničke slike. Čak i gensko testiranje ne dovedu do točne dijagnoze u 5% bolesnika, a i upotreba je limitirana na istraživanja [40]. U svih bolesnika je nakon detaljne anamneze potrebno učiniti širok spektar laboratorijskih metoda, koje imaju zadatak identificirati markere upale. Laboratorijskim parametrima ocjenjujemo i razinu hemoglobina (anemija je najčešće hipokromna i makrocitna), upalne parametre,

razinu elektrolita te tražimo znake malapsorpcije. Od upalnih parametra od posebne je važnosti CRP. CRP je protein akutne faze upale i marker infekcije i ozljede tkiva. Sintetizira se u jetri stimuliran interleukinom-6, citokinom kojeg nalazimo u CB, stoga je dobar parametar u procjeni aktivnosti bolesti. Početno visoka razina CRP-a je i prediktor kliničkog relapsa [97]. Drugi serološki marker je sedimentacija eritorcita. Kao i CRP, marker je upale, iako manje specifičan. *Anti-saharomices cervicase antitijela* (ASCA) su protutijela koja se stvaraju protiv gljiva u probavnom traktu. ASCA protutijela povišena su u 60% pacijenata s CB. Antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA) vežu se za specifične bijele stanice. Mogu biti povišena u CB, posebno kada je zahvaćen kolon [98].

Analizom stolice tražimo znakove krvarenja ili infekcije. Kalprotektin i laktoferin u stolici su u širokoj upotrebi zbog svoje visoke osjetljivosti. Laktoferin se otpušta iz neutrofila te je marker upale sluznice tankog crijeva. Osjetljiviji je za upalni proces u donjem segmentu GIT-a. Kalprotektin je antimikrobni protein, otpuštaju ga granulociti, a u stolici se nalazi tjedan dana, s obzirom na svoju otpornost prema temperaturi i proteolitičkim enzimima. S obzirom na osjetljivost, CRP i kalprotektin su izuzetno važni faktori za isključivanje UBC iz diferencijalne dijagnoze, s obzirom da niske vrijednosti s 99%-tnom sigurnošću upućuju na dominantno ne-upalnu bolest crijeva, poput iritabilnog kolona. Ipak, normalne vrijednosti ovih parametara ne isključuju CB. Ne postoji jedinstveni test koji dokazuje ili isključuje CB [33,99,100]. Fekalni kalprotektin (FC) jedan je od najosjetljivijih markera intestinalne upale u UBC te dobro korelira s endoskopskim indikatorima upale [85,92]. Fekalni kalprotektin je biomarker koji postaje sve važniji u dijagnostici i praćenju liječenja CB. Kalprotektin je protein koji se izlučuje iz aktiviranih imunoloških stanica, poglavito neutrofila i monocita, te se u velikoj koncentraciji nalazi u tkivima koja su zahvaćena upalom. Test koji mjeri koncentraciju kalprotektina u fecesu pouzdan je indikator upale probavne cijevi, te se može koristiti kao pomoć u postavljanju dijagnoze i kao parametar praćenja terapijskog odgovora. Glavna prednost fekalnog kalprotektina je diferencija između UBC i neupalnih stanja kao što je sindrom iritabilnog kolona, što je od posebne važnosti s obzirom na preklapanje simptoma. Pokazano je da je razina FC korelira s aktivnosti CB. Visoke vrijednosti koreliraju s aktivnom upalom ili sugeriraju relaps. Pad razine FC nakon uvođenja antiinflamatorne terapije je snažan

pokazatelj učinka terapije, dok perzistirajuća razina FC sugerira potrebu za promjenom terapije [101, 102].

Endoskopska evaluacija važan je dio obrade bolesnika s UBC. Endoskopskim tehnikama možemo direktno vizualizirati sluznicu crijeva i detektirati abnormalnosti karakteristične za CB. Endoskopske metode uključuju kolonoskopiju, gastroduodenoskopiju, endoskopiju video-kapsulom (VCE) i rjeđe enteroskopiju, endoskopski ultrazvuk te kromoendoskopiju i lasersku endomikroskopiju. Vizualiziraju se potencijalni znakovi upale, te ulceracije i stenozе, potencijalno i fistule. Glavna prednost endoskopije je mogućnost biopsije, a endoskopski se može pratiti i uspješnost liječenja [85,103,104]. Biopsija podrazumijeva uzorkovanje malog segmenta stijenke crijeva te patohistološkom analizom upale možemo razlikovati CB od ostalih UBC. Biopsijom također možemo procijeniti efektivnost terapije te dokazati transmuralno cijeljenje [85]. Ileokolonoskopija s biopsijom prva je metoda koja se primjenjuje kod sumnje na CB. Ileoskopija s biopsijom ileuma superiorna je u postavljanju dijagnoze, no intubacija srednjeg segmenta ileuma nije uvijek tehnički moguća, a oko 20% bolesnika ima izoliranu bolest proksimalnog tankog crijeva, koja je izvan dosega endoskopije. U kohorti od 150 bolesnika s CB, 36 će imati pozitivan nalaz na CT enterografiji, koja je učinjena nakon ileoskopije koja je pokazala uredan nalaz [105]. Tehnike slojevnog snimanja i endoskopske metode su komplementarne u dijagnostici CB [94,106]. CB koja zahvaća gornji dio probavnog trakta pokazuje prevalenciju od 13-16%, a često prati upalu ileuma i/ili kolona, stoga je endoskopska pretraga gornjeg GI trakta korisna u diferencijaciji CB od UC u bolesnika s neklasificiranim kolitisom, iako fokalne ulceracije želuca možemo naći i kod UC, kao i kod CB [94,107–110].

Poseban naglasak stavlja se na VCE, kao vrijednom alatom za dijagnosticiranje i praćenje CB tankog crijeva. VCE započinje ingestijom kamere oblika kapsule koja bežično prenosi slike do terminala. Kapsulom možemo pronaći znakove upale koje nisu bile vidljive na ostalim modalitetima te procijeniti ekstenzivnost bolesti. VCE pruža visokorezolucijske endoluminalne slike tankog crijeva, manje je invazivna od konvencionalnih endoskopskih tehnika, a pacijenti ju dobro toleriraju [33].

Kao i kod drugih tehnika, potrebna je priprema bolesnika [111]. Meta-analiza, koja komparira broj pozitivnih (novootkrivenih) CB pacijenata, pokazala je veću osjetljivost

VCE u odnosu na klasičnu fluoroskopiju (pasažu crijeva), CT enterografiju i ileokolonoskopiju, a kod osjetljivosti za detekciju lezija u bolesnika s već poznatom CB, VCE pokazala uspješnijom od enteroskopije, barijske pasaže i CT enterografije [112]. Druga, novija, meta-analiza u čiju analizu ulaze 24 studije, nije pronašla razliku u osjetljivosti za detekciju CB u novih bolesnika između VCE, MRE i CTE [113]. VCE može biti osjetljiva u detekciji lezija sluznice, posebno u proksimalnom dijelu crijeva [33], ali manje abnormalnosti sluznice mogu se pronaći i kod zdravih individua, posebno ako koriste nesteroidne antireumatike [33,114]. Po ECCO-ESGAR (*European Crohn's and Colitis Organisation-European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*) smjernicama, još ne nalazimo jasne kriterije za postavljanje dijagnoze putem VCE [114]. Drugi problem VCE je rizik retencije, što je posljedica veličine i rigidnosti uređaja, a poseban rizik predstavlja strikturirajući fenotip CB, stoga je rizik retencije manji u pacijenata sa sumnjom na CB – 3,6% , nego kod pacijenata s dugotrajnom CB – 8,2% [115]. Postotak retencije možemo smanjiti isključivanjem striktura koristeći tehnike slojevnog snimanja na manje od 3% [116].

Balonom asistirana endoskopija, a u užem smislu enteroskopija, može vizualizirati mukozu tankog crijeva koja nije u doseg klasične ileokolonoskopije, omogućujući uzorkovanje oralnih dijelova tankog crijeva [33]. Dijagnostički prinos ove metode je komparabilan VCE – 63,4% (95%CI 42% to 82.3%), u bolesnika sa sumnjom na CB ili poznatom CB [117], a pokazuje veću osjetljivost u odnosu na MREC [118]. Ova procedura ipak zahtijeva duboku sedaciju ili opću anesteziju, uz moguće komplikacije – vjerojatnost većih komplikacija, u koje uključujemo krvarenje ili perforaciju je gotovo 1% [117], zbog kojih se smatra da je ova metoda preporučljiva smo u bolesnika s visokom kliničkom sumnjom na CB, koja nije potvrđena drugim metodama [94].

Zadovoljstvo pacijenta ključan je faktor u dijagnostičkom procesu, što utječe na zdravstveni ishod. Kada su u pitanju endoskopske metode, na zadovoljstvo pacijenta utječu brojni faktori, kao što su razina nelagode tijekom postupka, tehničke sposobnosti operatera i informiranje pacijenta o postupku, okolina, percipirana empatija od strane medicinskog tima [119,120].

1.8. Radiološke metode pretrage crijeva

Smjernice društava ECCO-ESGAR preporučaju različite radiološke tehnike oslikavanja kao pomoć u postavljanju dijagnoze i daljnjem praćenju tijekom CB. Kao glavnu tehniku slojevnog snimanja smjernice navode enterografiju magnetskom rezonancom (MRE), kojom možemo dobiti visokorezolucijske slike presjeka tijela i detektirati aktivnu upalu, strikture i fistule [85, 92].

Oslikavanje ima veliku ulogu u bolesnika s CB, jer dokazuje prisutnost i distribuciju bolesti, no podaci dobiveni tehnikama oslikavanja moraju biti upotpunjeni kliničkim, endoskopskim i histološkim nalazima. Najveća prednost radioloških metoda je prikaz crijeva između Treitzova ligamenta i ileocekalne valvule, s obzirom na relativnu nedostupnost ovog segmenta tankog crijeva endoskopskim tehnikama [121]. Tehnike slojevnog snimanja pružaju informaciju o ekstramuralnim i ekstraintestinalnim patološkim procesima, koji češće zahtijevaju kirurško liječenje. Tehnikama oslikavanja možemo dobiti uvid u postojanje drugih manifestacija CB, kao što su primarni sklerozirajući kolangitis, pankreatitis, nefrolitijaza ili sakroileitis [49].

U hitnim stanjima je klasična radiografija i dalje prisutna, unatoč razvoju tehnika slojevnog snimanja. Klasična radiografija može prikazati grube patoanatomske odnose (npr. pomak struktura) i prikazati određene anatomske i funkcionalne abnormalnosti. U bolesnika s CB, anteroposteriorni radiogram (AP) radiogram u stojećem položaju može prikazati znakove ileusa – aerolikvidne nivoe i distenziju crijeva, no treba imati na umu da distendirana crijeva mogu biti ispunjena isključivo tekućinom, što s obzirom na nedostatak kontrasta između mekotkivnih struktura na klasičnoj radiografiji nećemo moći prikazati [122].

Fluoroskopske kontrastne studije uključuju pasažu tankog crijeva (*small bowel follow trough* - SBFT). SBFT može biti nastavak kontrastne pretrage jednjaka i želuca ili kao zasebna pretraga. Kao kontrastno sredstvo preferira se vodena suspenzija barija (barijeva kaša), no kontraindicirana je kod sumnje na perforaciju crijeva. Kod sumnje na perforaciju, koristimo kontrastno sredstvo topivo u vodi, s obzirom da barijeva kaša može izazvati peritonitis, koji može biti i letalan. Mana vodotopivog kontrasta je razrjeđivanje tekućinom u proksimalnim dijelovima tankog crijeva, čemu pridonosi njegova hiperosmolarnost, te je korist u detekciji distalnih lezija (fistula, stenoza)

umanjena. Korištenje vodotopivog kontrastnog sredstva može biti od pomoći kod provjere pozicije vrha nazogastrične ili nazojejunalne sonde. Upravo koristeći nazojejunalnu sondu možemo direktno ubrizgati kontrast s posljedično boljim prikazom tankog crijeva, što nazivamo enteroklizom (*small bowel enteroclysis* – SBE). SBE je godinama bila referentni standard za evaluaciju tankog crijeva [121]. Ova tehnika zahtjeva više iskustva operatera za pravilno pozicioniranje sonde, posebno prolaska kroz pilorus i duodenalni zavoj, a bolesnici je teže podnose. Izvodi se postavljanjem 12-14 French-ne sonde pod kontrolom fluoroskopije u proksimalni jejunum, neposredno aboralno od *Treitzova* ligamenta (duodenojejunalne fleksure). Kao kontrastno sredstvo za SBE koristi se barijeva kaša sama ili sa zrakom kao negativnim kontrastnim sredstvom, što omogućuje bolji prikaz sluzničkog reljefa. Za vrijeme izvođenja fluoroskopskih pretraga (SBFT ili SBE), poželjno je „razmicati“ vijuge crijeva masažom abdomena, kako bi se bolje prikazale patoanatomske promjene, a potrebno je učiniti više radiograma u ortogonalnim ravninama, s obzirom da se promjene mogu podcijeniti samo iz jedne projekcije. Kao dodatak SBE ili SBFT može se učiniti peroralni pneumokolon – insufljanje zraka u kolon u trenutku kad oralno apliciran kontrast dosegne terminalni ileum, da bi se postigao prikaz ove regije dvostrukim kontrastom. Za relaksaciju ileocekalne valvule i bolji refluks zraka u terminalni ileum može se koristiti intravenski glukagon [122]. Ovom tehnikom proučavale su se nepravilnosti sluznice te promjer lumena [123]. Klasične luminografske metode su do razvoja tehnika slojevnog snimanja imale važnu ulogu u dijagnostici CB [113], no glavni nedostatak fluoroskopskih studija je njihovo ograničenje na lumen crijeva i površinske abnormalnosti sluznice, bez informacije o transmuralnosti upale ili ekstramuralnim manifestacijama [121]. Kao rješenje tog problema pojavila se CT enterografija (CTE), metoda kojom korištenjem većeg volumena neutralnog crijevnog kontrasta te tankim slojevima snimanja omogućuje evaluaciju stijenke, okolnog tkiva i organa, te ubrzo postaje metoda izbora oslikavanja crijeva u bolesnika s CB [124]. CT je omogućio detekciju zadebljanja crijevne stijenke, izvancrijevne upale, procjenu broja i veličine limfnih čvorova te ekstraluminalne kolekcije (sinuse, fistule i apscese). CT se pokazao izvrsnom metodom u dijagnostici promjena kod bolesnika s CB, ali primjena mora biti značajno limitirana zbog ionizirajućeg zračenja. Problem je posebno važan u pedijatrijske populacije, u koje je relativna smrtnost od karcinoma po jedinici doze zračenja

značajno veća u komparaciji s odraslom populacijom [125]. Problem ionizirajućeg zračenja posebno je relevantan u populaciji oboljelih od CB, ne samo zbog postavljanja dijagnoze u dječjoj ili ranoj adolescentnoj dobi, već i zbog potrebe za opetovanim oslikavanjem bolesnika. CT ostaje kao metoda izbora za dijagnosticiranje bolesnika s akutnim abdomenom. Za procjenu tankog crijeva poželjno je uz intravensko kontrastno sredstvo koristiti i oralni vodotopivi kontrast za bolji prikaz mukoze. Kontrast se može aplicirati gutanjem ili nazojejunalnom sondom [122].

Neovisno o modalitetu slojevnog snimanja, potrebna je dobra distenzija crijeva intraluminalnim kontrastom, a tražimo radiološke znakove aktivnosti. Ovisno o načinu primjene kontrasta, kao i kod fluoroskopskih metoda, razlikujemo enterografiju i enteroklizu, bez jasne prednosti jedne nad drugom [113,126]. Ipak, drugi autori navode da MR enterokliza pruža konzistentniju distenziju lumena jejunuma i ileuma, u odnosu na MR enterografiju, što omogućava bolju vizualizaciju ranih promjena, no postavljanje nazojejunalne sonde pacijenti teže podnose. Pozicioniranje nazojejunalne sonde se izvodi pod fluoroskopijom, što podrazumijeva dodatno izlaganje ionizirajućem zračenju pacijenta i operatera [127,128].

Autori nekoliko meta-analiza nisu pronašli konzistentnu razliku u preciznosti postavljanja dijagnoze između CT enterografije (CTE), MR enterografije (MRE) ili ultrazvuka tankog crijeva (*small bowel US*), s rasponom osjetljivosti i specifičnosti u rasponu od 85-95% [129–133]. Navedene studije ipak daju prednost metodama koje ne koriste ionizirajuće zračenje, a preferiranje pojedine metode ovisi o indikaciji, resursima institucije i željama bolesnika. Novija multicentrična studija na 284 bolesnika [134] daje prednost MRE zbog značajno bolje senzitivnosti za opseg bolesti (80% [95% CI 72-86]) i prisutnost bolesti (97% [91-99]) u odnosu na ultrazvuk (70% [62-78] i 92% [84-96]). Specifičnost MRE se također pokazala značajno većom u odnosu na ultrazvuk - 95% [85-98] naspram 81% [64-91].

Enterokliza magnetnom rezonancijom u današnje vrijeme predstavlja metodu izbora za evaluaciju tankog crijeva, posebno u bolesnika s CB. Ovom metodom izbjegava se izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju, izuzev prilikom postavljanja sonde, što je posebno važno zbog potrebe za ponavljajućim pregledima. Kao kontrast i metoda distenzije crijeva može se koristiti i obična voda, a na serijama T2 i T1

postkontrastnih sekvenci možemo proučavati hiperemiju mukoze i mezenterija, zadebljanje stijenke crijeva i mnoge komplikacije CB [122]. U MR znakove aktivne bolesti ubrajamo zadebljanje stijenke crijeva, visok signal stijenke na T2 mjerenim slikama, pojačanu imbibiciju i.v. kontrastnim sredstvom, potom tzv. „uslojavanje“ stijenke (visok signal hiperemične mukoze i nizak signal submukoze). Znakove akutne upale možemo pronaći i u mezenteriju - limfadenopatiju, hipervaskularizaciju *vasa recta* te proliferaciju masnog i fibroznog tkiva. Povijesno se klasičnim radiografskim znakom upalne bolesti crijeva smatrao smanjen peristaltički motilitet zahvaćenog segmenta. Zahvaljujući razvoju brzih sekvenci, MR-om možemo pratiti peristaltiku u stvarnom vremenu. Za potrebe praćenja peristaltike razvile su se tzv. „cine“ sekvence, kojima kontinuirano primamo signal iz debljeg sloja abdomena. [121].

