



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

**ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA UPALNIH
OBOLJENJA CREVA U KOMPARACIJI SA
MAGNETNOM REZONANCOM U DEČJEM I
ADOLESCENTNOM DOBU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: prof. dr Viktorija Vučaj Ćirilović

Kandidat: mr med phys dr Mihajlo Jecković

Novi Sad, 2016. godine

УНИВЕРЗИТЕТУ НОВОМ САДУ
НАЗИВ ФАКУЛТЕТА: МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RB	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada: VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Mihajlo Jecković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Viktorija Vučaj – Ćirilović
Naslov rada: NR	Ultrazvučna dijagnostika upalnih oboljenja creva u komparaciji sa magnetnom rezonancom u dečjem i adolescentnom dobu
Jezik publikacije: JP	srpski/engleski
Jezik izvoda: JI	srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje:	Vojvodina

UGP	
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja/ stranica/ slika/ tabela/ referenci 8 / 106 / 46 / 32 / 104
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Radiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Kronova bolest; Ulcerozni kolitis; Inflamatorne bolesti creva; Deca; Adolescenti; Dijagnostičke metode, digestivni trakt; Magnetna Rezonanca; Ultrasonografija
UDK	616.34/.35-002-073 616.34/.35:537.635
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	

<p>Izvod:</p> <p>IZ</p>	<p>UVOD: Hronične inflamatorne bolesti se ispoljavaju kao Kronova bolest i ulcerozni kolitis. Njihova značajnost ogleđa se u hronicitetu kao i u stepenu u kom ograničavaju rast i razvoj dece i omladine. Brojne su posledice ovih oboljenja: dugotrajno izostajanje sa nastave, ograničavanje životnih aktivnosti i pojava komplikacija koje neretko zahvataju i druge organske sisteme. Etiologija je i dalje nerazjašnjenja navodeći kao značajan hronični inflamatorni proces u genetski uslovljenih pojedinaca a provociranih nekim infektivnim agensom. Početkom 21. veka genetska istraživanja su otkrila osnovu nasleđivanja hroničnih inflamatornih oboljenja povezanih sa NOD2 genom. Kako je u pitanju organskim sistem koji je ograničeno pristupačan kliničkom pregledu, osnovu dijagnostike čine radiološke metode. Kako je potrebno sprečiti kontinuirano izlaganje štetnom dejstvu rendgenskog zračenja istraživanja se usmeravaju ka UZ i magnetnoj rezonanca. Naše istraživanje se baziralo na mogućnostima ovih dveju metoda u svakodnevnom radu za dijagnostiku i dalje praćenje hroničnih inflamatornih bolesti creva.</p> <p>CILJEVI: Utvrditi senzitivnost i specifičnost ultrazvučne dijagnostike i magnetne resonance kod upalnih oboljenja creva u dečjem i adolescentnom uzrastu. Definisati i uporediti prednosti i ograničenja ultrazvučne dijagnostike sa dijagnostikom magnetne rezonance kod upalnih obolenja creva u dečjem i adolescentnom uzrastu.</p> <p>MATERIJAL I METODE: U istraživanje je uključeno 62. dece i adolescenata u toku prvog ataka bolesti ili ponovljenim fazama bolesti ili tokom redovnog praćenja u remisiji.</p>
-------------------------	--

Obuhvaćeni uzrast je od 4. do 18. godina. Potom su razvrstani u grupe na osnovu vrste pregleda i prisustva zadebljanja crevnog zida na A i B (pregled UZ), gde je A grupa imala zabeleženo zadebljanje crevnog zida preko 3 mm, a kod dece u grupi B debljina crevnog zida je bila između 2,5-3 mm. Sa druge strane na osnovu pregleda magnetnom rezonancom podeljeni su u A1 i B1 grupe, takođe po kriterijumu zadebljanja crevnog zida većeg od 3 mm (A1), odnosno između 2,5-3 mm (B1). Istraživanje je sprovedeno na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine i Institutu za radiologiju Kliničkog centra Vojvodine. Prvi pregled načinjen je UZ a potom je načinjen pregled magnetnom rezonancom. Podaci su obrađivani retrospektivno i prospektivno. Kriterijumi za uključivanje u studiju pored uzrasta bili su radiološki: zadebljanje crevnog zida >3mm, postojanje narušene arhitektonike crevnog zida, zadebljanje pojedinih crevnih segmenata-dužina segmenta, znaci fibroze, odsustvo peristaltike, izražena hiperemija na kolor Doppleru, transmuralni znaci upale, uvećani mezenterijalni limfni nodusi kao i kontrolni pregledi kod dece sa ranije ustanovljenom dijagnozom. Načinjena je endoskopija sa biopsijom radi postavljanja definitivne dijagnoze, potom se pristupilo statističkoj obradi dobijenih podataka. Izračunate su prosečne i standardne devijacije i frekvencije kao i pripadajući procenti. Određivane su maksimalne i minimalne vrednosti, medijane i interkvartalni raspon. Dobijeni podaci prikazani su u grafikonima i tabelama. Za parametrijske varijable upotrebljavan je Man – Vitni U test. Za kategoričke

vrednosti upotrebljeni su χ^2 i Fišerov test. Nadalje su određivane senzitivnost, specifičnost kao i pozitivne i negativne prediktivne vrednosti. Veze između dva parametra uspostavljene su pomoću Pirsonove korelacione analize i linearnim regresionim modelom. Upotrebljen je program za obradu podataka SPSS 21 Statistics, a kao statistički značajne vrednosti uzete su vrednosti $p < 0,05$.