Magnetska rezonanca pokazuje nekoliko značajnih prednosti kod oslikavanja bolesnika s UBC. Izostanak zračenja pruža mogućnost snimanja dinamičkih sekvenci (prikaza peristaltike), superiorni mekotkivni kontrast u odnosu na CT, čak i bez korištenja i.v. kontrastnog sredstva. U prošlosti je MR, na uređajima starije generacije bio limitiran na analizu zdjelične regije te je najveću korist imao u detekciji perianalne bolesti i fistula. Razvoj ultrabrzih pulsni sekvenci unatrag 15 godina omogućio je nastanak slika visoke rezolucije, slobodnih od artefakata disanja i peristaltike. MR oslikavanje danas počiva na tri osnovne sekvence – *single shot fast spin echo s half-Fourier* rekonstrukcijama (tzv. HASTE ili SSFSE), koje pružaju T2 slike bez artefakata pomaka, a služe za evaluaciju stijenke crijeva i ekstraluminalne tekuće kolekcije. Slijedeća osnovna sekvenca je *steady state free precession* (tzv. True FISP ili FIESTA), koja je izrazito osjetljiva na promjene u mezenteriju, kao što je hipervaskularizacija, proliferacija fibroznog i masnog tkiva te detekciju sinusa i fistula. Treća osnovna sekvenca je *dynamic fast 3D spoiled gradient echo T1 fat-supressed* sekvenca prije i poslije aplikacije kontrastnog sredstva (tzv. VIBE ili LAVA), kojom procjenjujemo uzorak i dinamiku imbibicije crijevnog stijenke [121,135].

MR zdjelične regije postao je standard u dijagnostici perianalne bolesti u bolesnika s CB, s obzirom da je vjerojatnost pojavnosti perianalnih fistula u bolesnika s CB izrazito visoka (30-50%) [136]. Superiorni mekotkivni kontrast MR-a pruža informacije o detaljnim anatomskim odnosima fistule i kompleksa analnih sfinktera, posebno

prema *m. levator ani*, što je presudno s obzirom na različit pristup u kirurškom liječenju. MR zdjelice je osjetljiva metoda za detekciju perianalnih apscesa, koji zahtijevaju hitno kirurško zbrinjavanje [121].

MR evaluacija crijeva tipično kombinira peroralno kontrastno sredstvo u velikom volumenu s ciljem distenzije crijeva, nakon čega slijedi dinamičko oslikavanje po aplikaciji intravenskog kontrastnog sredstva, što povećava osjetljivost za detekciju abnormalnosti crijevne stijenke [137]. Peroralni kontrast možemo aplicirati na dva načina, klasičnom *per os* ingestijom (MR enterografija) ili kateterom postavljenim u jejunum (MR enterokliza). Kontrasti koje možemo koristiti klasificiraju se u pozitivna, negativna i bifazična, ovisno o intenzitetu signala u T1- i T2- mjerenim slikama. Pozitivna kontrastna sredstva stvaraju visok signal na T1- i T2- mjerenim slikama, negativna kontrastna sredstva imaju nizak signal na T1- i T2- mjerenim slikama, dok bifazična kombiniraju nizak signal na T1- i visok na T2- mjerenim slikama. U pozitivna kontrastna sredstva ubrajamo sok od borovnice ili ananasa, u negativne mikro čestice željeza, a u bifazične vodu, polietilen glikol ili barij razrijeđen sa sorbitolom. Studija autora Rieber i sur. [138] je pokazala prednost niskog signala intraluminalnog kontrasta (negativnog kontrastnog sredstva) za bolju evaluaciju edema stijenke crijeva i imbibicije sluznice i.v. kontrastnim sredstvom, kao i bolje razlikovanje luminalne i ekstraluminalne tekućine te detekciju apscesa. U prednosti pozitivnih kontrastnih sredstava ubrajamo bolju detekciju zadebljanja stijenke crijeva. Danas se ipak dominantno koriste bifazična kontrastna sredstva, dominantno neapsobirajuća, visokoosmolarna sredstva, kao što je manitol, polietilenglikol i sorbitol [121]. Određeni autori preferiraju korištenje otopine manitola i mljevenog rogača [139,140], dok drugi preferiraju sorbitol [141].

MR enterokliza je bila prva MR tehnika za pregled tankog crijeva u bolesnika s CB, koja se bazirala na instilaciji kontrasta nazojejunalnom sondom. Prednosti MR enteroklize u odnosu na klasičnu fluoroskopiju je mogućnost detekcije ekstraluminalnih promjena [121]. Nazojejunalna sonda se kao i kod klasične fluoroskopske enteroklize pod kontrolom dijaskopskog uređaja postavlja vrškom u jejunum, a potom se instilira veća količina enteralnog kontrastnog sredstva (1.5-2 litre) kroz kateter, najčešće koristeći motoriziranu pumpu s ciljem postizanja uniformne distenzije. Refluks enteralnog kontrasta sprječavao bi balon koji se otvori

na vrhu katetera prije aplikacije kontrasta [135]. Veliki volumen kontrastnog sredstva je izrazito važan za postizanje optimalne distenzije, a dobra distenzija povećava senzitivnost za detekciju patoloških promjena crijevne stijenke [142]. Klasično se enteralni kontrast prethodno samom MR snimanju instilirao pod kontrolom dijaskopije, nakon čega se pacijent odmah premješta u MR uređaj, a po postizanju adekvatne distenzije. Danas zbog razvoja *thick slab* MR sekvenci kontrast se aplicira u samom uređaju, gdje se u realnom vremenu prati distenzija crijeva. Kada se postigne adekvatna distenzija, kreće mutiplanarno MR skeniranje, no ne postoji uniformni protokol optimalnog MR skeniranja.

Prethodno određenim sekvencama može se aplicirati antiperistaltik (buskopolamin ili glukagon), nakon što je postignuta maksimalna distenzija crijeva. Aplikacijom antiperistaltika smanjuje se degradacija slike zbog peristaltičkih valova [143]. Ipak, pojedini autori navode da se visoka dijagnostička preciznost može postići i bez primjene spazmolitika [144]. Za ubrzavanje pražnjenja želuca, može se koristiti metoklopramid kao gastroprokintek [145].

U najvećeg broja sekvenci akvizicija se radi u koronalnoj ravnini, zbog brzine snimanja cijelog volumena u donosu na aksijalne presjeke [146], ali i zbog položaja crijevnih vijuga zajedno s mezenterijem, odnosno bolje vizualizacije.

Kao neinvazivna alternativa MR enteroklizi razvila se MR enterografija, najviše zbog nelagode koja se javlja kod bolesnika prilikom postavljanja nazojunalne sonde, zbog čega bolesnici mogu i odbiti pretragu, no isti autori zaključuju da je MR enterokliza ipak metoda izbora, ponajviše zbog bolje distenzije crijeva i posljedično boljeg prikaza abnormalnosti crijevne stijenke, stenoza lumena i detekciju fistula [147]. MR enterografija podrazumijeva ingestiju hiperosmolarne tekućine kao bifazičnog kontrasta, što je ugodnije za bolesnike u odnosu na postavljanje sonde u sklopu MRE, ali uz češću suboptimalnu distenziju vijuga crijeva [148].

MR enteroklizom ili enterografijom proučavamo promjene tankog crijeva. Za ciljano proučavanje debelog crijeva razvila se MR kolonografija. MR kolonografija je specifična MR tehnika koja kombinira retrogradnu instilaciju vode s intravenskim kontrastom i tanke slojeve MR sekvenci. Inicijalno se koristila u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, a u bolesnika s UBC je bila rezervirana samo za one u

kojih kolonoskopija nije bila potpuna. MR kolonografija ipak posjeduje određene prednosti naspram kolonoskopije. U bolesnika s akutnim simptomima nema značajnog rizika od rupture crijeva, a kao i kod oslikavanja tankog crijeva, MR om možemo pratiti promjene u submukozi i mezenteriju. Za razliku od CT kolonografije, ne koristimo dvostruki kontrast (ne instilira se zrak), već samo toplu vodu. Patologija koju možemo prepoznati u bolesnika s CB ekvivalentna je onima na tankom crijevu – zadebljanje stijenke kolona, edem, postkontrastna imbibicija sluznice te upalne promjene mezenterija. MR nam može pomoći i u diferencijaciji između CB i UC, ako detektiramo ektramuralne promjene ili apscese [121].

MR enterokolonografija je protokol pregleda koji se razvio za potrebe simultane evaluacije tankog i debelog crijeva, posebno cekuma, koji je često zahvaćen konkomitantno s terminalnim ileumom [149]. Izvodi se kao kombinacija MR enterografije (oralna ingestija 1.5 l hiperosmolarne tekućine) te aplikacijom mlake vode putem Foley-eva katetera rektalno [150]. U literaturi ne nalazimo konzistentan protokol početka skeniranja u odnosu na ingestiju oralnog kontrasta. Grupa autora predlaže početak skeniranja nakon 20 minuta da bi se postigla dobra distenzija jejunuma te potom, ovisno o ispunjenosti vijuga tankog crijeva u zdjelici, ponovljeno skeniranje u kasnijem intervalu [151]. S obzirom da ovakva metoda vremenski opterećuje MR uređaj i pacijenta, drugi autori predlažu jedno skeniranje, koje započinje 40 minuta od početka ingestije oralnog kontrasta [140].

Neovisno o tehnici slojevnog snimanja, za dobru dijagnostičku informaciju neophodna je dobra distenzija crijevnih vijuga. Kolabirane crijevne vijuge mogu prikriti klinički važne lezije, podcijeniti razinu opstrukcije ili imitirati upalom zahvaćeni segment imitirajući patološko zadebljanje stijenke. Također, kolabirane vijuge mogu pokazati postkontrastu imbibiciju poput upalom zahvaćenih segmenata [3,127,148]. Posebno je važna dobra distenzija terminalnog ileuma s obzirom na frekvenciju pojavnosti bolesti u ovoj regiji, a ileocekalni fenotip CB češće dovodi do striktura, perforacija i potrebe za kirurškim liječenjem [149,152]. Spazmolitici kod enterokolonografije u kombinaciji s refluksom tekućine kroz ileocekalnu valvulu značajno povećavaju dijagnostički potrebnu distenziju tankog crijeva, posebice terminalnog ileuma [153]. Pacijenti u kojih je upalom zahvaćen proksimalni segment crijeva imaju lošiju prognozu, učestale relapse većeg intenziteta i češće

hospitalizacije te kirurške zahvate u usporedbi s bolesnicima u kojih nije zahvaćen proksimalni segment tankog crijeva. Proksimalni segment tankog crijeva je i teže dostupan endoskopskim metodama, stoga je distenzija jeunuma od velike važnosti u dijagnostici CB [154,155].

Ultrazvuk ima ograničenu primjenu u dijagnostici bolesti tankog crijeva, posebno u odraslih, no može pokazati zadebljanje stijenke u pedijatrijske populacije. U djece se ultrazvukom može dijagnosticirati intususcepcija. Klasična (direktna) angiografija nema indikaciju za izvođenje u bolesnika s Crohnovom bolesti, a koristi se isključivo prilikom embolizacije krvarenja iz sluznice tankog crijeva [122].

Kao novija metoda navodi se ultrazvuk tankog crijeva potpomognut intravenskim kontrastom (*contrast enhanced ultrasound – CEUS*). Meta-analiza 8 studija, koja je uključila 332 pacijenta, pokazala je ukupnu osjetljivost od 0.94 (95% CI 0.87-0.97) i specifičnost 0.79 (95% CI 0.67-0.88) u detekciji CB, no autori navode značajnu heterogenost u metodologiji i neujednačenu sonografsku definiciju CB između studija, stoga su potrebna daljnja istraživanja da bi se potvrdila vrijednost ove metode u kliničkoj praksi [156].

Ultrazvučni pregled tankog crijeva nakon oralne aplikacije kontrasta (*small intestine contrast-enhanced ultrasonography – SICUS*) bazira se na dinamičkom praćenju prolaska oralno aplicirane hiperosmolarne otopine kroz crijeva, koristeći konveksnu i linearnu sondu. Vrijednost SICUS metode je u visokoj osjetljivosti za detekciju stenoza i fistula [157], no za cijeli pregled je potrebno izdvojiti i do 45 minuta [158].

Tehnike nuklearne medicine se rijetko koriste za dijagnostiku patologije tankog crijeva, danas tek za prikaz ektopične sluznice želuca (npr. Kod Meckelova divertikula) koristeći tehnećij-99m pertehnetat [122]. Izloženost ionizirajućem zračenju bolesnicima s CB ipak je najveća kod CT pretraga, što može značajno povećati rizik od nastanka karcinoma [159]. Dvije studije [160, 161] su pokazale da kumulativnu efektivnu dozu (CED) veću od 75 mSv primi 2.4 - 15.5% odraslih bolesnika s CB, što povećava smrtnost od karcinoma za više od 7%. Doza zračenja pozitivno korelira s težinom CB, što uvjetuje potrebu za učestalim kontrolama, te dob pri postavljanju dijagnoze manja od 17 godina, lokalizacija bolesti (i) u gornjem dijelu probavnog trakta, potreba za intravenskom kortikosteroidnom terapijom te više od

jednog operativnog zahvata na crijevima. Treba naglasiti da su obje studije pratile bolesnike do 2005., odnosno 2007. godine, a s obzirom na značajno veću utilizaciju MR i UTZ oslikavanja u zadnjem desetljeću [33], te značajnim smanjenjem doze novijim CT tehnikama [162,163], pretpostavka je da je danas ipak značajno manji broj bolesnika izložen velikim dozama zračenja, no ne nalazimo potvrdu u literaturi. Također, bolesnici s CB prime gotovo dvostruko veću dozu u komparaciji s bolesnicima koji boluju od UC [164], no i ova studija je pratila bolesnike do 2008. godine, a ne nalazimo novije podatke u literaturi.

Za detekciju komplikacija, kao što su apscesi, fistule i stenozе tehnike slojevnog snimanja su se međusobno pokazale ekvivalentnima [133].

U usporedbi s endoskopijom, MR obično ne uzrokuje fizičku nelagodu, ali drugi faktori poput glasne buke, ograničenog prostora, pripreme crijeva i trajanja postupka mogu izazvati anksioznost i negativno utjecati na zadovoljstvo pacijenata [165]. Komunikacija prije i nakon postupka te sposobnost medicinskog osoblja da stvore ugodno, povjerljivo okruženje također može značajno utjecati na iskustvo pacijenta.

1.9. Ocjena aktivnosti bolesti

S obzirom na različite terapijske pristupe raste potreba za procjenom aktivnosti bolesti tankog crijeva tehnikama slojevnog snimanja.

Kao i kod ulceroznog kolitisa, u bolesnika s CB razlikujemo one koji su refraktorni na kortikosteroidnu terapiju te one koji su ovisni o kortikosteroidnoj terapiji. Ako u bolesnika unatoč terapiji *prednisolonom* u standardnoj dozi od 0.75 mg/kg na dan tijekom 4 tjedna ne dolazi do poboljšanja, bolest nazivamo refraktornom. Ako u bolesnika ne možemo smanjiti dozu ispod 10 mg *prednisolona* dnevno unutar 3 mjeseca od početka terapije bolest nazivamo steroid-ovisnom. Bolest je steroid-ovisna i ako dolazi do relapsa unutar 3 mjeseca od prekida terapije *prednisolonom*. Remisija može biti spontana ili inducirana terapijom. Bolest može biti i lokalizirana, ako zahvaća ukupno manje od 30 cm crijeva, a nazivamo ju ekstenzivnom ako zahvaća više od 100 cm crijeva (kontinuirano ili u zbroju diskontinuirano) [25].

1.9.1. Klasifikacije Crohnove bolesti

Montrealska klasifikacija je široko korišten indeks u bolesnika sa CB, koji se bazira na nekoliko važnih kliničkih faktora – dob nastupa, lokalizaciji bolesti i fenotipu (ponašanju bolesti). Montrealskom klasifikacijom pratimo progresiju bolesti te odgovor na terapiju, a možemo predviđati i dugoročnu prognozu za bolesnika. Prva verzija predstavljena je 2005. godine, a rezultat je modifikacije Bečke klasifikacije iz 1998. godine, u odnosu na koju je dodana dobna podskupina bolesnika mlađih od 16 godina. Bolesnici u kojih bolest nastupa rano pokazuju drugačiju patofiziologiju i tijek bolesti. Dodana je i podskupina ovisna o lokalizaciji - perianalna bolest kao podskupina penetrirajućeg fenotipa. Lokalizacija bolesti isključivo u gornjem probavnom sustavu više nije odvojena skupina, već se pridodaje preostalim lokalizacijama kao konkomitantna. Fenotipski Montrealska klasifikacija razlikuje nestrikturirajući i nepenetrirajući oblik, strikturirajući oblik i penetrirajući oblik, a kako je ranije navedeno, ovim oblicima može se pridodati perianalna bolest. Po lokaciji izdvojeni segmenti su ileum, kolon, ileum i kolon te gornji probavni sustav [28,166].

Gastrointestinalni simptomi ne moraju biti prisutni konkomitantno s upalom sluznice te izostanak jasnih simptoma ne isključuje progresivno oštećenje crijeva te stvaranje fistula, apscesa i striktura. Simptome je važno procijeniti prilikom postavljanja dijagnoze te svake kontrole, a za kvantifikaciju stanja bolesnika možemo se poslužiti indeksima, poput CDAI – *Crohn's disease activity indeks*-om. CDAI datira iz 1970-ih godina, a osmišljen je za praćenje terapijskog učinka. U CDAI ulazi broj tekućih i mekih stolica unatrag tjedan dana, opće stanje po pojedinom danu unatrag tjedan dana, prisutnost komplikacija (artralgija ili artritis, iritis ili uveitis, eritema nodosum, pioderma gangrenosum ili aftozne ulceracije, fistule ili apscesi te vrućica unatrag tjedan dana. Ocjenjuje se potreba za korištenjem lijekova za suzbijanje proljeva (npr. opijata), prisutnost abdominalne tvorbe, hematokrit i odstupanje od standardne tjelesne težine za bolesnika. CDAI niži od 150 označava remisiju, blagom bolesti smatra se indeks od 150-220, umjereno teškom 220-450, dok se CDAI iznad 450 smatra teškom bolešću. Kod bolesnika u remisiji možemo izračunati „bazni“ CDAI, a svaki porast za više od 100 bodova označava relaps. Relaps je čest ako se javlja 2 ili više puta godišnje, a rijedak ako se javlja jednom godišnje ili rjeđe [167]. Crohnova bolest može biti i kontinuirana – trajno aktivna, bez razdoblja remisije. CDAI, poput *Harvey-Bradshaw* indeksa, temelji se na subjektivnoj procjeni simptoma, a pokazano je da je razina korelacije s upalom sluznice niska. Također, u kliničkoj praksi ga je teško izračunati, od pacijenata traži praćenje aktivnosti simptoma u obliku dnevnika, skor značajno ovisi o proljevastim stolicama (koje ne moraju biti posljedica upale), ne može se koristiti u bolesnika sa stomom ili drugih kirurških zahvata na crijevima, stoga se danas rijetko koristi. CDAI može ukazivati na remisiju čak i u bolesnika s endoskopski dokazanom aktivnom upalom sluznice. S druge strane, bolesnik koji pati od iritabilnog kolona može imati visok CDAI indeks. U *Harvey-Bradshaw* indeks (HBI) ulazi opće stanje, bol u trbuhu, broj tekućih stolica u danu, abdominalna tvorba i prisutnost komplikacija, no kao i CDAI, skor značajno povećava proljev, koji je ipak nespecifičan pokazatelj aktivnosti bolesti [168]. HBI skor jednak ili manji od 4 definiraju kliničku remisiju, no treba naglasiti da i HBI ne korelira s objektivnim markerima upale u Crohnovoj bolesti [169].

S obzirom na različitost kliničkih manifestacija, za perianalnu bolest se služimo PDAI – *perianal disease activity indeks*-om. Predstavlja zlati standard u procjeni stupnja perianalne bolesti. Osjenjujemo iscjedak, bol, stupanj dispareunije, vrstu perianalne

bolesti i stupanj otvrdnuća perianalne regije. Za praćenje bolesnika možemo koristiti i upitnik o upalnim bolestima crijeva IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, koji za bodovnu ocjenu aktivnosti bolesti kombinira simptome te socijalno, emocionalno i opće stanje bolesnika. Klinički indeksi su se pokazali korisnima samo kao alat komplementaran endoskopskim, laboratorijskim i radiološkim tehnikama [94].

U upotrebi su i endoskopski indeksi, za koje je potrebna biopsija sluznice.

CDEIS - *Crohn's disease endoscopic index of severity* analizira rezultate ileokolonoskopije s biopsijom. Patohistološki i endoskopski se ocjenjuje dubina ulceracija, površina zahvaćena upalnim promjenama te posebno površina prožeta ulceracijama [170]. Pojednostavljena verzija, *Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's disease* (SES-CD), također se pokazao kao dovoljan, reproducibilan i pouzdan skor [105]. U bolesnika u kojih se učinjena resekcija možemo se pomoći *Rutgeerstovim indeksom* – postoperativni indeks koji procjenjuje rizik od recidiva nakon ileokolične resekcije, ocjenom pojavnosti bolesti na anastomozi [171].

Veliki klinički problem stvara slaba korelacija endoskopskih indeksa i indeksa zasnovanih na aktivnosti bolesti s ocjenom simptoma te da bi se upotpunila procjena proširenosti bolesti, treba primijeniti neku od slikovnih metoda i indeksa. Najviše se za tu svrhu upotrebljava MaRIA - *Magnetic Resonance Index of Activity*, koji dobro korelira s CDEIS, a pouzdan je i u procjeni odgovora na terapiju. U kliničkim istraživanjima koristi se i *Lemannov indeks* koji kliničke, endoskopske i slikovne te kirurške nalaze iz svih segmenata integrira u jedan rezultat. sMARIA je pojednostavljena verzija MARIA sustava bodovanja. Protokoli MR procjene tankog crijeva međusobno nisu ujednačeni. Za MARIA (i sMARIA) skor potrebna je rektalna aplikacija 2000 mL fiziološke otopine i standardna priprema bolesnika kao za kolonoskopiju, što dokazano poboljšava distenziju crijeva i smanjuje artefakte zbog peristaltike. Međutim, za Clement skor (koji u ocjenu uzima i DWI) retrogradna aplikacija fiziološke otopine se ne upotrebljava, a umjesto glukagona se upotrebljava buskopolamin [172].

1.10. Liječenje Crohnove bolesti

Cilj liječenja CB je kontrola simptoma, poticanje i održavanje remisije te prevencija komplikacija. Tip liječenja ovisi o lokalizaciji, aktivnosti i ponašanju bolesti, kao i općem stanju bolesnika i osobnim preferencijama. Osim upale crijeva, izbor terapije ovisi i o prisutnosti ekstraintestinalnih manifestacija i komplikacija, kao što su apscesi, stenoze ili perianalna bolest [80,92].

Prije početka terapije, potrebno je utvrditi da li se bolesnikove tegobe mogu pripisati aktivnoj CB, stoga je potrebno isključiti ostale diferencijalno-dijagnostičke mogućnosti, kao što su crijevne infekcije ili sindrom bakterijskog prerastanja, iritabilna bolesti crijeva ili drugo. Neprepoznavanjem drugih stanja možemo terapijom ugroziti bolesnika odgađanjem pružanja adekvatne terapije ili dovesti do neuspjeha liječenja [33].

Glukokortikoidi imaju centralu ulogu u liječenju CB. Budesonid (lokalna th.) u ileocekalnoj CB je jednake učinkovitosti kao i prednisolon (sistemska th.) u uspostavljanju remisije kod bolesnika s blagom do srednje teškom CB, s učinkovitošću od iznad 50% (CDAI <150), ali sa značajno manje nuspojava [173]. Kod težeg oblika ileocekalne CB, lokalna terapija je inferiorna sistemskim glukokortikoidima [174].

Uz glukokortikoide, učinkovitu terapiju pružaju i anti-TNF lijekovi te vedolizumab i ustekinumab. Korištenje ovih lijekova razmatra se u bolesnika refraktornih na glukokortikoidnu terapiju, tj. u bolesnika s lošim prognostičkim faktorima, te kod relapsa u onih bolesnika koji su na imunomodulatornoj terapiji. U loše prognostičke faktore ubrajamo strikturirajuću ili penetrirajuću bolest, perianalne fistule, dob manju od 40 godina pri dijagnozi, a ovakvih bolesnika nalazimo i do 30% [92,175].

Imunomodulacijska terapija, azatioprin i metoterksat, sporog su terapijskog učinka, koji nastupa za do 12-16 tjedana te se upotrebljavaju u pravilu kao terapija održavanja remisije, dok se glukokortikoidi izbjegavaju u održavanju remisije, zbog poznatih nuspojava dugotrajnog korištenja ovih lijekova. Upotreba glukokortikoida, osim iznimno, ne bi trebala trajati duže od 3 mjeseca, te se kod dugotrajnijeg liječenja preferiraju imunomodulatori i biološka terapija. Treba navesti da je metotreksat kontraindiciran u osoba koje planiraju zasnivanje obitelji. Aminosalicilati

koju su se nekad učestalo propisivale bolesnicima s CB, danas se primjenjuju samo u bolesnika s blagim koloničkim oblikom CB [92].

Uz medikamentozno liječenje, u bolesnika s CB primjenjuje se i kirurška resekcija teško oštećenih segmenata probavne cijevi ili zatvaranje fistula. Cilj kirurškog liječenja je smanjiti mortalitet te poboljšati kvalitetu života. Većina bolesnika s CB treba jednu ili više operacija tijekom života, odnosno gotovo 80% bolesnika nakon 20 godina od postavljanja dijagnoze [176]. No, u posljednje vrijeme pratimo smanjenje frekvencije operacijskih zahvata [177], što je u bolesnika sa strikturirajućim fenotipom rezultat bolje selekcije bolesnika i napretka endoskopske terapije [33,178]. CREOLE studija [179] pokazala je da možemo predvidjeti koji će bolesnici sa strikturirajućim fenotipom imati veću vjerojatnost dobrog odgovora na biološku terapiju na temelju kliničkih faktora (korištenje imunosupresivne terapije, simptomi opstrukcije, intenzitet i trajanje simptoma te MRE karakteristikama (dužina strikture <12 cm, prestenotička dilatacija tankog crijeva 18-29 mm, imbibicija stijenke i izostanak fistula). Pokazalo se više od polovice bolesnika nije trebalo operacijski zahvat ni nakon 4 godine od početka biološke terapije.

Intraabdominalni apscesi u CB su rezultat mikroperforacija crijevne stijenke. Kod tijeka bolesti koji rezultira nastankom fistula i apscesa, kirurška intervencija može izostati nakon uspješne radiološke perkutane drenaže i antibiotske terapije. Ovakav ne-kirurški pristup može biti uspješan kod više od polovice bolesnika [180,181]. Ako unatoč perkutanoj drenaži nema kliničkog poboljšanja ili kod multiplih intraabdominalnih apscesa te onih koji nisu dostupni perkutanoj drenaži, indiciran je operativni zahvat [176].

Intraabdominalne fistule stvaraju se s okolnim visceralnim organima (mokraćni mjehur i vagina), između pojedinih vijuga crijeva te s trbušnom stijenkom.

Kod razvoja enterovaginalnih fistula u većine bolesnica je potrebna kirurška terapija, dok do zatvaranja fistule (potpuni odgovor) isključivo nakon medikamentozne terapije možemo očekivati u 38.3% rektovaginalnih fistula, te parcijalni odgovor u 22% bolesnica. Rezultati su pozitivniji kod anti-TNF terapije, kod koje možemo očekivati potpuni odgovor u 41% bolesnica.

Enterovezikalne fistule najčešće nastaju kod ekstenzivne bolesti ileuma, a često koegzistiraju s ostalim tipovima fistula. Oko 3 puta su češće u muškaraca, moguće zbog uterusa kao protektivnog organa između ileuma i mokraćnog mjehura. Enterovezikalne fistule manifestiraju se urinarnim infekcijama i pneumaturijom, dok se fekalurija i hematurija rjeđe pojavljuju [176]. Kod bolesnika koji razviju enterovezikalne fistule, u većine (iznad 65%) možemo očekivati zatvaranje fistule na medikamentoznu terapiju [182]. Autori ove meta-analize ipak upozoravaju da su potrebna daljnja istraživanja, s obzirom na mali broj ispitanika i nisku kvalitetu ranije publiciranih studija.

Enterokutane fistule, koje mogu biti primarne ili poslijeoperacijske [176], često rezultiraju velikim nutritivnim deficitom, stoga je prije kirurške terapije, koja mora obuhvatiti i resekciju crijeva zahvaćenog aktivnom upalom, potrebno izvršiti korekciju nutritivnog statusa, biokemijsku optimizaciju organizma te drenažu ev. pridruženog apscesa. Enterokutane fistule se ne smatraju urgentnom indikacijom. Kod pojedinih bolesnika medikamentozna terapija bazirana na anti-TNF terapiji može rezultirati potpunim zatvaranjem. Treba naglasiti da se kirurška terapija primarne fistule smatra učinkovitom, s manje od 5% recidivnih fistula unutar 3 mjeseca [33,183].

Enteroenteralne fistule česte su kod CB, najčešće zahvaćaju ileum i cekum, a nalazimo ih dominantno između susjednih crijevnih segmenata. S obzirom da su često asimptomatske, ne zahtijevaju kirurško liječenje, no nerijetko rezultiraju nastankom apscesa, a upala crijeva uz fistulu nastankom striktura [176,184].

Kod perianalne bolesti veliku ulogu ima MR zdjelice, zbog dobrog definiranja anatomskih odnosa fistula. U usporedbi s kliničkim pregledom pod anestezijom i endosonografijom, MR se postavila kao superiorna metoda, s osjetljivosti od 90% (185). Prednost MR-a je i u detekciji manjih apscesa, posebno u bolesnika s apscesnim kolekcijama u supralevatornom području i većim induracijama, koje otežavaju klinički pregled [186]. Više autora naglašava komplementarnost kliničkog pregleda, ultrazvuka i MR-a [33,85].

U indikacije za hitan kirurški zahvat ubrajamo slobodnu perforaciju i masivno krvarenje. Slobodna perforacija u bolesnika s CB veže se uz toksični kolitis i megakolon [176], no u ranijim studijama se kao najčešće mjesto perforacije navodi

ileum [187,188]. Terapija u slučaju krvarenja ovisi o stanju bolesnika, prvenstveno hemodinamskoj stabilnosti. Ako je pacijent hemodinamski stabilan, mjesto krvarenja se locira endoskopskim metodama, u koje uključujemo i VCE, te CT angiografijom [189]. Metode nuklearne medicine, u koje ubrajamo tehnecijem obilježene eritrocite, danas se koriste izrazito rijetko. Ako je pacijent hemodinamski nestabilan, indiciran je hitan kirurški zahvat i „slijepa“ resekcija crijeva. Slijepa resekcija se u hemodinamski stabilnih bolesnika može izbjeći perkutanom transarterijskom embolizacijom, ali samo ako mjesto krvarenja nije dostupno endoskopskom tretmanu, kod recidivnih krvarenja nakon endoskopske ligacije/ablacije, a indicirano je i kod bolesnika koji nisu kirurški kandidati [190].

Indikacije za operativni zahvat postavljaju se temeljem neuspjeha medikamentoznog liječenja, u slučaju razvoja komplikacija koje se ne mogu ili se nisu uspješno liječile medikamentima, endoskopski ili metodama intervencijske radiologije, potom, kod nastanka displazije ili tumora te kod zastoja rasta u djece [176].

Promjene životnih navika, kao što su prestanak pušenja, reduciranje stresa i zdrava prehrana mogu pomoći u kontroli simptoma CB.

2. Cilj istraživanja

Opći cilj studije je odrediti provedivost MR enterokolonografije s posebnim osvrtom na dijagnostički prihvatljivu distenziju kao preduvjet procjene crijevne stijenke u bolesnika s Crohnovom bolesti i zdravih ispitanika.

U specifične ciljeve uvrstili smo:

1. odrediti optimalan te dijagnostički prihvatljiv vremenski razmak između ingestije hiperosmolarne tekućine i MR skeniranja
2. utvrditi ulogu spazmolitika nakon vodene klizme u postizanju dijagnostički dostatne distenzije pojedinih segmenata tankog crijeva
3. usporediti distenziju tankog crijeva i karakteristika CB (lokalizacija, aktivnost upale, težina bolesti)
4. utvrditi razlike u dijagnostičkoj distenziji tankog crijeva između bolesnika s CB i zdravih ispitanika
5. odrediti ulogu dobi, spola, indeksa tjelesne mase i pražnjenja želuca na distenziju pojedinih segmenata tankog crijeva

Postavili smo sljedeće hipoteze:

1. primjenom MREC postiže se dijagnostički prihvatljiva distenzija tankog crijeva u svim segmentima, uključujući jejunum i terminalni ileum koji imaju poseban dijagnostički značaj
2. spazmolitici mogu nedijagnostičke MREC promijeniti u dijagnostički prihvatljive i značajno poboljšati dijagnostičku vrijednost metode
3. primjena MREC omogućuje dijagnostičku distenziju tankog crijeva u svih fenotipova CB te u zdravih ispitanika bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase ili retenciju tekućine u želucu.

3. Materijali i metode

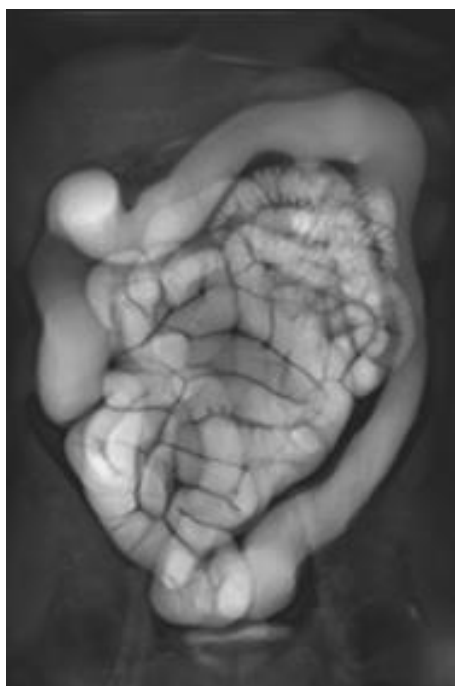
Studija je konstruirana kao prospektivna. Uključili smo sve bolesnike starije od 18 godina s poznatom Crohnovom bolesti, koji su bili podvrgnuti MR enterokolonografiji u razdoblju od veljače 2014. do ožujka 2015. godine, ukupno 179 bolesnika. Četiri pacijenta smo isključili iz studije zbog nemogućnosti ingestije barem 1000 mL oralnog kontrastnog sredstva, a 11 bolesnika smo isključili zbog prisutnosti ileostome ili ranije značajne resekcije tankog crijeva. Konačna grupa bolesnika sastojala se od 164 bolesnika (106 žena, 58 muškaraca). Dobni raspon je bio od 18 – 67 godina (srednja dob 38 godina, SD 14.1 godina).