REZULTATI: Nakon statističke obrade nije zabeležena signifikantnost u pogledu zastupljenosti hroničnih inflamatornih bolesti među polovima. Statistička značajnost pronađena je u pogledu uzrasta dece u akutnoj fazi kao i remisiji bolesti. Statistička značajnost je dobijena za posmatranu debljinu crevnog zida, hiperemiju creva, prisustvo fibroze u digestivnom traktu. Primećeno je da UZ bolje razgraničava decu sa akutnim oboljenjem po pitanju zahvaćenosti segmenata. Ostala posmatrana obeležja nisu nakon statističke obrade imala statistički značajan razliku kada se procenjuju ultrazvučno ili magnetnom rezonancom.

ZAKLJUČAK: Inicijalne hipoteze ovog istraživanja su nakon obrade podataka i potvrđene. Određivanjem senzitivnosti i specifičnosti UZ i MR dobijene su sledeće vrednosti: senzitivnost UZ je 88,4% naspram 92,3% koliko ima pregled magnetnom rezonancom. U pogledu specifičnosti UZ ima 88% a magnetna rezonanca 91,6%. Verifikovano je da magnetna rezonanca bolje razvrstava decu u akutnoj fazi bolesti kao i decu u remisiji. Rezultati pozitivnih i negativnih verovatnoća odnosa ne predviđaju neuspeh nijednim od ova dva pregleda.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	09.07.2015.
Datum odbrane: DO	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status)</p> <p>KO</p>	<p>predsednik: _____</p> <p>član: _____</p> <p>član: _____</p> <p>član: _____</p>

University of Novi Sad
ACIMSI

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identificatio number: INO	
Document type: DT	Monographic publication
Type of record: TR	Textual material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Mihajlo Jecković
Menthor: MN	Prof. dr Viktorija Vučaj – Ćirilović
Title: TI	Ultrasound diagnosis of inflammatory bowel disease in comparison with magnetic resonance imaging in children and adolescence
Language of text: LT	Serbian / English
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country od publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina

Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, 21000 Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Number of chapters / Pages / Images / Tables / References 8 / 106 / 46 / 32 / 104
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Radiology
Subject / key words: SKW	Crohn Disease; Colitis, Ulcerative; Inflammatory Bowel Diseases; Child; Adolescent; Diagnostic Techniques, Digestive System; Magnetic Resonance Imaging; Ultrasonography
UC	616.34/.35-002-073 616.34/.35:537.635
Holding data: HD	The library of Medical faculty of Novi Sad 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Notes: N	
Abstract: AB	INTRODUCTION: Chronic inflammatory diseases are manifested through two clinical entities: Crohn's disease and ulcerative colitis. Their significance lies in the chronicity and the degree to which they restrict the growth and development of children and youth. There are many consequences that come with the very nature of the disease, in addition to long-term absence from school, limiting life activities and the occurrence of complications that often affect other organ systems. The etiology of the disease has long been in favor of the theory that a chronic inflammatory process in genetically conditioned individual is provoking

an inflammation due to a certain infectious agent. However, a step closer was made regarding the etiology of the disease - when the genetic basis of inheritance studies have revealed chronic inflammatory bowel diseases were associated with NOD2 gene. It is particularly important to prevent continuous exposure to the harmful effects of X-rays. Therefore, numerous studies have been made towards the validation of complementarity, accuracy and diagnostic capabilities of ultrasound and magnetic resonance imaging as noninvasive techniques. Our research was based on the capabilities of these two methods in their daily work for diagnosis and follow-up of chronic inflammatory bowel disease.

OBJECTIVES: The objectives were to determine the sensitivity and specificity of ultrasound and magnetic resonance imaging in inflammatory bowel disease in children and adolescents. Furthermore, the aim was to define and compare the advantages and limitations between ultrasound diagnosis and magnetic resonance in inflammatory bowel disease in children and adolescents.

MATERIAL AND METHODS: The study included 62 children and adolescents during the first attack of disease or recurrent stages of the disease, or during regular monitoring in remission. Patients included children of both sexes, aged 4-18. Then they were sorted into groups based on the type of the examination and the presence of a thickening of the intestinal wall into groups A and B - in these groups children were examined by ultrasound, A group had observed thickening of the intestinal wall > 3 mm whereas children in group B had had thickening of the intestinal wall between 2,5-3 mm. Based on the review of MRI children were divided into groups A1 and B1, also according to the criterion of bowel wall thickening greater than 3mm (A1) and between 2,5-3mm (B1). The research was conducted at the Institute for Health Protection of Children and Youth and the Institute of Radiology, Clinical Center of Vojvodina. The

first review was made by ultrasound, followed by the review of magnetic resonance. Data were analyzed retrospectively and prospectively. Criteria for inclusion in the study were: thickening of the intestinal wall greater than 3 mm, the existence of disturbed intestinal wall architectural structure, no clear distinction of layers, abnormal thickening of certain intestinal segments, signs of fibrosis, the absence of peristalsis, expressed hyperemia on color Doppler, transmural inflammation, increased mesenteric lymph nodes as well as check-ups for children with previously established diagnosis. Endoscopy with biopsy has made for the definitive diagnosis and then we approached statistical analysis of the data obtained. The data are presented in graphs and tables. For parametric variables we used Mann-Whitney U test. For categorical values χ^2 and Fisher's test were used. Further the sensitivity, specificity and positive and negative predictive values were determined. Relationship between these two parameters were established using Pearson correlation analysis and linear regression model. For data processing we used the program SPSS Statistics 21, statistically significant values were taken p values <0.05 .