Kontrolnu skupinu činilo je 55 zdravih volontera kojima nije dokazan značajan gastrointestinalni poremećaj ili povijest sumnje na upalnu bolest crijeva. Kontrolna skupina regrutirana je u istraživanje od ožujka 2013. do travnja 2015. Ispitanici su bili obavezni ispuniti upitnik, a kriterij isključivanja obuhvaćao je raniju laparotomiju, učestale grčevite boli u abdomenu u anamnezi, duže periode proljeva, krvi ili sluzi u stolici, značajan gubitak na težini, poznatu divertikulozu crijeva i pozitivne laboratorijske markere upale. Ispitanici kontrolne skupine bili su praćeni 24 do 36 mjeseci (prosječno 31 mjesec, SD 3 mjeseca) nakon MR enterokolonografije, da bi potvrdili nepromijenjen klinički status. Dva ispitanika smo isključili iz kontrolne skupine zbog sumnje na blagu upalnu bolest crijeva, koju su postavili gastroenterolozi, unatoč neodređenog nalaza kolonoskopije i histopatologije. Završna skupina zdravih volontera koja je činila kontrolnu skupinu sastojala se od 53 ispitanika (40 žena, 13 muškaraca, dobnog raspona od 18-71 godine, srednje dobi 40.5 godina, SD 14.2 godine).

Svi ispitanici prošli su standardnu pripremu (čišćenje) crijeva prije MREC, koja uključuje otopinu polietilen glikola dan prije pretrage. MREC se u svih ispitanika izvodio ujutro, a bolesnici su bili natašte najmanje 5 sati prije pretrage. Prije pretrage pacijenti su morali popiti najmanje 1000 mL, a najviše 1500 mL otopine koja sadrži 0.25% manitola, ovisno o njihovoj konstituciji i sposobnosti da popiju zadanu količinu hiperosmolarne tekućine. Pacijenti su nasumično izabrani u 5 podgrupa s predefiniranim vremenskim odmacima između početka ingestije otopine i početka MRI skeniranja, koji su bili u zadanim rasponima od 30, 45, 60 i 90 minuta. Ispitanici

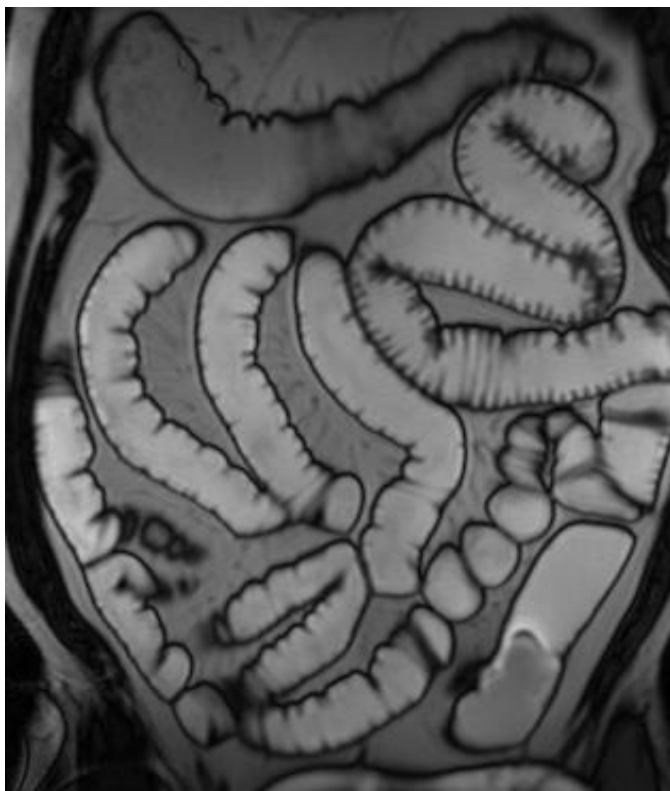
su popili ukupnu količinu otopine jednakomjernim tempom pijenja u zadanom rasponu prije skeniranja, ali ne dužem od 60 minuta. Nismo koristili prokinetike za stimulaciju pražnjenja želuca. Za vrijeme skeniranja ispitanici su u MR uređaju ležali potrbuške, s ciljem autokompresije i razmicanja vijuga tankog crijeva te postizanja bolje razlučivosti vidljivosti na MR slici.

MREC skeniranje izvođeno je na 1.5 T MR uređaju (Magnetom Avanto, Siemens, Elangen, Njemačka) s gradijentima magnitude 20 mT/m. Prijamne zavojnice ugrađene u stol kombinirane su s dvije zavojnice kojima se obavlja tijelo bolesnika da bi se omogućio simultani prihvata signala iz čitavog tankog i debelog crijeva. Nakon rektalnog postavljanja Foley-evog katetera, učinjena je prva *steady state free precession (SSFP)* koronalna sekvenca (TR = 3.02 ms, TE = 1.77 ms, FA = 60, debljina sloja = 4 mm). Nakon sekvence, uslijedila je aplikacija mlake vode (iz vodovoda). Punjenje kolona vodom praćeno je half-Fourier acquired single-shot turbo spin echo (HASTE) sekvencom (TR = 1000 ms, TE = 96 ms) u koronalnoj ravnini debljine sloja 100 mm da bi se postigla što bolja distenzija kolona. „Thick slab“ HASTE sekvenca s vrlo kratkom akvizicijom (1 sekunda) se ponavljala do potpunog punjenja debelog crijeva (Slika 1).

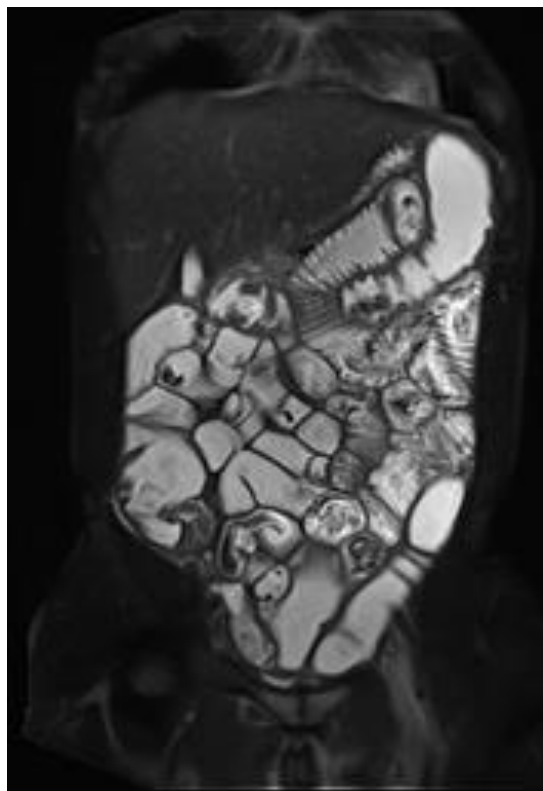


Slika 1 – koronalna HASTE sekvenca debljine sloja 100 mm.

Kad se debelo crijevo dovoljno proširilo apliciranom vodom, učinila se druga SSFP sekvenca u koronalnoj ravnini (Slika 2), nakon koje je uslijedila tanka višeslojna HASTE sekvenca (TR = 900 ms, TE = 80 ms, debljina sloja = 4 mm, također u koronalnoj ravnini (Slika 3), s i bez supresije masti (dvije akvizicije).



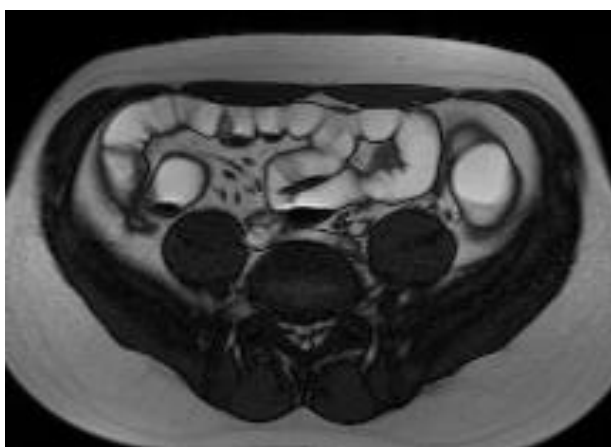
Slika 2 - druga SSFP sekvenca u koronalnoj ravnini.



Slika 3 – HASTE sekvenca u koronalnoj ravnini sa supresijom masti.

Transverzalna SSFP sekvenca (TR = 3.55 ms, TE = 1.44 ms, FA = 50, debljina sloja = 8 mm) od kupola dijafragme do kvrge sjedne kosti je bila završna sa T2 mjerenjem na kojoj je voda u lumenu crijeva svijetlog signala (Slika 4), nakon čega su slijedile T1 mjerene sekvence na kojima je voda u lumenu tamna, prije i poslije a i.v. aplikacije gadolinijskog kontrasta. Prije T1 sekvenci koje će uslijediti, ispitanicima je apliciran spazmolitik (butil skopolamin), u dozi od 20-40 mg, ovisno o procjeni distenzije crijeva i konstitucije bolesnika. Prva T1 sekvenca bila je gradijentna „breath-hold“ 3D (3DT1WI, TR = 4.29 ms, TE = 1.66 ms, rezolucija u ravnini skeniranja 1.6 mm) (Slika 5). Nakon native T1 sekvence uslijedila je aplikacija paramagnetskog kontrastnog sredstva (Dotarem, Guebert, Francuska) u dozi od 0.15

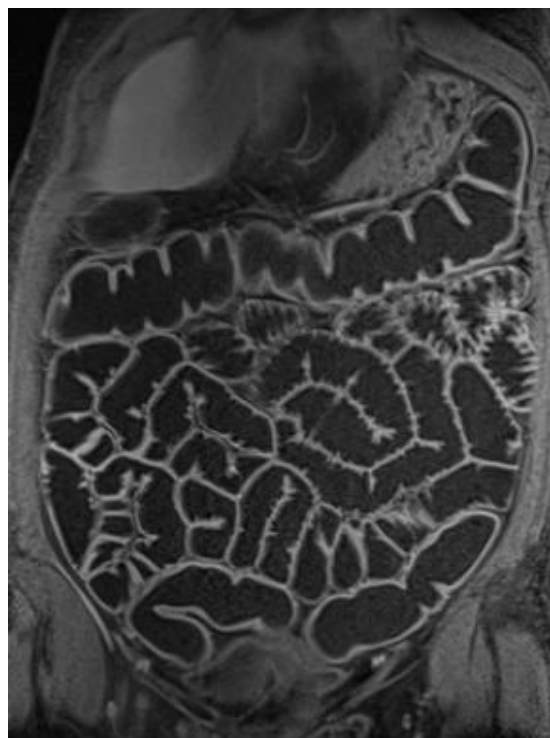
mmol/kg, brzinom protoka 3 mL/s (Slika 3). Postkontrastne 3DT1WI sekvence su ponavljane koristeći iste akvizicijske parametre nakon 75 s i 120 s. Između dvije postkontrastne 3DT1WI, učinjena je treća koronalna SSFP sekvenca. Prosječno vrijeme boravka ispitanika u MR uređaju iznosilo je 40 minuta (raspon od 30 minuta do 60 minuta). Kao komplikacije, registrirali smo prolaznu mutnoću vida nakon aplikacije spazmolitika, koja je trajala od nekoliko sekundi do najviše 5 minuta, a javila se u 22/164 ispitanika (13,4%). Nevoljnu evakuaciju crijevnog sadržaja (dominatno instilirane vode) za vrijeme MR skeniranja imalo je 14/164 ispitanika (8,5%).



Slika 4 – transverzalna SSFP sekvenca.

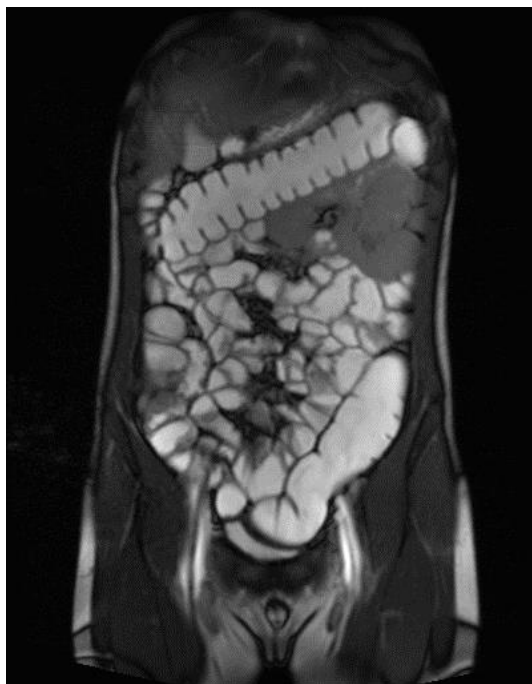


Slika 5 – nativna koronalna VIBE sekvenca.

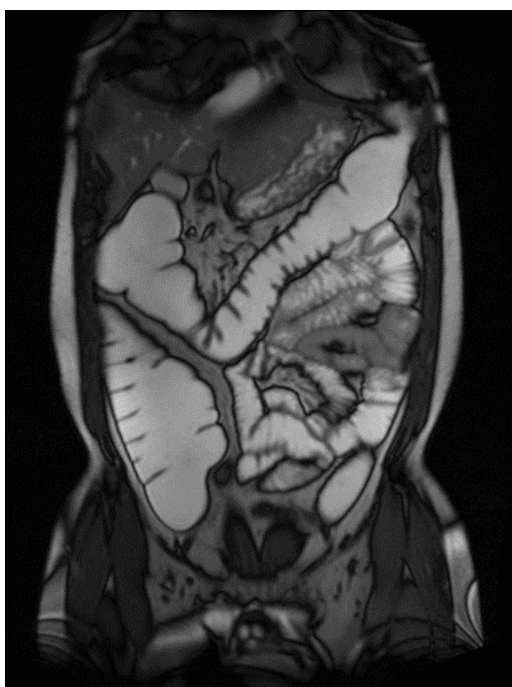


Slika 6 – postkontrastna koronalna VIBE sekvenca.

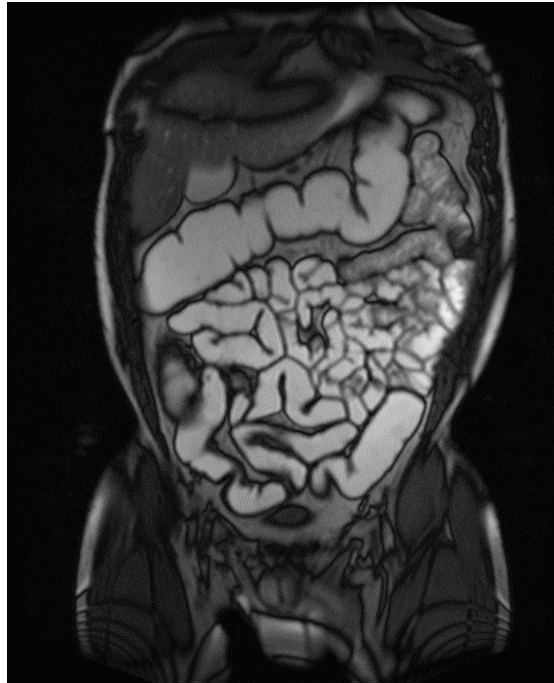
Kvaliteta distenzije crijeva podijeljena je u pet kategorija; 1.) nekoliko kolabiranih vijuga crijeva ili duži segment crijeva bez vidljivog lumena (Slika 7), 2.) izolirani kolaps kratkih segmenata crijeva (Slika 8),, 3.) osrednja, ali dijagnostički prihvatljiva distenzija crijeva s vidljivim lumenom duž cijelog segmenta (Slika 9),, 4.) dobra distenzija crijeva s pojedinim segmentima potpune distenzije (Slika 10),, 5.) potpuna distenzija čitavog segmenta (Slika 11),. Kategorije 1 i 2 smatrale su se nedovoljnima za postavljanje dijagnoze, dok su kategorije 3 – 5 smatrane dijagnostički prihvatljivim. Odvojeno smo promatrali 5 segmenata crijeva: jejunum, ileum (bez terminalnog segmenta), terminalni ileum, cekum i preostali kolon.



Slika 7 – Koronalni SSFP pokazuje kolabiranu većinu vijuga jejunuma (kategorija 1) i dobru distenziju ostalih segmenata tankog i debelog crijeva.



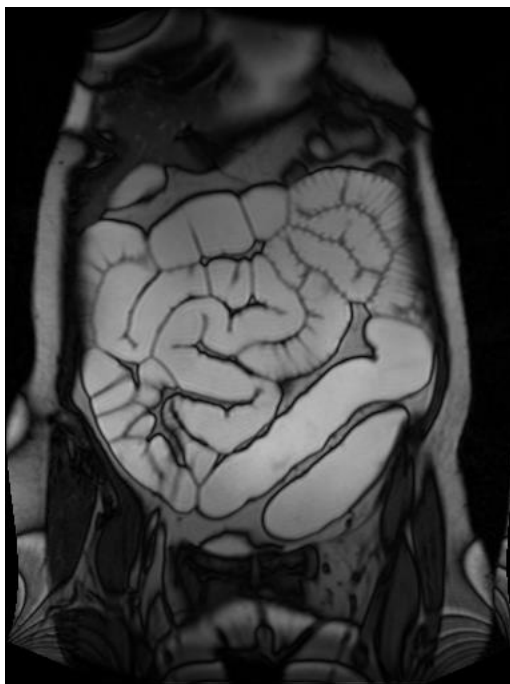
Slika 8 – koronalna SSFP sekvenca pokazuje izolirani kolaps vijuga jejunuma, svrstane u kategoriju 2.



Slika 9 – koronalna SSFP sekvenca pokazuje osrednju, ali dovoljnu distenziju jejunuma s vidljivim lumenom duž cijelog segmenta, svrstanog u kategoriju 3.



Slika 10 – koronalna VIBE sekvenca pokazuje dobru distenziju segmenta jejunuma, s vijugama potpune distenzije, svrstano u kategoriju 4, te potpuna distenzija čitavog segmenta ileuma, svrstano u kategoriju 5.



Slika 11 – koronalna SSFP sekvenca pokazuje potpunu distenziju čitavog segmenta jejunuma i ileuma, svrstano u kategoriju 5.

Utjecaj klizme i spazmolitika na distenziju crijeva procjenjivao se na tri koronalne SSFP sekvence, 1.) prije klizme i spazmolitika, 2.) nakon klizme (Slika 12.), 3.) nakon spazmolitika (Slika 13). Ostatna tekućina u želucu ocijenjena je na posljednjoj SSFP sekvenci kao 1.) oskudna, 2.) srednja količina, 3.) velika količina. Ostatnu tekućinu u želucu, kao i distenziju segmenata crijeva neovisno su ocjenjivala dva radiologa s najmanje 7 godina iskustva u interpretaciji MR metoda oslikavanja probavnog sustava, a sva neslaganja u kategorizaciji distenzije su riješena konsenzusom.

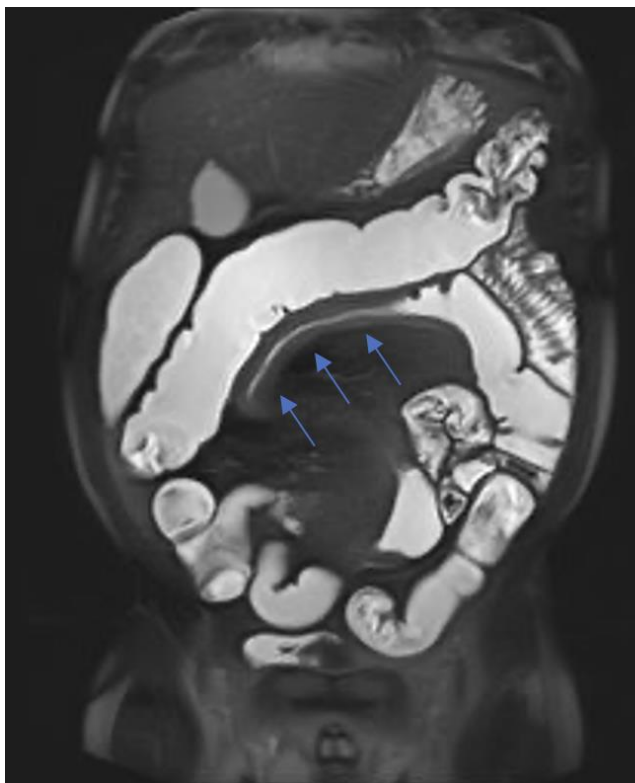


Slika 12 – koronalna SSPF sekvenca pokazuje kolabirane pojedine vijuge jejunuma prije aplikacije spazmolitika (kategorija 2).

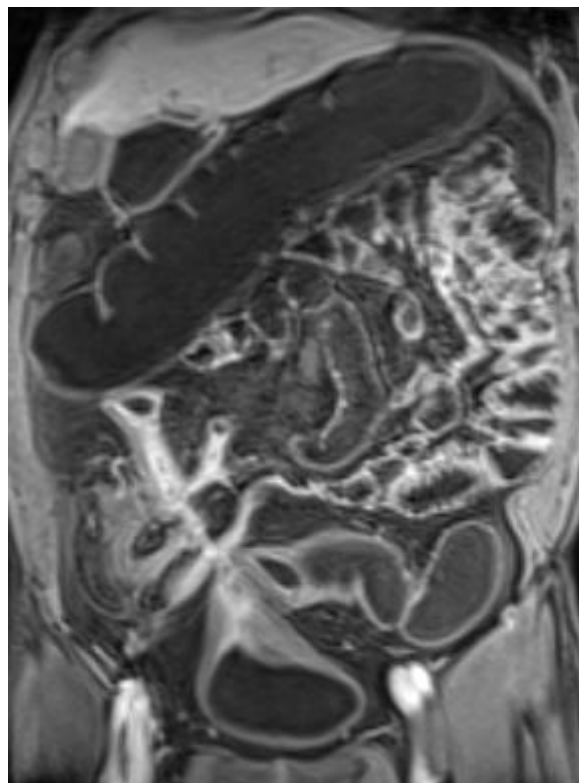


Slika 13 – koronalna SSFP sekvenca u istog bolesnika (slika 6) nakon aplikacije spazmolitika pokazuje gotovo potpunu distenziju vijuga jejunuma (kategorija 4).

Ispitanici iz skupine bolesnika su na temelju MR pregleda podijeljeni po Montrealskoj klasifikaciji prema dobi u tri kategorije: dob, lokalizacija i fenotip. A1 dob postavljanja dijagnoze do 16. godine, A2 –između 16. i 40. godina i A3 – nakon 40. godine. Prema lokalizaciji promjena bolesnici se kategoriziraju u 3 grupe: L1 – ileum, L2 – kolon, L3 – ileokolon, a grupi je dodana kategorija L4, ako su promjene zahvaćale jejunum ili oralnije segmente probavnog sustava. Bolesnici su prema Montrealskoj klasifikaciji podijeljeni i prema fenotipu bolesti u B1 – nestrikturirajuću, nepenetrirajuću bolest, B2 – strikturirajuću bolest (Slika 14) i B3 penetrirajuću bolest (Slika 15). Dodatno je ocijenjeno postojanje perianalne fistule, ali taj podatak nije bio dalje korišten za potrebe istraživanja. Za svrstavanje bolesnika prema Montrealskoj klasifikaciji, korištena je sveobuhvatna klinička procjena koja je uključivala povijest bolesti, slikovnu dijagnostiku i endoskopske pretrage.



Slika 14 – Koronalna HASTE sekvenca kod stenozirajućeg fenotipa Crohnove bolesti, strijelice pokazuju dugačku stenozu lumena.



Slika 15 – postkontrastna VIBE sekvenca pokazuje penetrantni fenotip bolesti (B3) s vidljivom entero-enteralnom i entero-vezikalnom fistulom.

Statistička analiza učinjena je u programu IBM SPSS. Usporedba grupa kategoričkih varijabli učinjena je koristeći Pearsonov Hi-kvadrat (X^2) test, a kontinuirane varijable analizirali smo Spearmanovim testom korelacija. Za procjenu razlike distenzije po grupama „pijenje kontrasta do MR skeniranja“ koristili smo jednosmjernu ANOVA analizu varijance. Studija je provedena sukladno Helsinškoj deklaraciji (191). Ispitanici su nakon informiranja o prirodi i potencijalnim rizicima studije popisali informirani pristanak. Protokol studije odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

4. Rezultati

U tablici 1 prikazane su prosječne vrijednosti distenzije crijeva prije i poslije klizme te nakon aplikacije spazmolitika za grupu pacijenata i kontrolnu skupinu.

Tablica 1 – prosječne vrijednosti distenzije promatranih segmenata prije klizme, nakon klizme i prije spazmolitika te nakon klizme i spazmolitika za pacijente (N=164) i kontrolnu grupu (N=54).

| | | Jejunum | Ileum | Terminalni ileum | Cekum | Kolon |
|-----------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Pacijenti | Prije klizme | 2,32 +/- 0,92 | 3,44 +/- 0,77 | 3,17 +/- 0,71 | 3,89 +/- 0,61 | 2,61 +/- 0,96 |
| | Nakon klizme – prije spazmolitika | 2,45 +/- 1,00 | 4,04 +/- 0,77 | 3,65 +/- 0,89 | 4,45 +/- 0,70 | 4,33 +/- 0,73 |
| | Nakon klizme i spazmolitika | 3,30 +/- 1,08 | 4,20 +/- 0,70 | 3,79 +/- 0,81 | 4,33 +/- 0,77 | 4,38 +/- 0,65 |
| Kontrole | Prije klizme | 2,18 +/- 0,79 | 3,25 +/- 0,65 | 2,81 +/- 0,68 | 3,79 +/- 0,63 | 2,08 +/- 0,96 |
| | Nakon klizme – prije spazmolitika | 2,32 +/- 0,87 | 3,85 +/- 0,89 | 3,43 +/- 0,99 | 4,71 +/- 0,53 | 4,24 +/- 0,81 |
| | Nakon klizme i spazmolitika | 3,08 +/- 0,98 | 4,11 +/- 0,72 | 3,83 +/- 0,85 | 4,40 +/- 0,74 | 4,22 +/- 0,64 |

Tablica 2 prikazuje zastupljenost pojedinih kategorija crijevne distenzije po zadanim segmentima, prije klizme, poslije klizme, ali prije spazmolitika te nakon klizme i spazmolitika u bolesnika s Crohnovom bolesti, a tablica 3 istu raspodjelu u zdravih ispitanika kontrolne skupine.

Tablica 2 – uspješnost distenzije promatranih crijevnih segmenata u skupini bolesnika s Crohnovom bolešću prije klizme, poslije klizme, ali prije spazmolitika te nakon klizme i spazmolitika.

| Segment crijeva | Kategorija distenzije | Prije klizme | Nakon klizme | Nakon spazmolitika |
|-----------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------------|
| Jejunum | 1 | 28 (16%) | 22 (12,6%) | 11 (6,3%) |
| | 2 | 73 (41,7%) | 77 (44%) | 20 (11,4%) |
| | 3 | 50 (28,6%) | 43 (24,6%) | 67 (38,3%) |
| | 4 | 8 (4,6%) | 13 (7,9%) | 41 (23,4%) |
| | 5 | 5 (2,9%) | 9 (5,1%) | 25 (14,3%) |
| Ileum | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 16 (9,1%) | 4 (2,3%) | 3 (1,7%) |
| | 3 | 71 (40,6%) | 33 (18,9%) | 18 (10,3%) |
| | 4 | 64 (36,6%) | 79 (45,1%) | 86 (49,1%) |
| | 5 | 12 (6,9%) | 48 (27,4%) | 57 (32,6%) |
| Term. ileum | 1 | 1 (0,6%) | 4 (2,3%) | 0 |
| | 2 | 24 (13,7%) | 12 (6,9%) | 7 (4%) |
| | 3 | 88 (50,3%) | 44 (25,7%) | 53 (30,3%) |
| | 4 | 48 (27,4%) | 81 (46,3%) | 70 (40%) |
| | 5 | 3 (1,7%) | 23 (13,1%) | 34 (19,4%) |
| Cekum | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 2 (1,1%) | 2 (1,1%) |
| | 3 | 41 (23,4%) | 14 (8%) | 25 (14,3%) |
| | 4 | 100 (57,1%) | 56 (32%) | 53 (30,3%) |
| | 5 | 11 (6%) | 92 (52,6%) | 84 (48%) |
| Kolon | 1 | 23 (13,1%) | 0 | 0 |
| | 2 | 50 (28,6%) | 2 (1,1%) | 2 (1,1%) |
| | 3 | 59 (33,7%) | 20 (11,4%) | 9 (5,1%) |
| | 4 | 32 (18,3%) | 63 (36%) | 78 (44,6%) |
| | 5 | 0 | 79 (45,1%) | 75 (42,9%) |

Tablica 3 – distenzija promatranih crijevnih segmenata u skupini zdravih ispitanika prije klizme, poslije klizme, ali prije spazmolitika te nakon klizme i spazmolitika..

| Segment crijeva | Kategorija distenzije | Prije klizme | Nakon klizme | Nakon spazmolitika |
|-----------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------------|
| Jejunum | 1 | 11 (20,8%) | 10 (18,9%) | 4 (7,5%) |
| | 2 | 22 (41,5%) | 20 (37,7%) | 7 (13,2%) |
| | 3 | 19 (35,8%) | 19 (35,8%) | 27 (50,9%) |
| | 4 | 1 (1,9%) | 4 (7,5%) | 11 (20,8%) |
| | 5 | 0 | 0 | 4 (7,5%) |
| Ileum | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 6 (11,3%) | 2 (3,8%) | 1 (1,9%) |
| | 3 | 28 (52,8%) | 19 (35,8%) | 8 (15,1%) |
| | 4 | 19 (35,8%) | 17 (32,1%) | 28 (52,8%) |
| | 5 | 0 | 15 (28,3%) | 16 (30,2%) |
| Term. ileum | 1 | 1 (1,9%) | 0 | 0 |
| | 2 | 15 (28,3%) | 12 (22,6%) | 3 (5,7%) |
| | 3 | 30 (56,6%) | 13 (24,5%) | 15 (28,3%) |
| | 4 | 7 (13,2%) | 21 (39,6%) | 23 (43,4%) |
| | 5 | 0 | 7 (13,2%) | 12 (22,6%) |
| Cekum | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 1 (1,9%) |
| | 3 | 17 (32,1%) | 2 (3,8%) | 5 (9,4%) |
| | 4 | 30 (56,6%) | 11 (20,8%) | 19 (35,8%) |
| | 5 | 6 (11,3%) | 40 (75,5%) | 28 (52,8%) |
| Kolon | 1 | 17 (32,1%) | 0 | 0 |
| | 2 | 20 (37,7%) | 1 (1,9%) | 1 (1,9%) |
| | 3 | 11 (20,8%) | 9 (17%) | 3 (5,7%) |
| | 4 | 5 (9,4%) | 19 (35,8%) | 32 (60,4%) |
| | 5 | 0 | 24 (45,3%) | 17 (32,1%) |

U konačnici, opažamo da nakon aplikacije klizme i spazmolitika, što je vidljivo iz tablice 2, najviše bolesnika se nalazi u kategoriji 3 (67/164, 38%) za segment jejunuma, kategoriji 4 (86/164, 49%) za segment ileuma, kao i za segment terminalnog ileuma (70/164, 40%), kategoriji 5 (84/164, 48%) za segment cekuma te kategoriji 4 (78/164, 45%) za segment kolona. U dijagnostičke kategorije (3, 4 i 5) pripadalo je 133/164 (81%) bolesnika za segment jejunuma, 160/16 (98%) za segment ileuma, 157/164 (96%) za segment terminalnog ileuma, 162/164 (99%) za segment cekuma i 162/164 (99%) za segment kolona.

S ciljem usporedbe distenzije nakon aplikacije spazmolitika unutar skupine bolesnika, proveden je t-test za zavisne uzorke s *Bootstrap-om*. Pronađena je značajna razlika između distenzije jejunuma i svih ostalih segmenata tankog crijeva, kako slijedi: jejunum i ileum ($t_{1,163} = -11,30$, $p < 0.0001$), jejunum i terminalni ileum ($t_{1,163} = -5,40$, $p < 0.0001$), jejunuma i cekuma ($t_{1,163} = -9,30$, $p < 0.0001$) te jejunuma i kolona ($t_{1,163} = -11,07$, $p < 0.0001$). Uspoređujući ileum s preostalim segmentima pronađene su razlike između ileuma i svih ostalih segmenata, osim cekuma. Osim navedene razlike između jejunuma i ileuma, pronađena je značajna razlika između ileuma i terminalnog ileuma ($t_{1,163} = -6,18$, $p < 0.0001$) te ileuma i kolona ($t_{1,163} = -2,35$, $p < 0.5$). Uspoređujući segment terminalnog ileuma s cekumom, pronađena je značajna razlika ($t_{1,163} = -5,90$, $p < 0.0001$), također s kolonom ($t_{1,163} = -7,06$, $p < 0.0001$).

S ciljem usporedbe distenzije nakon aplikacije spazmolitika unutar kontrolne skupine, proveden je t-test za zavisne uzorke s *Bootstrap-om*. Pronađena je značajna razlika između distenzije jejunuma i svih ostalih segmenata tankog crijeva, kako slijedi: jejunuma i ileuma ($t_{1,52} = -7,28$, $p < 0.0001$), jejunuma i terminalnog ileuma ($t_{1,52} = -3,33$, $p < 0.0001$), jejunuma i cekuma ($t_{1,52} = -6,95$, $p < 0.0001$) te jejunuma i kolona ($t_{1,52} = -6,34$, $p < 0.0001$). Uspoređujući ileum s preostalim segmentima, pronađena je spomenuta razlika ileuma i jejunuma te granično značajna razlika između ileuma i terminalnog ileuma ($t_{1,52} = 1,95$, $p = 0.058$). Između ileuma i cekuma te kolona nije pronađena značajna razlika. Uspoređujući segment terminalnog ileuma s cekumom, pronađena je značajna razlika ($t_{1,52} = -3,22$, $p < 0.05$) te kolonom ($t_{1,52} = -2,67$, $p < 0.05$).

Nismo pronašli značajnu razliku između grupe bolesnika i kontrolne grupe u distenziji segmenata tankog crijeva ($p > 0.05$). Ne-dijagnostička distenzija crijeva (kategorije 1

i 2) u grupi bolesnika s CB pronađena je po segmentima u 18.9% jejunuma i 4.3% ileuma. U kontrolnoj grupi ne-dijagnostička distenzija pronađena je u 20.8% jejunuma i 5.7% terminalnog ileuma. U kontrolnoj grupi je distenzija debelog crijeva bila statistički značajno bolja u odnosu na CB grupu ($p < 0.01$), ali ne-dijagnostička distenzija svih segmenata debelog crijeva u obje grupe je pronađena u manje od 2 % ispitanika (Tablica 4).