RESULTS: After statistical analysis there was no for the number of chronic inflammatory diseases between the sexes. Statistical significance was found in terms of age of the children during the acute phase as well as remission. Statistical significance was obtained for the observed thickness of the intestinal wall, intestinal hyperemia, the presence of fibrosis in the digestive tract. It was noted that US better demarcates children with acute disease in terms of involvement of segments. Other features are not observed as significant after the statistical analysis.

CONCLUSION: The initial hypothesis of this study, after data processing were confirmed. By determining the sensitivity and specificity of ultrasound MRI results we came to the following results: sensitivity of ultrasound was 88,4% versus 92,3%, for magnetic resonance.

	<p>In terms of specificities UZ has a 88% and 91,6% of magnetic resonance imaging. The classificatio of children in the acute phase of the disease as well as children in remission was better when MRI was used. The results of positive and negative predictions do not predict the probability of failure in neither of these methods.</p>
--	---

Accepted by the Scientific Board on: AS	09.07.2015.
Defended: DE	
The thesis Defend Board: DB	President: _____ Member: _____ Member: _____ Member: _____

Svojoj porodici na izrazitom strpljenju i podršci koju mi pružaju.

Zahvaljujem se deci i roditeljima što su pristali i imali strpljenja da učestvuju u stvaranju ove studije.

Iskreno se zahvaljujem svima koji su podrškom i savetima doprineli izradi ovog rada.

Sadržaj

1	UVOD.....	17
1.1	<i>Upoznavanje sa hroničnim upalnim oboljenjima creva, osnovne kliničke karakteristike (epidemiologija, simptomi oboljenja, dijagnostika, terapija).....</i>	<i>17</i>
1.2	<i>Tehnike radioloških pregleda digestivnog trakta kod hroničnih upalnih oboljenja creva.....</i>	<i>31</i>
2	CILJEVI ISPITIVANJA:	38
3	HIPOTEZE	38
4	MATERIJAL I METODE	39
5	REZULTATI	55
5.1	<i>Demografske karakteristike ispitanika.....</i>	<i>55</i>
5.1.1	<i>Polna struktura.....</i>	<i>55</i>
5.2	<i>Starosna struktura.....</i>	<i>56</i>
5.3	<i>PH nalaz</i>	<i>58</i>
5.4	<i>UZ pregled.....</i>	<i>59</i>
5.4.1	<i>Zadebljanje crevnog zida prilikom UZ pregleda</i>	<i>59</i>
5.4.2	<i>Dužina izmenjenog segmenta</i>	<i>62</i>
5.4.3	<i>Narušena arhitektura prilikom UZ pregleda</i>	<i>63</i>
5.4.4	<i>Znaci fibroze prilikom UZ pregleda</i>	<i>63</i>
5.4.5	<i>Narušena peristaltika na UZ pregledu</i>	<i>64</i>
5.4.6	<i>Hiperemija na kolor Doppleru prilikom UZ pregleda</i>	<i>65</i>
5.4.7	<i>Transmuralno širenje bolesti-UZ pregled</i>	<i>66</i>
5.4.8	<i>Zahvatanje mezenterijalnih limfnih žlezda- UZ pregled</i>	<i>67</i>
5.5	<i>MR pregled.....</i>	<i>68</i>
5.5.1	<i>Zadebljanje crevnog zida prilikom MR pregleda.</i>	<i>68</i>
5.5.2	<i>Dužina izmenjenog segmenta prilikom MR pregleda.....</i>	<i>70</i>
5.5.3	<i>Narušena arhitektura prilikom MR pregleda.....</i>	<i>70</i>
5.5.4	<i>Znaci fibroze prilikom MR pregleda.....</i>	<i>71</i>
5.5.5	<i>Narušena peristaltika prilikom pregleda MR.....</i>	<i>72</i>
5.5.6	<i>Hiperemija prilikom MR pregleda.....</i>	<i>73</i>

5.5.7	Transmuralno širenje bolesi -MR pregled	74
5.5.8	Mezenterijalne limfne žlezde prilikom MR pregleda	74
5.6	<i>Dijagnostička vrednost testova</i>	<i>75</i>
5.7	<i>Uporedni podaci.....</i>	<i>76</i>
6	DISKUSIJA	84
7	ZAKLJUČCI.....	96
8	LITERATURA.....	98

1 UVOD

1.1 Upoznavanje sa hroničnim upalnim oboljenjima creva, osnovne kliničke karakteristike (epidemiologija, simptomi oboljenja, dijagnostika, terapija)

Hronične inflamatorne bolesti creva su hronične idiopatske inflamatorne bolesti koje su predstavljene kroz dva najznačajnija oblika: Kronova bolest i ulcerozni kolitis. U ovu grupu svrstavaju se još i enterokolitisi nepoznate etiologije (1,2). Karakteristike ovih oboljenja jesu periodi aktivne bolesti – egzacerbacije, koje se smenjuju sa fazama remisije bolesti uz postojanje dva vrhunca u javljanju, prvi u rasponu između 10-20. godine života i drugi u periodu između 50-80. godine života. (3). Zbog toga je poznavanje hroničnih inflamatornih oboljenja creva u dečjoj gastroenterologiji izuzetno bitno. Prvi simptomi bolesti se kod jedne trećine javljaju pre navršenih 18 godina života. Kako je to vreme intenzivnog rasta i razvoja dece i adolescenata, i klinička slika oboljenja se znatno razlikuje u odnosu na kliničku sliku koja je zastupljena kod odraslih. Period adolescencije je vreme fizičkog, hormonskog i psihičkog sazrevanja praćeno socijalizacijom mladih osoba na pragu odrastanja i integracijom u svet odraslih. U ovoj dobi je aktivnost bolesti obično veća i obimnija nego kod odrasli (4,5).