Tablica 4 – ne-dijagnostička distenzija u CB grupi i kontrolnoj grupi ovisno o vremenu od početka pijenja kontrasta do početka skeniranja te ukupni broj bolesnika i kontrolnih ispitanika

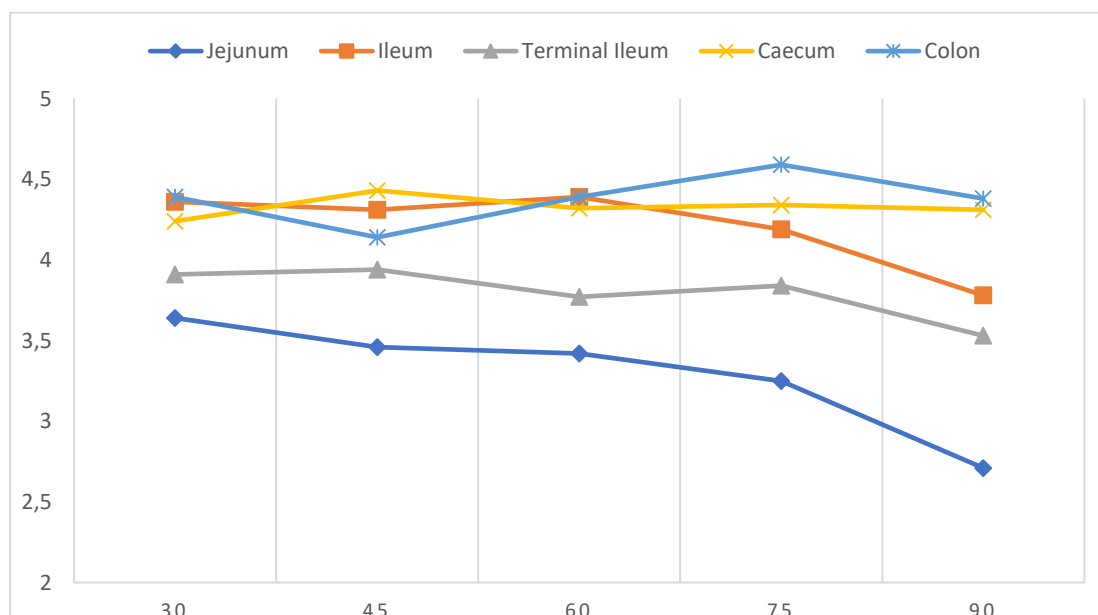
| Vremenski okvir/Segment | Jejunum | | Ileum | | Terminalni ileum | | Cekum | | Kolon | |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | CB pacijenti | kontrole | P | K | P | K | P | K | P | K |
| 30 | 3/33 9.1% | 1/11 9.1% | 0 0% | 0 0% | 1/33 3.0% | 1/11 9.0% | 1/33 3.0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| 45 | 3/35 11.4% | 2/12 16.7% | 0 0% | 0 0% | 1/35 2.9% | 1/12 8.3% | 0 0% | 1/12 8.3% | 1/35 2.9% | 0 0% |
| 60 | 4/31 12.95 | 1/10 10.0% | 0 0% | 1/10 10.0% | 2/31 6.5% | 0 0% | 1/31 3.2% | 0 0% | 1/31 3.2% | 1/10 10.0% |
| 75 | 7/33 21.2% | 2/10 20.0% | 1/33 3% | 0 0% | 1/33 3.0% | 1/10 10% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| 90 | 13/32 40.6% | 5/10 50.0% | 1/32 % | 0 0% | 2/32 6.3% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| Ukupno | 31/164 18.9% | 11/53 20.8% | 2/164 1.2% | 1/53 1.8% | 7/164 4.3% | 3/53 5.7% | 2/164 1.2% | 1/53 1.8% | 2/164 1.2% | 1/53 1.8% |

Klizma je imala značajan utjecaj na distenziju svih segmenata debelog i tankog crijeva ($p < 0.05$). Nakon i.v. aplikacije spazmolitika svi segmenti tankog crijeva su pokazali bolju distenziju ($p < 0.05$). Jejunalni segment poboljšao je distenziju prelaskom iz ne-dijagnostičkih kategorija 1 i 2 u dijagnostičku distenziju (kategorije 3 – 5) u skupini CB (u 68/164 ispitanika, 41.5%), i u kontrolnoj skupini (u 19/54 ispitanika, 35.8%). Distenzija terminalnog ileuma također je prešla iz ne-dijagnostičkih u dijagnostičke kategorije u 9/164 (5.5%) ispitanika CB grupe te 9/53 (9.4%) u kontrolnoj grupi. Segment ileuma je i prije i.v. aplikacije spazmolitika postigao dijagnostičku distenziju u 160/164 bolesnika CB grupe te 51/53 ispitanika kontrolne skupine. Za razliku od ranije navedenih segmenata, distenzija cekuma nakon i.v. aplikacije spazmolitika je bila značajno manja ($p < 0.05$) u obje skupine

ispitanika. Nije bilo značajne razlike u distenziji preostalog debelog crijeva (tablice 2 i 3).

Distenzije pojedinih segmenata crijeva međusobno su pokazale pozitivnu korelaciju: jejunum s ileumom ($r_{164}=0.41$, $p<0.01$), jejunum s terminalnim ileumom ($r_{164}=0.23$, $p<0.01$) ileum s terminalnim ileumom ($r_{164}=0.42$, $p < 0.01$). Nije bilo značajne korelacije između distenzije terminalnog ileuma i cekuma (r_{164} , 0.067 , $p > 0.05$). U kontrolnoj grupi smo pronašli slične korelacije između distenzije jejunuma i ileuma ($r_{53}=0.31$, $p < 0.05$), ali pronađena je i negativna korelacija između terminalnog ileuma i cekuma ($r_{164} = -0.29$. $p < 0.05$).

Vrijeme od početka pijenja oralnog kontrastnog sredstva i početka skeniranja nije pokazalo značajan utjecaj na distenziju tankog i debelog crijeva u vremenskim periodima od 30 – 75 minuta ($p > 0.05$, ANOVA) u obje grupe, ali u obje grupe ispitanika vrijeme od početka pijenja do početka skeniranja od 90 minuta pokazalo je slabiju distenziju svih segmenata tankog crijeva ($p < 0.05$ ANOVA), dok utjecaja na distenziju kolona nije bilo. *Bonferroni post-hoc* je pokazao značajnu razliku između 90 i 30 min te 90 i 45 min za jejunum. Između 90 i 30 min, 90 i 45 min, 90 i 60 min za ileum u skupini bolesnika (slika 16).



Slika 16 – graf prikazuje prosječne vrijednosti distenzije segmenata crijeva za skupinu bolesnika ovisno o vremenu pijenja

Proučavali smo povezanost distenzije crijeva i količinu zaostale tekućine u želucu. Spearmanovom korelacijom nismo pronašli povezanost distenzije crijeva i ostatne tekućine ($p > 0.05$). Dob pacijenta negativno je korelirala s distenzijom ileuma ($r_{164} = -0.24$, $p < 0.01$) u grupi pacijenata, a pozitivno korelirala s distenzijom jejunuma ($r_{53} = 0.30$, $p < 0.05$) u kontrolnoj grupi.

Testirali smo ovisnost podjele po Montrealskoj klasifikaciji (dob nastupa, lokaciju i fenotip) i distenziju segmenata crijeva koristeći ANOVA test.

Testirajući distenziju u odnosu prema dobi nastupa (A klasifikacija) i lokaciji (L klasifikacija), nismo pronašli statistički značajnu razliku u distenziji pojedinih segmenata crijeva. Rezultati analize varijance za fenotip bolesti su uputili na značajnu razliku između kategorija fenotipa bolesti samo za segment ileuma ($F(2,123) = 4,68$, $p < 0.05$). Bonferroni post-hoc test je pokazao da pacijenti s penetrantnom bolesti (B3) pokazuju lošiju distenziju ileuma u komparaciji s pacijentima koji se po Montrealskoj klasifikaciji svrstavaju u kategoriju B1 i B2. Nismo pronašli razliku između ne-stenozirajućeg/ne-penetrirajućeg fenotipa (B1) i stenozirajućeg fenotipa (B2) u distenziji segmenata crijeva.

5. Rasprava

Cilj istraživanja je bio procijeniti distenziju pet segmenata crijeva – jejunum, ileum, terminalni ileum, cekum i kolon, koristeći metodu MR enterokolonografije u skupini bolesnika s dijagnozom Crohnove bolesti i grupi kontrolnih ispitanika. Izdvojili smo terminalni ileum i cekum ne prateći striktno anatomsku podjelu jer su to najčešća sjela upale kod CB i najveći je dijagnostički interes postići optimalnu distenziju upravo tih segmenata. Nismo odvojeno promatrali pojedine anatomske segmente debelog crijeva jer se vrlo dobra distenzija podrazumijeva kod primjene vodene klizme.

Pretpostavili smo da će distenzija segmenta jejunuma biti slabija u odnosu na preostale segmente tankog i debelog crijeva, temeljeno na rezultatima prethodnih istraživanja [192–194]. Rezultati našeg istraživanja su u skladu s navedenim pretpostavkama.

Primjenom MREC metode nije postignuta adekvatna distenzija jejunuma (kategorije 1 i 2) u 18.9% ispitanika u grupi bolesnika i 20.8% u kontrolnoj grupi, dok je nedijagnostička distenzija terminalnog ileuma pronađena u manje od 6% ispitanika u obje grupe. U preostalim segmentima tankog crijeva te kolona, udio nedijagnostičke distenzije je bio ispod 2% za obje grupe ispitanika. Iako se optimalna distenzija jejunuma ovom metodom ne može postići u petine bolesnika, naši rezultati s velikim udjelom dobre dijagnostičke distenzije cijelog tankog crijeva odgovaraju ranijim studijama.

Nismo pronašli značajnu razliku u distenziji segmenata tankog crijeva između grupe ispitanika s Crohnovom bolesti i kontrolne grupe, što ukazuje na kliničku primjenjivost i provedivost ove metode za detekciju drugih abnormalnosti tankog crijeva, te je u skladu s drugim autorima koji su proučavali MREC [193].

Vodena klizma se u našoj studiji pokazala važnom, ne samo za distenziju debelog crijeva, već su i svi segmenti tankog crijeva pokazali bolju distenziju nakon klizme, što možemo objasniti ileocekalnim refluksom, koji tlačno usporava prolazak kontrasta kroz tanko crijevo.

Vrijeme proteklo od početka pijenja kontrasta do početka skeniranja bilo je značajan faktor u distenziji crijeva u obje skupine ispitanika, ali samo ako je proteklo vrijeme bilo duže od 75 minuta, kada pratimo signifikantan pad u kategoriji distenzije segmenata tankog crijeva. U našoj studiji je vremenski okvir kojim možemo postići dobru distenziju crijeva bio duži u odnosu na druge studije [140,145,193,195]. Naši rezultati mogu se objasniti stabilnošću korištenog standardnog hiperosmolarnog kontrastnog sredstva u lumenu tankog crijeva, što omogućava produženo vrijeme za dijagnostički adekvatnu distenziju tankog crijeva i rezultira fleksibilnim planiranjem pretrage. Navedeno može biti korisno i u onih bolesnika koji nisu bili u mogućnosti popiti barem 1 litru oralnog kontrasta u predviđenih 30-45 minuta. Ulogu u stabilnosti ima i vodena klizma, koja doprinosi sporijem pražnjenju tekućine iz tankog crijeva. Distenzija debelog crijeva bila je očekivano dobro kontrolirana klizmom, a vrijeme od pijenja kontrasta do skeniranja nije imalo utjecaj na distenziju tog segmenta. U novijim smjernicama sve više se preferira MR enterografija bez kolonografije [85] iz dva razloga. Prvo, kolon se može adekvatno prikazati kolonoskopijom koja je dijagnostički točnija uz mogućnost uzimanja bioptata i patohistološke verifikacije, dok je tanko crijevo teško dostupno endoskopiji. Drugo, bolesnici nerado prihvaćaju čišćenje crijeva u pripremi za dijagnostiku do te mjere da im je neugodnija od kolonoskopije [196,197], najviše zbog proljeva koji se javlja u više od 94% bolesnika [198], no studija je pokazala da je nakon informiranja o pretrazi pacijentima važnija dijagnostička točnost metode od neugodnosti prilikom pripreme crijeva [199]. Također, većina bolesnika će dati prednost MR kolonografiji naspram kolonoskopije [200]. Naše istraživanje nedvojbeno dokazuje signifikantno poboljšanje distenzije tankog crijeva nakon klizme, posebice terminalnog ileuma koje je od najvećeg dijagnostičkog interesa. Daljnja istraživanja s usporedbom MR enterografije i MR enterokolonografije, po mogućnosti u istih bolesnika s CB, mogla bi pokazati gubimo li na dijagnostičkoj točnosti zbog slabije distenzije tankog crijeva, posebice terminalnog ileuma, kada se ne primjenjuje vodena klizma.

Intravenski apliciran spazmolitik imao je značajan pozitivni utjecaj na distenziju tankog crijeva i negativan utjecaj na distenziju cekuma. Distenzija kolona zadovoljavala je kriterije kategorije 4 ili 5 i prije spazmolitika. U literaturi nalazimo i dokaze da MR enterografija može postići dobru dijagnostičku točnost i bez aplikacije spazmolitika [143], ali i studije koje pokazuju bolje rezultate kod korištenja

spazmolitika [14]. U seriji naših bolesnika, aplikacija spazmolitika i.v. je postigla značajan pomak iz nedijagnostičke distenzije u dijagnostičku distenziju jejunuma u 68 od 164 (41.5%) ispitanika iz CB grupe i 19 od 53 (35.8%) ispitanika iz kontrolne grupe. Zbog ovih rezultata spazmolitika za dobivanje dobre dijagnostičke informacije smatramo neizostavnim. Bolju distenziju smo nakon aplikacije spazmolitika dobili i za segment terminalnog ileuma, u 6% bolesnika i 10% ispitanika iz kontrolne skupine. Klizmom smo postigli značajno bolju distenziju terminalnog ileuma, posebno kod ispitanika iz CB grupe srednje distenzije s 3.17 na 3.65, prije i poslije klizme. Za segment cekuma, aplikacija spazmolitika imala je negativan utjecaj na distenziju, što objašnjavamo relaksacijom ileocekalne valvule i refluksom tekućine u lumen tankog crijeva, prvenstveno terminalnog i preterminalnog ileuma. Treba naglasiti da je unatoč negativnom efektu i smanjenju vrijednosti, distenzija cekuma i dalje ostala dominantno u dijagnostičkim kategorijama, odnosno da aplikacija spazmolitika nije utjecala na dijagnostičku točnost kod tog segmenta.

Pražnjenje želuca nije koreliralo sa distenzijom jejunalnog segmenta u obje grupe ispitanika. Stoga retencija tekućine u želucu nema signifikantnog utjecaja na distenziju tankog crijeva usprkos činjenici da je manje tekućine ušlo lumen tankog crijeva. Na temelju naših rezultata ne nalazimo opravdanje za medikamentozno potpomognuto pražnjenje želuca u svrhu bolje distenzije crijeva.

Negativna korelacija dobi i distenzije ileuma (ne i terminalnog segmenta) nije od dijagnostičkog značaja, s obzirom da je segment ileuma u većine bolesnika postigao dijagnostičku kategoriju distenzije. Suprotno, pozitivna korelacija dobi i distenzije segmenta jejunuma ide u prilog korištenju ove metode i u starijoj populaciji bolesnika.

Fenotip bolesti se nije pokazao presudnim. Lošija distenzija u bolesnika s penetrantnom bolešću (B3) nije od kliničkog značaja, s obzirom na ekstenzivan ektramuralni nalaz kod ovih bolesnika, na koji ne utječe distenzija. Kod stenozirajućeg fenotipa slabija distenzija bi imala kliničke implikacije u smislu procjene stupnja stenoze, no ona nije dokazana u naših bolesnika.

Kao manu metode koju smo istraživali navodimo nevoljnu evakuaciju na MR stolu, radi koje smo morali primijeniti zaštitu (pelenu). Sama nevoljna evakuacija niti u jednog bolesnika nije dovela do prekida pretrage, a korelirala je s vremenom od

pijenja kontrasta do početka skeniranja. Mana metode je i potrebna priprema bolesnika, tj. čišćenje crijeva. Bolesnici nisu skloni potpunom čišćenju crijeva [201–203], te neki autori zagovaraju parcijalno čišćenje koje se sastoji od dijete te obilježavanja fekalnih masa putem oralno apliciranog gadolinija dva dana prije pretrage [204].

Manje od 10% bolesnika se požalilo na prolazne smetnje vida, što je poznata nuspojava korištenog spazmolitika (hioscine-N-butylbromida) i udio bolesnika s ovom komplikacijom je sličan ranijim publikacijama [205]. Hioscine-N-butylbromid je široko korišten antispazmolitik, s oprečnim stajalištima u literaturi o najboljoj praksi korištenja prilikom radioloških procedura. Prije aplikacije potrebno je s bolesnikom provjeriti moguće ranije alergijske reakcije i upozoriti bolesnika na potencijalne smetnje vida [206]. Nije potrebno provjeravati postojanje glaukoma u anamnezi, s obzirom da jedino pacijenti s nedijagnosticiranom (i sukladno tome neliječenim) glaukomom zatvorenog kuta predstavljaju rizičnu skupinu – koji neće dati pozitivnu anamnezu [207].

Iako smo prilikom pretrage proučavali distenziju cijelog crijeva, u fokusu istraživanja je ipak tanko crijevo te cekum, stoga smo posebno ocjenjivali distenziju jejunuma, ileuma, terminalnog ileuma, cekuma i preostalog kolona. Distenzija jejunuma se pokazala kao najveći izazov u svim ranijim studijama te u našem provedenom istraživanju [113,127,128,147,148,153], a terminalni ileum smo posebno izdvojili od ileuma te cekum od debelog crijeva zbog najčešćeg sjela CB u ovoj regiji. Napominjemo da MR enterokolonografijom postizemo izvrsnu distenziju debelog crijeva, a u literaturi nalazimo i razvijen sustav bodovanja, koji se pokazao neinferiornim MaRIA skoru [208]. Ipak, MRE je danas češće korištena i preporučena metoda [33,85], stoga se daljnja istraživanja moraju fokusirati na usporedbu MREC i MRE. Na temelju našeg istraživanja, MREC bi zbog cjelokupnog uvida u manifestacije CB cijelog crijeva mogli preporučiti kao metodu izbora prilikom inicijalne obrade, a prilikom idućih kontrola MRE, osim kod neuspješnih endoskopskih pretraga kolona ili želje bolesnika, kada bi i kao kontrolni pregled preporučili MREC.

Prednost ovog istraživanja je broj bolesnika uključen u studiju te postojanje kontrolne skupine, što ne nalazimo u ranijim publikacijama. Svjesni ograničenja ovog istraživanja, s obzirom da se radilo o primarno korelacijskoj studiji, koja

onemogućava postavljanje jasnih uzročno-posljedičnih veza. Ipak, ističemo da je primijenjena metoda valjana za oslikavanje bolesnika s Crohnovom bolesti.

6. Zaključak

Dobivenim rezultatima studije ostvarili smo opće i specifične ciljeve istraživanja.

Enterokolonografija magnetskom rezonancom (MREC) se pokazala provedivom dijagnostičkom tehnikom u bolesnika s Crohnovom bolesti i u skupine zdravih ispitanika s obzirom da je velika većina ispitanika uspješno provela protokol pretrage. Nismo pronašli razliku u distenziji segmenata tankog crijeva između grupe bolesnika i kontrolne grupe.

Odredili smo optimalan i dijagnostički prihvatljiv vremenski razmak između ingestije hiperosmolarne tekućine i MR skeniranja. S obzirom da je distenzija tankog crijeva bila ujednačena unutar 75 minuta od početka pijenja hiperosmolarnog kontrasta do skeniranja, možemo fleksibilan vremenski okvir (30-75 minuta) preporučiti kao siguran. Utvrdili smo da je spazmolitik ima važnu ulogu u postizanju dijagnostički dostatne distenzije segmenata tankog crijeva, s obzirom da su svi segmenti tankog crijeva nakon aplikacije spazmolitika pokazali signifikantno poboljšanje distenzije. Uspoređujući karakteristike bolesti po Montrealskoj klasifikaciji, nismo pronašli korelaciju lokacije promjena ili dobi s distenzijom crijeva. U bolesnika s najtežim fenotipom bolesti (pentetrantni tip), pronašli smo slabiju distenziju ileuma u odnosu na bolesnike sa strikturirajućim ili ne-penetrirajućim/ne-strikturirajućim fenotipom, ali s obzirom na ekstenzivne ekstramuralne MR promjene koje nalazimo u ovih bolesnika, ne smatramo pad u stupnju distenzije dijagnostički značajnim. Uspoređujući biološke karakteristike ispitanika i distenziju crijeva, pronađena je negativna korelacija dobi bolesnika s distenzijom ileuma, ali s obzirom na dominantno dijagnostičku distenziju ovog segmenta i prije primjene spazmolitika, ne smatramo ovaj podatak važnim za kliničku praksu. Ohrabrujuć je podatak pozitivne korelacije dobi i distenzije jejunuma, što potvrđuje dobru provedivost ove metode u starijoj populaciji. Ostatna tekućina u želucu nije utjecala na distenziju crijeva, stoga ne podupiremo pojedine ranije publikacije u kojima autori zagovaraju medikamentozno potpomognuto pražnjenje želuca.

Istraživanjem smo potvrdili hipotezu da primjenom MREC postizemo dijagnostički dostatnu distenziju tankog crijeva u svim segmentima, uključujući jejunum i terminalni ileum koji imaju poseban dijagnostički značaj. Potvrdili smo da spazmolitici mogu

nedijagnostičke MREC promijeniti u dijagnostički prihvatljive i značajno poboljšati dijagnostičku vrijednost metode, što se posebno pokazalo važnim za jejunalni segment. Potvrdili smo hipotezu da primjena MREC omogućuje dijagnostičku distenziju tankog crijeva u svih fenotipova CB te u zdravih ispitanika bez obzira na spol, dob, indeks tjelesne mase ili retenciju tekućine u želucu.

7. Literatura

- [1] Banerjee AK, Peters TJ. The history of Crohn's disease. *J R Coll Physicians Lond* 1989;23(2):121–4.
- [2] Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA* 1984;251(1):73–9.
- [3] Laghi A, Carbone I, Catalano C i sur. Polyethylene glycol solution as an oral contrast agent for MR imaging of the small bowel. *Am J Roentgenol* 2001;177(6):1333–4.
- [4] Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369(9573):1627–40.
- [5] Aufses AH. The history of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001;81(1):1–11.
- [6] Aufses AH. The history of surgery for Crohn's disease at The Mount Sinai Hospital. *Mt Sinai J Med* 2000;67(3):198–203.
- [7] Van Hoetegem P, Travis S. Is Crohn's Disease a Rightly Used Eponym? *J Crohns Colitis* 2020;14(6):867–71.
- [8] Li N, Shi RH. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2018;24(1):15–22.
- [9] Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, Smith M, Pollok RC, Raine T. The Historical Role and Contemporary Use of Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2020;14(9):1316–29.
- [10] Levine AP, Pontikos N, Schiff Eri sur. Genetic Complexity of Crohn's Disease in Two Large Ashkenazi Jewish Families. *Gastroenterology* 2016;151(4):698–709.
- [11] Kenny EE, Pe'er I, Karban A i sur. A Genome-Wide Scan of Ashkenazi Jewish Crohn's Disease Suggests Novel Susceptibility Loci. *PLoS Genet* 2012;8(3):e1002559.
- [12] Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb Exp Pharmacol* 2017;239:1–16.
- [13] Grand RJ, Watkins JB, Torti FM. Development of the human gastrointestinal tract. A review. *Gastroenterology* 1976;70(5 PT.1):790–810.

- [14] Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009;25:221–51.
- [15] Spence JR, Lauf R, Shroyer NF. Vertebrate intestinal endoderm development. *Dev Dyn* 2011;240(3):501–20.
- [16] Volk N, Lacy B. Anatomy and Physiology of the Small Bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017;27(1):1–13.
- [17] Pithawa A. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Med J Armed Forces India* 2007;63(2):205.
- [18] Driscoll P. Gray's Anatomy, 39th Edition. Sv. 23. 2006. 492–492 str.
- [19] Potten CS, Gandara R, Mahida YR, Loeffler M, Wright NA. The stem cells of small intestinal crypts: where are they? *Cell Prolif* 2009;42(6):731–50.
- [20] Kunze WAA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999;61(1):117–42.
- [21] Furness JB. The enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies. *Neurogastroenterology & Motility* 2008;20(s1):32–8.
- [22] Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000;81(1–3):87–96.
- [23] Furness JB, Jones C, Nurgali K, Clerc N. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. *Prog Neurobiol* 2004;72(2):143–64.
- [24] Brehmer A. Structure of enteric neurons. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2006;186:1–91.
- [25] Vucelić B, Cuković-Cavka S, Banić M i sur. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Med Croatica* 2013;67(2):75–87.
- [26] Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49(4):643–54.
- [27] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389(10080):1756–70.
- [28] Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55(6):749–53.
- [29] Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49(4):671–88.

- [30] Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(3):584–91.
- [31] Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* 2019;12(2):113–22.
- [32] M'Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(5).
- [33] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T i sur. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1–106.
- [34] Geboes K, Colombel JF, Greenstein A i sur. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(6):850–7.
- [35] Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017.;389(10080):1741–55.
- [36] Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect* 2009;11(12):912–8.
- [37] Cavanaugh J. NOD2: ethnic and geographic differences. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3673–7.
- [38] Cleynen I, Boucher G, Jostins L i sur. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387(10014):156–67.
- [39] Wang MH, Picco MF. Crohn's Disease: Genetics Update. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46(3):449–61.
- [40] Tsianos E V, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(2):105–18.
- [41] Salem M, Ammitzboell M, Nys K, Seidelin JB, Nielsen OH. ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy* 2015;11(4):585–94.
- [42] Mu C, Zhao Q, Zhao Q, Yang L, Pang X, Liu T, i ostali. Multi-omics in Crohn's disease: New insights from inside. *Comput Struct Biotechnol J* 2023;21:3054–72.
- [43] Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590–605.

- [44] Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA* 2013;309(20):2150–8.
- [45] Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS i sur. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017;153(3):827–34.
- [46] Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn’s disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(7):987–1003.
- [47] Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ sur. The natural history of fistulizing Crohn’s disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875–80.
- [48] Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504–17
- [49] Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007.;369(9573):1641–57.
- [50] Laudisi F, Stolfi C, Monteleone G. Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. *Nutrients* 2019;11(10).
- [51] Narula N, Wong ECL, Dehghan Mi sur. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ* 2021;374:n1554.
- [52] Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: A long - term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124(7):1767–73.
- [53] Orholm M, Binder V, Sorensen TIA, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(10):1075–81.
- [54] Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C i sur. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine* 2021;36:100884.
- [55] Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel

- diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:51.
- [56] Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR i sur. Rural and Urban Residence during Early Life is Associated with a Lower Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology* 2017;112(9):1412–22.
- [57] Song C, Yang J, Ye W i sur. Urban–rural environmental exposure during childhood and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(6):591–602.
- [58] Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2(1):41–8.
- [59] Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(11):1462–71.
- [60] Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1399–406.
- [61] Walker JR, Ediger JP, Graff LAi sur. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):1989–97.
- [62] Marrie RA, Walld R, Bolton JM i sur. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28(3):333–42.
- [63] Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146(6):1489–99.
- [64] Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130(4).
- [65] Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES i sur. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 2012;156(5):350–9.

- [66] Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short - and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009;137(2):495–501.
- [67] Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH i sur. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62(4):630–49.
- [68] Loftus EV. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *GI Epidemiology: Diseases and Clinical Methodology: Second Edition* 2014;273–84.
- [69] Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Nutrients VH Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. *Nutrients* 2017;9(9):962.
- [70] Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2394–400.
- [71] García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(4):309–15.
- [72] Ogura Y, Bonen DK, Inohara N i sur. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):603–6.
- [73] Philpott DJ, Viala J. Towards an understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):555–68.
- [74] Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):171–6
- [75] Deng P, Wu J. Meta-analysis of the association between appendiceal orifice inflammation and appendectomy and ulcerative colitis. *Revista española de enfermedades digestivas* 2016;108(7):401–10.
- [76] Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2925–31.

- [77] Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12(8):1235.
- [78] Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Tonsillectomy and the risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(6):1085–94.
- [79] Sun J, Fang F, Olén O i sur. Long-term risk of inflammatory bowel disease after endoscopic biopsy with normal mucosa: A population-based, sibling-controlled cohort study in Sweden. *PLoS Med* 2023;20(2):e1004185.
- [80] Harbord M, Annese V, Vavricka SR i sur. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(3):239–54.
- [81] Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7(4):235–41.
- [82] Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126(6):1518–32.
- [83] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W i sur. The second European evidence - based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):63–101.
- [84] Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;170:2–6.
- [85] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR i sur. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):144–64.
- [86] Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A, Sena L, Baldassano R. Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(7):696–704.
- [87] Safar B, Sands D. Perianal Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20(4):282–93.
- [88] Kefalas CH. Gastroduodenal Crohn's disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003;16(2):147–51.
- [89] Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):597–605.

- [90] Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382(9904):1587–99.
- [91] Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008;26(3):265–73.
- [92] Sturm A, Maaser C, Calabrese E i sur. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019;13(3):273–84.
- [93] Khosravi B, Salehnia A, Pak N i sur. A Practical Index to Distinguish Backwash Ileitis From Crohn’s Terminal Ileitis in MR Enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2023;29(1):42–50.
- [94] Feakins RM, British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66(12):1005–26.
- [95] Moum B, Ekbohm A, Vatn MH i sur. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut*. 1997;40(3):328–32.
- [96] Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM i sur. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):371–83.
- [97] Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn’s disease: how informative is it? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8(4):393–408.
- [98] Gao X, Zhang Y. Serological markers facilitate the diagnosis of Crohn’s disease. *Postgrad Med* 2021;133(3):286–90.
- [99] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55(3):426–31.
- [100] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23(1):101–12.
- [101] Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem*. 2018.;87:161–90.
- [102] Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L i sur. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol* 2018;24(33):3681–94.

- [103] Iacucci M, Furfaro F, Matsumoto T i sur. Advanced endoscopic techniques in the assessment of inflammatory bowel disease: new technology, new era. *Gut* 2019;68(3):562–72.
- [104] Nardone OM, Cannatelli R, Ghosh S, Iacucci M. New endoscopic tools in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2022;10(10):1103–12.
- [105] Buchner AM, Lichtenstein GR. Editorial: Endoscopic Scoring Systems in Crohn's Disease for Evaluation of Responsiveness to Treatment: Are we Ready for the Prime Time of Endoscopic Assessment? *Am J Gastroenterol* 2017;112(10):1593–5.
- [106] Leighton JA, Shen B, Baron TH i sur. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):558–65.
- [107] Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998.;225:100–5.
- [108] Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57(6):1618–23.
- [109] Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980;12(6):288–94.
- [110] Lin J, McKenna BJ, Appelman HD. Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1672–7.
- [111] Yung DE, Rondonotti E, Sykes C, Pennazio M, Plevris JN, Koulaouzidis A. Systematic review and meta-analysis: is bowel preparation still necessary in small bowel capsule endoscopy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(10):979–93.
- [112] Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA i sur. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established

small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(6):1240–8;

- [113] Choi M, Lim S, Choi MG, Shim KN, Lee SH. Effectiveness of Capsule Endoscopy Compared with Other Diagnostic Modalities in Patients with Small Bowel Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Gut Liver* 2017;11(1):62–72.
- [114] Pennazio M, Spada C, Eliakim R i sur. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015;47(4):352–76.
- [115] Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85(6):1157-1168.e2.
- [116] Rondonotti E, Spada C, Adler S i sur. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018;50(4):423–46.
- [117] Xin L, Liao Z, Jiang YP, Li ZS. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):563–70.
- [118] Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y i sur. Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;147(2):334-342.e3.
- [119] Ko HH, Zhang H, Telford JJ, Enns R. Factors influencing patient satisfaction when undergoing endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;69(4):883–91.
- [120] Yanai H, Schushan-Eisen I, Neuman S, Novis B. Patient Satisfaction with Endoscopy Measurement and Assessment. *Digestive Diseases* 2008;26(1):75–9.
- [121] Gee MS, Harisinghani MG. MRI in patients with inflammatory bowel disease. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(3):527–34.
- [122] Giles W. L. Boland. *Gastrointestinal imaging: the requisites*. Fourth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014;97–153 str.

- [123] Carucci LR, Levine MS. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(1):93–117, ix.
- [124] Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG i sur. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics* 2006;26(3):641–57;
- [125] Rice HE, Frush DP, Farmer D, Waldhausen JH, APSA Education Committee. Review of radiation risks from computed tomography: essentials for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2007;42(4):603–7.
- [126] Taylor SA, Avni F, Cronin CG i sur. The first joint ESGAR/ ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol* 2017;27(6):2570–82.
- [127] Low RN, Francis IR. MR imaging of the gastrointestinal tract with i.v., gadolinium and diluted barium oral contrast media compared with unenhanced MR imaging and CT. *Am J Roentgenol* 1997;169(4):1051–9.
- [128] Masselli G, Gualdi G. MR Imaging of the Small Bowel. *Radiology* 2012;264(2):333–48.
- [129] Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247(1):64–79.
- [130] Dong J, Wang H, Zhao J i sur. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24(1):26–33.
- [131] Liu W, Liu J, Xiao W, Luo G. A Diagnostic Accuracy Meta-analysis of CT and MRI for the Evaluation of Small Bowel Crohn Disease. *Acad Radiol* 2017;24(10):1216–25.
- [132] Panés J, Bouzas R, Chaparro M i sur. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(2):125–45.
- [133] Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G. Medical Imaging in Small Bowel Crohn's Disease-Computer Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, and Ultrasound: „Which One Is the Best for What?“. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1246–61.

- [134] Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G i sur Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(8):548–58.
- [135] Prassopoulos P, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Rousomoustakaki M, Maris T, Gourtsoyiannis N. MR enteroclysis imaging of Crohn disease. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S161-72.
- [136] Szurowska E, Wypych J, Izycka-Swieszewska E. Perianal fistulas in Crohn's disease: MRI diagnosis and surgical planning: MRI in fistulizing perianal Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2007;32(6):705–18.
- [137] Fidler J. MR imaging of the small bowel. *Radiol Clin North Am* 2007;45(2):317–31.
- [138] Rieber A, Aschoff A, Nüssle K i sur. MRI in the diagnosis of small bowel disease: use of positive and negative oral contrast media in combination with enteroclysis. *Eur Radiol* 2000;10(9):1377–82.
- [139] Lauenstein TC, Schneemann H, Vogt FM, Herborn CU, Rühm SG, Debatin JF. Optimization of Oral Contrast Agents for MR Imaging of the Small Bowel. *Radiology* 2003;228(1):279–83.
- [140] Tolan DJM, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR Enterographic Manifestations of Small Bowel Crohn Disease. *RadioGraphics* 2010;30(2):367–84.
- [141] Siddiki H, Fidler J. MR imaging of the small bowel in Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2009;69(3):409–17.
- [142] Low RN, Francis IR. MR imaging of the gastrointestinal tract with i.v., gadolinium and diluted barium oral contrast media compared with unenhanced MR imaging and CT. *Am J Roentgenol* 1997;169(4):1051–9.
- [143] Grand DJ, Beland MD, Machan JT, Mayo-Smith WW. Detection of Crohn's disease: Comparison of CT and MR enterography without anti-peristaltic agents performed on the same day. *Eur J Radiol* 2012;81(8):1735–41.
- [144] Cronin CG, Dowd G, Mhuircheartaigh JNi sur. Hypotonic MR duodenography with water ingestion alone: feasibility and technique. *Eur Radiol* 2009;19(7):1731–5.

- [145] Bekendam MIJ, Puylaert CAJ, Phoa SKSS, Nio CY, Stoker J. Shortened oral contrast preparation for improved small bowel distension at MR enterography. *Abdominal Radiology* 2017;42(9):2225–32.
- [146] Cronin CG, Lohan DG, Mhuirheartaigh JN i sur. MRI small-bowel follow-through: prone versus supine patient positioning for best small-bowel distention and lesion detection. *Am J Roentgenol* 2008;191(2):502–6.
- [147] Masselli G, Casciani E, Poletini E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol* 2008;18(3):438–47.
- [148] Horsthuis K, Lavini C, Stoker J. MRI in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging* 2005;22(1):1–12.
- [149] Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M i sur. Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(5):1063–72.
- [150] Ajaj W, Lauenstein TC, Langhorst J i sur. Small bowel hydro-MR imaging for optimized ileocecal distension in Crohn's disease: Should an additional rectal enema filling be performed? *J Magn Reson Imaging* 2005;22(1):92–100.
- [151] Lohan D, Cronin C, Meehan C, Alhajeri AN, Roche C, Murphy J. MR small bowel enterography: optimization of imaging timing. *Clin Radiol* 2007;62(8):804–7.
- [152] Lawrance IC, Welman CJ, Shipman P, Murray K. Small bowel MRI enteroclysis or follow through: Which is optimal? *World J Gastroenterol* 2009;15(42):5300.
- [153] Tkalčić L, Matana Kaštelan Z, Grubešić T, Mijandrušić Sinčić B, Milić S, Miletić D. MR enterocolonography in patients with Crohn's disease and healthy volunteers - Do we achieve diagnostic bowel distension? *Eur J Radiol* 2020;129:109100.
- [154] Flamant M, Trang C, Maillard O i sur. The prevalence and outcome of jejunal lesions visualized by small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(7):1390–6.
- [155] Park SK, Yang SK, Park SH i sur. Long-term Prognosis of the Jejunal Involvement of Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(5):400–8.