Incidencija hroničnih inflamatornih bolesti creva u pedijatrijskoj populaciji je za Kronovu bolest oko 5 slučajeva na 100.000 dok je za ulcerozni kolitis dvostruko veća (6). Neke epidemiološke studije su prikazale porast incidence hroničnih inflamatornih bolesti creva u dečjem uzrastu širom sveta, a prevashodno na račun Kronove bolesti. Zastupljenost Kronove bolesti varira u širokom rasponu. Najveća je zastupljenost zabeležena u zemljama zapada i severa. U nedavnim studijama sprovedenim i zasnovanim na registrama hroničnih inflamatornih bolesti na severozapadu Francuske (EPIMAD) u Evropi je zabeležena incidencija inflamatornih bolesti creva od 2,6 na 100.000 u pedijatrijskom uzrastu. U SAD je incidencija ulceroznog kolitisa 7,05 na 100.000. Objašnjenje za porast incidence hroničnih inflamatornih bolesti creva se može potražiti u proširivanju dijagnostičkih kriterijuma,

češćim postavljanjem sumnje na neko od ovih oboljenja, ranijom pojavom simptoma u genetski predisponiranih pojedinaca kao i sve većom dostupnošću zdravstvene zaštite (3).

Etiološka osnova ovih bolesti je još uvek nerazjašnjena ali se u poslednjih 15 godina poseban akcenat stavlja na genetsku osnovu koja je u neraskidivom međuodnosu sa faktorima okruženja, imunim odgovorom i mikroflorom gastrointestinalnog trakta. Kao hipoteza vodilja u nastanku hroničnih inflamatornih oboljenja posmatra se interakcija crevnih mikrobiota i mukoze creva koja dovodi do inflamatorne reakcije u genetski predisponiranih pojedinaca. U teoriji mikrobiotika razmatrala se uloga nekoliko vrsta mikroorganizama kao mogućih uzročnika – *Mycoplasma paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes* i *Escherichia coli* ali uzročno-posledična veza nije potvrđena. Imunološka podloga oboljenja se očituje kroz prisustvo perinuklearnih antineutrofilnih antitela kod približno 70% obolelih od ulceroznog kolitisa spram <20% koliko je zabeleženo kod obolelih od Kronove bolesti. Kod otprilike 55% obolelih od Kronove bolesti prisutna su antitela na *Saccharomyces cerevisiae* (3). Velike nade se polažu u genetska ispitivanja. Sprovedene su porodične, blizanačke i fenotipske studije koje su bacile novo svetlo na ulogu genetike u etiologiji ovih oboljenja. U studijama koje su sprovedene na monozigotnim blizancima pronađena je konkordantnost u rasponu od 50-70% i povišen rizik od čak 800 puta za nasleđivanje Kronove bolesti u odnosu na opštu populaciju. Godine 2001. otkrivena je povezanost gena NOD2 sa oblikom Kronove bolesti koja zahvata ileum, samo nekoliko meseci kasnije identifikovan je kao faktor rizika i IBD 5 haplotip a potom 2006. je otkrivena korelacija između IL-23 receptora i Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa (7,8,9,10,11). Možda će u bližoj budućnosti nova genetska ispitivanja pružiti potpuno razjašnjenje i nove modalitete lečenja hroničnih inflamatornih oboljenja creva.

Kliničke manifestacije hroničnih inflamatornih bolesti creva se u nekoliko razlikuju u dečjoj dobi i adultnom periodu. U predškolskom uzrastu Kronova bolest se češće manifestuje kao kolitis, dok su gornje partije digestivnog trakta ređe zahvaćene. Odrastanjem, gornje partije digestivnog trakta bivaju češće zahvaćene. Ulcerozni kolitis počinje uobičajeno iz nižih partija kolona, obavezno zahvatajuću rektum. Postoje intestinalne i ekstraintestinalne

manifestacije inflamatorni bolesti creva. Ekstraintestinalne manifestacije su nešto zastupljenije u Kronovoj bolesti (6).

Kada se govori o Kronovoj bolesti najveći procenat dece ima zapaljenski proces lokalizovan i u tankim crevima, ali i u debelom crevu – 57%, u 24% slučajeva zahvaćeno je isključivo debelo crevo, potom u 17% isključivo tanka creva, a preostalih 38% čine drugi delovi gastrointestinalnog trakta (6). Kada je u pitanju rasprostranjenost ulceroznog kolitisa u najvećem obimu zahvata gotovo čitav crevni trakt – pankolitis, 76%, potom zahvata levu stranu debelog creva u 21% slučajeva, i 3% distalni kolon kao i u 3% „backwash“ ileitis (6).

U tabeli 1. su prikazane uporedne karakteristike ova dva klinička entiteta (3).