- [156] Serafin Z, Białecki M, Białecka A, Sconfienza LM, Kłopočka M. Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10(3):354–62.
- [157] Pallotta N, Vincoli G, Montesani C i sur. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in crohn's disease: A prospective comparative study versus intraoperative findings. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):74–84.
- [158] Mocci G, Migaletto V, Cabras F i sur. SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: an update. *J Ultrasound* 2017;20(1):1–9.
- [159] Zakeri N, Pollok RCG. Diagnostic imaging and radiation exposure in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22(7):2165–78.
- [160] Desmond AN, O'Regan K, Curran C i sur. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut* 2008;57(11):1524–9.
- [161] Bousorra H, Labidi A, Fekih M i sur. Radiation exposure in Crohn's disease patients. *Tunis Med* 2016;94(5):385–9.
- [162] Gandhi NS, Baker ME, Goenka AH i sur. Diagnostic Accuracy of CT Enterography for Active Inflammatory Terminal Ileal Crohn Disease: Comparison of Full-Dose and Half-Dose Images Reconstructed with FBP and Half-Dose Images with SAFIRE. *Radiology* 2016;280(2):436–45.
- [163] Camera L, Liccardo I, Romano F i sur. Diagnostic efficacy of single-pass abdominal multidetector-row CT: prospective evaluation of a low dose protocol. *Br J Radiol* 2017;90(1070):20160612.
- [164] Peloquin JM, Pardi DS, Sandborn WJ i sur. Diagnostic ionizing radiation exposure in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):2015–22.
- [165] Brodersen JB, Knudsen T, Kjeldsen J, Juel MA, Rafaelsen SR, Jensen MD. Diagnostic accuracy of pan-enteric capsule endoscopy and magnetic resonance enterocolonography in suspected Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* 2022;10(9):973–82.
- [166] Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5A-36A.

- [167] van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 1980;21(4):279–86.
- [168] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1(8167):514.
- [169] Gracie DJ, Williams CJM, Sood R i sur. Poor Correlation Between Clinical Disease Activity and Mucosal Inflammation, and the Role of Psychological Comorbidity, in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111(4):541–51.
- [170] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989;30(7):983–9.
- [171] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956–63.
- [172] Bohra A, Vasudevan A, Kutaiba N, Van Langenberg DR. Challenges and Strategies to Optimising the Quality of Small Bowel Magnetic Resonance Imaging in Crohn's Disease. *Diagnostics* 2022;12(10).
- [173] Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A i sur. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998;115(4):835–40.
- [174] Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI i sur. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD000296.
- [175] Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(8):948–54.
- [176] Augustin G, Kekez T, Škegro M. *Upalne bolesti crijeva*. Vucelić B, urednik. Zagreb: Medicinska naklada; 2021; str. 428–446.
- [177] Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME i sur. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145(5):996–1006.

- [178] Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc* 2016;30(12):5434–43.
- [179] Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D i sur. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut* 2018;67(1):53–60.
- [180] Pugmire BS, Gee MS, Kaplan JL i sur. Role of percutaneous abscess drainage in the management of young patients with Crohn disease. *Pediatr Radiol* 2016;46(5):653–9.
- [181] Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222(3):645–51.
- [182] Kaimakliotis P, Simillis C, Harbord M, Kontovounisios C, Rasheed S, Tekkis PP. A Systematic Review Assessing Medical Treatment for Rectovaginal and Enterovesical Fistulae in Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):714–21.
- [183] Ravindran P, Ansari N, Young CJ, Solomon MJ. Definitive surgical closure of enterocutaneous fistula: outcome and factors predictive of increased postoperative morbidity. *Colorectal Dis*. 2014;16(3):209–18.
- [184] Gionchetti P, Dignass A, Danese S i sur. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;11(2):135–49.
- [185] Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CRG. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004;233(3):674–81.
- [186] Chidi VN, Schwartz DA. Imaging of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(6):797–806.
- [187] Katz S, Schulman N, Levin L. Free perforation in Crohn's disease: a report of 33 cases and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1986;81(1):38–43.
- [188] Ikeuchi H, Yamamura T. Free perforation in Crohn's disease: review of the Japanese literature. *J Gastroenterol* 2002;37(12):1020–7.

- [189] Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1265–87;
- [190] Hawks MK, Svarverud JE. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2020;101(4):206–12.
- [191] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191–4.
- [192] Tolan DJ, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. *Radiographics* 2010;30(2):367-84.
- [193] Amzallag-Bellenger E, Oudjit A, Ruiz A, Cadiot G, Soyer PA, Hoeffel CC. Effectiveness of MR enterography for the assessment of small-bowel diseases beyond Crohn disease. *Radiographics* 2012;32(5):1423-44.
- [194] Ryan ER, Heaslip ISE. Magnetic resonance enteroclysis compared with conventional enteroclysis and computed tomography enteroclysis: A critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008;33(1):34–7.
- [195] Furukawa A, Saotome T, Yamasaki M i sur. Cross-sectional Imaging in Crohn Disease. *RadioGraphics* 2004;24(3):689–702.
- [196] Gluecker TM, Johnson CD, Harmsen W i sur. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology* 2003;227(2):378–84.
- [197] Ristvedt SL, McFarland EG, Weinstock LB, Thyssen EP. Patient preferences for CT colonography, conventional colonoscopy, and bowel preparation. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):578–85.
- [198] Jensch S, Bipat S, Peringa J i sur. CT colonography with limited bowel preparation: prospective assessment of patient experience and preference in comparison to optical colonoscopy with cathartic bowel preparation. *Eur Radiol* 2010;20(1):146–56.
- [199] Ghanouni A, Halligan S, Taylor SA i sur. Evaluating patients' preferences for type of bowel preparation prior to screening CT colonography: convenience and comfort versus sensitivity and specificity. *Clin Radiol* 2013;68(11):1140–5.

- [200] Florie J, Birnie E, van Gelder RE i sur. MR Colonography with Limited Bowel Preparation: Patient Acceptance Compared with That of Full-Preparation Colonoscopy. *Radiology* 2007;245(1):150–9.
- [201] Thomeer M, Bielen D, Vanbeckevoort D i sur. Patient acceptance for CT colonography: what is the real issue? *Eur Radiol* 2002;12(6):1410–5.
- [202] Walter B, Klare P, Strehle K i sur. Improving the quality and acceptance of colonoscopy preparation by reinforced patient education with short message service: results from a randomized, multicenter study (PERICLES-II). *Gastrointest Endosc* 2019;89(3):506-513.e4.
- [203] Hartmann D, Bassler B, Pfeifer B i sur. [Patient acceptance of magnetic resonance colonography: a prospective inquiry for comparison to conventional colonoscopy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(45):2519–23.
- [204] Florie J, Birnie E, van Gelder RE i sur. MR colonography with limited bowel preparation: patient acceptance compared with that of full-preparation colonoscopy. *Radiology* 2007;245(1):150–9.
- [205] Sissons GR, McQueenie A, Mantle M. The ocular effects of hyoscine-n-butylbromide („Buscopan“) in radiological practice. *Br J Radiol* 1991;64(763):584–6.
- [206] Dyde R, Chapman AH, Gale R, Mackintosh A, Tolan DJM. Precautions to be taken by radiologists and radiographers when prescribing hyoscine-N-butylbromide. *Clin Radiol* 2008;63(7):739–43.
- [207] Fink AM, Aylward GW. Buscopan and glaucoma: A survey of current practice. *Clin Radiol* 1995;50(3):160–4.
- [208] Kitazume Y, Fujioka T, Takenaka K i sur. Crohn Disease: A 5-Point MR Enterocolonography Classification Using Enteroscopic Findings. *Am J Roentgenol* 2019;212(1):67–76.

Popis ilustracija

Slike

Slika 1 – koronalna HASTE sekvenca debljine sloja 100 mm.

Slika 2 - druga SSFP sekvenca u koronalnoj ravnini.

Slika 3 – HASTE sekvenca u koronalnoj ravnini sa supresiom masti

Slika 3 – HASTE sekvenca u koronalnoj ravnini sa supresiom masti

Slika 5 – nativna koronalna VIBE sekvenca.

Slika 6 – postkontrastna koronalna VIBE sekvenca.

Slika 7 – Koronalni SSFP pokazuje kolabiranu većinu vijuga jejunuma (kategorija 1) i dobru distenziju ostalih segmenata tankog i debelog crijeva.

Slika 8 – koronalna SSFP sekvenca pokazuje izolirani kolaps vijuga jejunuma, svrstane u kategoriju 2.

Slika 9 – koronalna SSFP sekvenca pokazuje osrednju, ali dovoljnu distenziju jejunuma s vidljivim lumenom duž cijelog segmenta, svrstanog u kategoriju 3.

Slika 10 – koronalna VIBE sekvenca pokazuje dobru distenziju segmenta jejunuma, s vijugama potpune distenzije, svrstano u kategoriju 4, te potpuna distenzija čitavog segmenta ileuma, svrstano u kategoriju 5.

Slika 11 – koronalna SSFP sekvenca pokazuje potpunu distenziju čitavog segmenta jejunuma i ileuma, svrstano u kategoriju 5.

Slika 12 – koronalna SSPF sekvenca pokazuje kolabirane pojedine vijuge jejunuma prije aplikacije spazmolitika (kategorija 2).

Slika 13 – koronalna SSFP sekvenca u istog bolesnika (slika 6) nakon aplikacije spazmolitika pokazuje gotovo potpunu distenziju vijuga jejunuma (kategorija 4).

Slika 14 – Koronalna HASTE sekvenca kod stenozirajućeg fenotipa Crohnove bolesti, strijelice pokazuju dugačku stenozu lumena.

Slika 15 – postkontrastna VIBE sekvenca pokazuje penetrantni fenotip bolesti (B3) s vidljivom entero-enteralnom i entero-vezikalnom fistulom.

Slika 16 – graf prikazuje prosječne vrijednosti distenzije segmenata crijeva za skupinu bolesnika ovisno o vremenu pijenja

Tablice

Tablica 1 – prosječne vrijednosti distenzije promatranih segmenata prije klizme, nakon klizme i prije spazmolitika te nakon klizme i spazmolitika za pacijente (N=164) i kontrolnu grupu (N=54).

Tablica 2 – uspješnost distenzije promatranih crijevnih segmenata u skupini bolesnika s Crohnovom bolesti prije klizme, poslije klizme, ali prije spazmolitika te nakon klizme i spazmolitika.

Tablica 3 - distenzija promatranih crijevnih segmenata u skupini zdravih ispitanika prije klizme, poslije klizme, ali prije spazmolitika te nakon klizme i spazmolitika..

Tablica 4 – ne-dijagnostička distenzija u CB grupi i kontrolnoj grupi ovisno o vremenu od početka pijenja kontrasta do početka skeniranja te ukupni broj bolesnika i kontrolnih ispitanika

Popis pokrata

ANCA - Antineutrofilna citoplazmatska antitijela

ASA – aminosalicilna kiselina

ASCA - *Anti-saharomices cervicase* antitijela

CB – Crohnova bolest

CDAI - *Crohn's disease activity indeks*

CDEIS - *Crohn's disease endoscopic indeks of severity*

CEUS – *contrast enhanced ultrasound*

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija

CTE – CT enterografija

DWI – *diffusion weighted imaging*

EIM – ekstraintestinalne manifestacije

EŽS – enterički živčani sustav

FC – fekalni kalprotektin

IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

MaRIA - *Magnetic Resonance Indeks of Activity*

MR – magnetska rezonanca

MRE – MR enterografija

MREC – MR enterokolonografija

PAN – primarni aferentni neuron

PNS – parasimpatički živčani sustav

PSK – primarni sklerozirajući kolangitis

SBE - *small bowel enteroclysis*

SBFT - *small bowel follow through*

SES-CD - *Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's disease*

SICUS - *small intestine contrast-enhanced ultrasonography*

UBC – upalna bolest crijeva

UC – ulcerozni kolitis

VCE – videokapsula-endoskopija

Životopis

Lovro Tkalčić rođen je 7.1.1987. godine u Rijeci. Pohađa Prvu Hrvatsku Sušačku gimnaziju 2001.-2005. godine, a potom Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci 2005.-2011. godine, gdje obavlja dužnosti demonstratora na Zavodu za histologiju i embriologiju, a pod mentorstvom Prof. dr. sc. Bojana Polića sudjeluje u organizaciji Internacionalne ljetne škole imunologije Europskog udruženja biokemijskih znanosti 2009., 2010. i 2011. godine. U Kliničkom bolničkom centru Rijeka obavlja pripravnički staž doktora medicine u razdoblju od 2011.-2012. godine, a od 2013. – 2019. godine specijalizaciju iz Kliničke radiologije. U istoj ustanovi u razdoblju do 2020. do 2022. godine završava užu specijalizaciju iz intervencijske radiologije. U suradničkom je statusu s Fakultetom zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, 2017.-2022. godine u svojstvu predavača, a od 2022. godine u svojstvu višeg predavača. U sklopu djelatnosti na Fakultetu nositelj je četiri kolegija, a mentorirao je 12 završnih radova. Delegat je Hrvatske liječničke komore od 2019. godine. Od 2022. godine obnaša dužnost Tajnika Sekcije za intervencijsku radiologiju Hrvatskog društva radiologa, u sklopu koje sudjeluje kao organizator 13. susreta intervencijskih radiologa Hrvatske s međunarodnim sudjelovanjem. Dobitnik je Državne stipendije za vrijeme trajanja studija Medicine, potom stipendije Sveučilišta u Rijeci za projekt „Radiološki atlas za studente medicine“ 2015. godine te stipendije Kliničkog bolničkog centra Rijeka za edukaciju liječnika u inozemstvu pod naslovom „Vanjsko-unutarnje bilijarne drenaže“ 2016. godine. Aktivno je sudjelovao na više od 20 međunarodnih skupova, od kojih su istaknute oralne prezentacije na Europskom radiološkom kongresu („*MR enterocolonography: feasibility study*“, Beč, 2014.), kongres Bantao&DiaTransplant („*Team management of arteriovenous fistula malfunction – our initial results*“, Opatija, 2015.), LINC – Leipzig interventional course („*Stent graft for SMA aneurysm - complications and solutions*“, Leipzig 2016.), Susret radiologa „Alpe Adria“, („*Percutaneous angioplasty in treatment of hemodialysis arteriovenous fistula malfunction - one year follow-up update*“, Ljubljana, 2017.), potom 2. i 3. Regional course on body CT/MR („*Aortic dissection*“, Opatija 2021; „*Aortic pathology – the role of radiologist*“, „*Whole body CT in trauma setting*“, Opatija 2022.). Organizator je „Škole intervencijske radiologije za studente medicine“ 2016.-2019. i 2021.-2022. godine.

Autor je i koautor sljedećih publikacija:

1. **Tkalčić L.**, Živčić-Ćosić, S., Kovačić, S., Knežević, S., Budiselić, B., Markić, D., Vojnović, E., Kuhelj, D., Miletić, D. (2016). Perkutana angioplastika u rješavanju stenoza arteriovenskih fistula za hemodijalizu – iskustvo s prvih deset pacijenata. *Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis*, 52(2), 232-237.
2. **Tkalčić L.**, Budiselić B, Kovačević M, Knežević S, Kovačić S, Miletić D, Kuhelj D. Endovascular Management of Superior Mesenteric Artery (SMA) Aneurysm – Adequate Access is Essential For Success – Case Report. *Pol J Radiol.* 2016; 81
3. Žuža I., Dodig D., Kovačić S., **Tkalčić L.**, Miletić D. (2017). Bosniak klasifikacija cista bubrega. *Medicina fluminensis*; 53:3,
4. Žužić S., Valković Zujic, P., Miletić D., **Tkalčić, L.**, Diklić A. i Šegota D. (2019). Usporedba doznih parametara digitalne sintetske mamografije s tomosintezom i standardne mamografije. *Medicina Fluminensis*, 55 (4), 361-369.
5. Kragulj, L; Karić M; **Tkalčić L**; Božanić A. Estimation of cerebrovascular insult frequency in emergency patients at the Clinical hospital centre Rijeka. *Medical Imaging and Radiotherapy Journal*, 38 (2021), 1; 22-26
6. **Tkalčić L**, Matana Kaštelan Z, Grubešić T, et al. MR enterocolonography in patients with Crohn's disease and healthy volunteers - Do we achieve diagnostic bowel distension? *European Journal of Radiology.* 2020 Aug;129:109100. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109100.
7. Bezak B, Kovačić S, Vuletić V, Miletić D, **Tkalčić L**, Knežević S i sur. Mehanička trombektomija – nova metoda liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara. *Medicina Fluminensis.* 2021;57(4):328-340.
8. Kuhelj D, Kovačić S, **Tkalčić L**. Intervencijska radiologija. U: Miletić D, ur. *Osnove kliničke radiologije.* Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, 2022; str. 231-256.
9. Pavić Mamula J, **Tkalčić L**, Miletić D, Veljković Vujaklija D. Solitary Metastasis in the Tibia as a Feature of Primary Squamous Vaginal Carcinoma: A Case Report. *Medicina Fluminensis* 2023. 59(2):195-199.