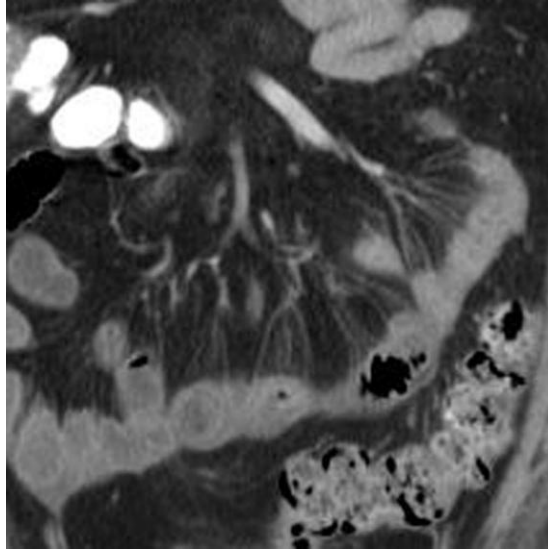
Tabela 1. Karakteristike zastupljene u inflamatornim bolestima creva

Karakteristike	Kronova bolest	Ulcerozni kolitis
Rektalno krvarenje	Ponekad	Često
Dijareja, sluz ili gnoj u stolici	Ponekad	Često
Abdominalni bol	Često	Ponekad
Abdominalna masa	Često	Nikad
Usporen rast	Često	Ponekad
Perianalna zahvaćenost	Često	Retko
Rektalna zahvaćenost	Povremeno	Uvek
Gangrenozna pioderma	Retko	Često
Nodozni eritem	Često	Povremeno
Ulceracije u usnoj dupnji	Često	Retko
Tromboze	Retko	Ponekad
Zahvaćenost kolona	50-75%	100%
Zahvaćenost ileuma	Često	retko, „backwash ileitis“
Zahvaćenost želuca/ezofagusa	Često	ponekad kao hronični gastritis

Strikture	Često	Retko
Fisure	Često	Retko
Fistule	Često	Retko
Toksični megakolon	Nikad	Često
Sklerozirajući Holangitis	Retko	Često
Rizik za pojavu maligniteta	Povišen	izrazito povišen
Lezije „na preskok“	Karakteristika	nisu prisutne
Transmuralna zahvaćenost	Često	nisu karakteristika
Kriptalni apscesi	Retko	Često
Granulomi	Često	Nikad
Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitela – pozitivna	<20%	70%

Pored Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa u grupu hroničnih inflamatornih crevnih oboljenja ubrajaju se i enterokolitisi nepoznate etiologije (1,2).

Kronova bolest može zahvatiti svaki segment creva - od želuca do rektuma, promene se opisane kao lezije na „preskok“ uz postojanje većeg dela zdravog crevnog zida. Promene zahvataju sve slojeve zida tj. transmuralne su, a zahvataju i okolne strukture. Pre svega zahvataju okolno masno tkivo i izazivaju upalnu reakciju u okolnim limfnim čvorovima. Karakteriše je hronični tok sa smenom aktivne faze sa remisijama uz pojavu hroničnih promena u vidu fibroziranja i sužavanja lumena zahvaćenih crevnih partija i pojavu smanjene peristaltike. Predilekciono mesto je terminalni ileum zbog čega je bolest poznata i kao terminalni ileitis. Kao komplikacije često nastaju fistule i priraslice kao i intraabdominalni apscesi. Karakteristični znak hiperemije crevnog zida koji se vidi u inflamatornim bolestima creva se označava kao „znak češlja“ (comb sign – slika 1 (12)).



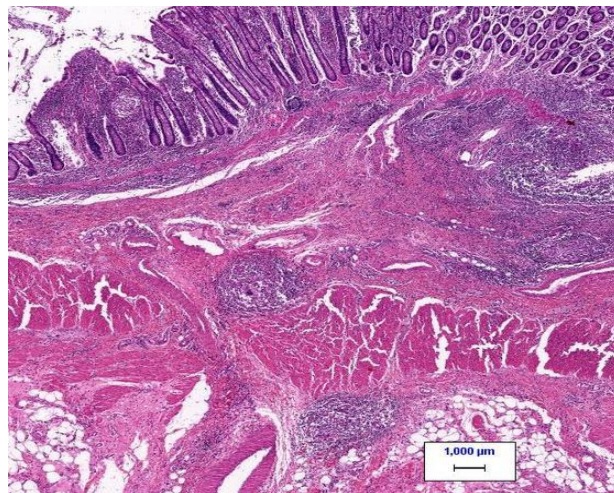
Slika 1 „comb sign“ hiperemije creva kod Kronove bolesti (MR)

Ulcerozni kolitis prevashodno zahvata debelo crevo, obavezno zahvatajući rektum i šireći se retrogradno prema gornjim partijama debelog creva. Zahvaćeni delovi su u kontinuitetu, bez zona preskakanja, i praktično se ne širi na tanko crevo, izuzev u takozvanom „backwash ileitis“ – u. Za razliku od Kronove bolesti ulcerozni kolitis se retko propagira transmuralno. Pre svega su zahvaćene mukoza i submukoza uz stvaranje ulceracija. U kasnijoj fazi bolesti zahvaćeni deo postaje rigidan i taj deo kolona dobija izgled „olovne cevi“ usled ožiljavanja zida (slika 2 (12)).

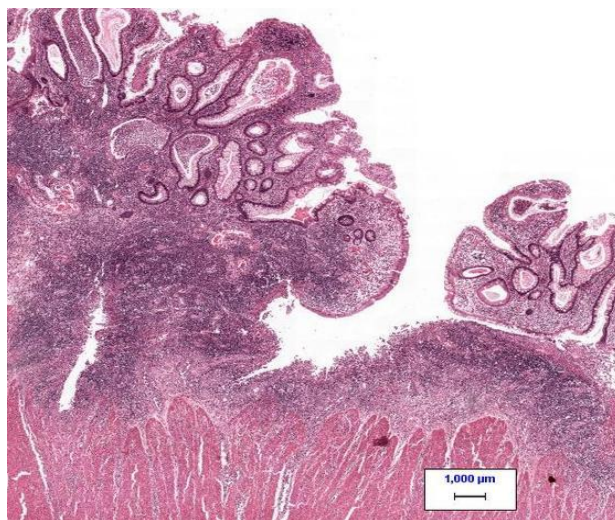


Slika 2 Izgled „olovne cevi“ kod ulceroznog kolitisa (kolonografija)

Najveći dijagnostički problem je napraviti diferencijaciju Kronove bolesti od ulceroznog kolitisa kada je zahvaćen samo distalni deo debelog creva. U ovakvim slučajevima se do tačne dijagnoze dolazi dodatno laboratorijskim nalazima, kolonoskopijom i biopsijom (slike 3 i 4 (13)). Patohistološki nalaz daje definitivnu potvrdu o kom se tipu hroničnog inflamatornog oboljenja radi. U slučaju Kronove bolesti zapaljenski infiltrat zahvata sve slojeve zida, prisutni su limfni agregati, nekazeozni granulomi i druge muralne promene (zadebljanja i nepravilnosti mišićnog sloja, fibroza). Kod ulceroznog kolitisa mikroskopski su promene vidljive i u sluznici i podsluznici, neutrofilni invadiraju površinski epitel i epitel kripti obrazujući „kriptalne apscese“, prisutne su regenerativne promene (grananje, skraćivanje, nepravilnost, proširenja i resičast izgled), mogu se videti displastične promene koje mogu obrazovati u odmakloj fazi invazivne karcinome (14).



Slika 3. Patohistološki nalaz kod Kronove bolesti – transmuralno zahvatanje



Slika 4. Patohistološki nalaz kod ulceroznog kolitisa – promene koje ne zahvataju slojeve ispod laminae muscularis mucosae

Zajednička karakteristika svih hroničnih inflamatornih bolesti creva je pojava hroničnog abdominalnog bola, koji je kao simptom nespecifičan te se sumnja na Kronovu bolest ili ulcerozni kolitis javlja tek sa pojavom drugih simptoma koji su karakteristični za hroničnu upalu creva. Pojavom dijareje, potom sveže krvi u stolici ili rektalne hemoragije pobuđuje se sumnja na postojanje neke od hroničnih inflamatornih bolesti creva. Navedeni simptomi su češće zastupljeni kod ulceroznog kolitisa. Gubitak telesne mase i osećaj hroničnog umora su češći kod Kronove bolesti, mada se u jedne trećine pacijenata javljaju i kod ulceroznog kolitisa. U određenom procentu se mogu naći i perianalne fistule ili fisure, koje su češće kod Kronove bolesti.

Takođe, jedna od istaknutih karakteristika ove grupe bolesti jeste usporeni rast i razvoj, i to najčešće kod Kronove bolesti. Ipak, ne treba smetnuti sa uma da navedeni simptomi često mogu biti posledica nedefinisanih kolitisa. (6)

Klasični trijas simptoma kod Kronove bolesti – bol u stomaku, dijareja i gubitak na težini su kod dece znatno ređi nego kod odraslih i javljaju se samo kod 25% obolelih (6). Navedeni simptomi se vrlo često javljaju i kod enterokolitisa infektivne etiologije tako da je prvi diferencijalno dijagnostički korak isključiti infektivni uzrok a potom razmišljati u pravcu postojanja hroničnih

inflamatornih bolesti creva (6). Ukoliko postoji perianalno krvarenje (češće kod ulceroznog kolitisa) indikovano je načiniti kolonoskopiju sa prikazom terminalnog ileuma. Isti princip primenjuje se u slučaju da postoje analne fisure ili febrilnost nejasne etiologije, a praćeno je određenim abdominalnim tegobama. Navedene komplikacije su ređe zastupljene kod dece i omladine ali je neophodno uraditi endoskopski pregled da bi se, na prvom mestu isključilo postojanje opstipacije ili proktitisa, a potom, da bi se potvrdilo postojanje nekog od oblika hroničnih inflamatornih bolesti creva nakon uzimanja patohistološkog uzorka.

Zabeležena je češća pojava ekstraintestinalnih manifestacija bolesti u dečjem uzrastu. Ove manifestacije neretko imaju autoimunu i naslednu osnovu. Promene obuhvataju različite organske sisteme: kožu, koštano-zglobni sistem, oči, žučne puteve, pankreas, mokraćni sistem kao i sveukupni poremećaj rasta i razvoja (3,15,16).

U tabeli 2. prikazane su ekstraintestinalne manifestacije inflamatornih bolesti creva (3):

Tabela 2. Komplikacije inflamatornih bolesti creva razvrstane prema organskim sistemima koje zahvataju

Organski sistem	Komplikacije
Skeletno-mišićne	Artritis, granulomatozni monoartritis i sinovitis, reumatoid artritis, sakroiliitis, ankilozijajući spondilitis, batičasti prsti, osteoporoza i osteomalacija
Koža i sluznice	Lezije u usnoj duplji, heilitis, aftozni stomatitis, glositis i dr.
Dermatološke	Eritema nodozum, pioderma gangrenozum, psorijaza, stečena bulozna epidermoliza, poliartritis nodoza i dr.
Očne manifestacija	Konjuktivitis, uveitis, iritis, episkleritis, skleritis, retrobulbarni neuritis, retinalna

vaskularna bolest i dr.

Bronhopulmonalne	Hronični bronhitis sa bronhiektazijama ili neutrofilnim infiltratom, fibrozirajući alveolitis, vaskulitis, bolest malih disajnih puteva i obliterirajući bronhiolitis
Kardiološke	Pleuroperikarditis, kardiomiopatije, endokarditis, miokarditis
Malnutricija	Kao posledica smanjenog unosa, malapsorpcije i povećanih gubitaka hranljivih materija
Hematološke	Anemija izazvana deficitom gvožđa, vitamina B-12, usled hronične upale, anafilaktoidna purpura, hiposplenizam, autoimuna hemolitička anemija, poremećaji koagulacije, antikardiolipinska antitela, arterijske i venske tromboze
Renalne i urogenitalne	Nefrolitijaza, retroperitonealni apscesi, fibroziranje, fistule, glomerulitis, renalna amiloidoza, strukture
Pankreas	Sekundarne promene kao posledica medikamenata, granulomatozni pankreatitis, smanjena egzokrina funkcija, sklerozirajući holangiitis praćen pankreatitisom
Hepatobilijarne	Primarni sklerozirajući holangiitis, karcinom žučnih puteva, steatohepatitis, holelitijaza, autoimuni hepatitis
Endokrinološke i metaboličke promene	Poremećaji rasta i razvoja, tireoiditis, osteoporoza, osteomalacija
Neurološke promene	Peroferna neuropatija, meningitis, vestibularna disfunkcija, cerebralni vaskulitis, migrena, psudotumori

Kožne manifestacije su najčešće zastupljene u vidu eritema nodozum i pioderme, a vrlo često mogu biti udružene sa promenama koje zahvataju zglobove. Nodozni eritem je karakteristika Kronove bolesti dok se pioderma češće javlja udružena sa ulceroznim kolitisom. Promene koštano-zglobnog sistema se manifestuju kao artritis, češće na malim zglobovima, npr. mali zglobovi kičmenog stuba ali mogu se javiti i u obliku sakroileitisa. Promene na skeletu u smislu usporenog rasta i pojave osteoporoze mogu nastati u sklopu osnovne bolesti ali mogu biti i posledica terapije kao i deficita u nutritivnim, gradivnim materijama koje nastaju kao posledica malapsorpcije zbog afekcije intestinalnog trakta (17). Zaostajanje u rastu se češće javlja kod dece obolele od Kronove bolesti, dok se osteoporoza javlja sporadično kod dece obolele od hroničnih inflamatornih bolesti creva.

Kako je normalan rast i razvoj jedna od osnovnih karakteristika dobrog zdravstvenog stanja deteta i adolescenta, poremećaji u ovom delu mogu imati višestruke i trajne posledice koje ostavljaju dubok trag u životu svakog mladog pacijenta, vrlo često kao jedna od najozbiljnijih psiholoških komplikacija jeste pojava depresije (18,19,20,21).

Poremećaji u rastu se tri puta češće javljaju kod obolelih od Kronove bolesti nego kod ulceroznog kolitisa i mogu trajati godinama pre ispoljavanja osnovne bolesti (6). Ovi poremećaji su lako prepoznatljivi i ne mogu se prevideti, a promene koje nastaju, ako se pacijent ne leči na vreme, ostaju trajne. Smatra se da u osnovi zaostajanja u rastu i razvoju leži smanjena apsorpcija hranljivih materija iz creva kao komplikacija upalnih oboljenja creva. Dakle, u pitanju je multifaktorijalni uzrok uslovljen sa jedne strane osnovnim oboljenjem i njegovim komplikacijama, a sa druge strane su posledica dugotrajne kortikosteroidne terapije, što stvara jedan začarani krug iz kog se vrlo teško može pobeći. Više nego u bilo kojoj drugoj oblasti pedijatrije važi pravilo po kom treba odmeriti korist i eventualne štete koje nastaju od same bolesti i od terapijskih modaliteta koji se primenjuju (22,23,24).

Promene na očnim živcima kod dece su znatno ređe nego kod odraslih, a nastaju kao posledica terapije kortikosteroidima. Brojne su druge komplikacije udružene sa kortikosteroidnom terapijom. Najznačajnije su komplikacije koje nastaju u koštano-zglobnom sistemu, kožne

manifestacije, kušingoidna fizička prezentacija kao i zaostajanje u rastu koje su posebno izražene u periodu puberteta (22, 23, 24).

Nadalje, zabeleženo je da je komplikacija u vidu nastajanja sklerozirajućeg holangitisa ređa u dečjem uzrastu nego li u aduonom periodu. Ako se i javi, veća je zastupljenost kod obolelih od ulceroznog kolitisa ali mnogo ređe nego što se to ranije smatralo (6,25). Zanimljivo je da se ponekad primarni sklerozirajući holangitis javlja pre nego što je manifestuje inflamatorno oboljenje creva, a u nekim slučajevima ova oboljenja su nastala nezavisno kada se govori o tzv. „overlap syndrom“ - u (preklapanju sindroma). Veoma retko se u dečjem uzrastu javljaju oboljenja pankreasa, a kada su i opisana češće su posledica primenjene terapije nego li osnovne bolesti.

Opisuju se, takođe, urološke komplikacije, najčešće kao posledica kompresivnog efekta od strane upalno izmenjenih i distendiranih crevnih vijuga na uretere. Pored toga mogu se obrazovati fistule i atezije, strikture, te posledično dolazi do sužavanja lumena uretera i razvoja hidronefroze kao i retencije urina. Bubrezi mogu biti zahvaćeni u sklopu ekstraintestinalne manifestacije oboljenja zbog čega je neophodna redovna kontrola bubrežnih funkcija kod svih pacijenata koji boluju od hroničnih inflamatornih crevnih bolesti (3,26).

U određenog broja obolelih povremeno nastaju komplikacije u vidu tromboembolijskih manifestacija, koje se svrstavaju među najopasnije komplikacije osnovne bolesti koje neretko imaju i smrtni ishod (26,27).

Kako su simptomi kojima se mogu manifestovati hronične upalne crevne bolesti raznovrsni i uplivišu u funkciju mnogobrojnih organskih sistema potrebno je na vreme i na adekvatan način sprovesti dijagnostiku. Od pravovremenog postavljanja sumnje do najkraćeg vremenskog perioda potrebnog za tačnu dijagnostiku zavisi i dalji tretman kao i očuvanje kvaliteta života malih bolesnika. Samim tim što simptomi nisu dovoljno specifični čitav put od pojave simptoma do postavljanja konačne dijagnoze čini se pravim lavirantom, a posledice koje proizilaze iz njih su posebno izražene. Svako dijagnostičko „lutanje“ kao posledicu ima čitav niz negativnih aspekata od koji je najzastupljeniji psihosocijalni. Deca sa inflamatornim bolestima creva češće

odsustvuju iz vrtića ili škole, zbog smene perioda aktivne faze bolesti i remisija iscrpljena su i umorna. Sve to ograničava međuvršnjačke aktivnosti i druženje te se češće osećaju otuđeno i izopšteno iz društva što ima i negativne psihološke posledice na decu u najvulnerabilnijem periodu života (18,19,28).

Iz ovih razloga je Evropsko udruženje dečjih gastroenterologa 2005. utvrdilo standarde i redosled procedura u dijagnostici upalnih obolenja creva (29) radi lakšeg i kraćeg dolaska do prave dijagnoze:

1. Istorija bolesti:

U istoriji bolesti često dominira hroničan abdominalni bol. On se u velikom procentu javlja kod sve dece i adolescenata od koji je samo manji broj obolelih od hroničnih upalnih oboljenja creva. Pre nego što kliničar pošalje pacijenta sa takvim simptomima na neophodne dijagnostičke procedure, mora prvo dobiti saznanje i o ostalim simptomima vezanim za ekstraintestinalne manifestacije i pozitivnu porodičnu anamnezu. Potrebno je dobiti podatke o hronicitetu simptoma – dužini trajanja više od 4 nedelje ili da se radi o višestrukom ponavljanju u toku šest meseci i duže. U okviru toga da li uz postojanje bola u stomaku dete imam i osećaj pretakanja, da li postoji dijareja i da li je udružena sa pojavom krvi u stolici. Takođe, iz anamneze treba da se dobiju podaci o gubitku u telesnoj masi (a da pri tom dete nije bilo na dijeti), smanjenom rastu, gubitku snage za fizičke aktivnosti. Takođe treba da dobije podatke o eventualnom postojanju kašnjenja u pubertetu, kao i o postojanju ekstraintestinalnih manifestacija oboljenja.

2. Fizikalni nalaz

U važne kliničke nalaze spada određivanje percentilne krive za telesnu visinu i telesnu masu u odnosu na uzrast. Takođe se preporučuje pravljenje somatograma o fazama rasta. Potrebno je izvršiti pregled kože i zglobova pacijenta. U shemu pregleda se uključuje i pregled usne duplje radi utvrđivanja postojanja promena na sluznici i desnimama - gingivitis ili

postojanje afti. Obavezna je palpacija stomaka i pregled analne regije. Utvrđuje se prisustvo sekundarnih polnih karakteristika koje se javljaju u periodu puberteta.

Ovakav klinički pregled se pre svega odnosi na utvrđivanje Kronove bolesti, dok je za ulcerozni kolitis karakterističnije da su pacijenti u boljoj fizičkoj kondiciji, uglavnom bez zaostajanja u rastu i razvoju. Na palpaciju abdomen je češće bolno osetljiv u levom donjem kvadrantu. Za utvrđivanje ostalih ekstraintestinalni simptoma i manifestacija pregled i nalaz se mnogo ne razlikuje u odnosu na Kronovu bolest.

3. Laboratorijski nalazi (SE, KKS, CRP, feritin, serumsko gvožđe, albumin, ukupni proteini, urea, kreatinin, glikemija, amilaze, lipaza, AST, ALT, ALP, GGT, urin, antitela – ASCA, pANCA (nedovoljno specifična)), kalcprotektin u stolici, mikrobiološko testiranje stolice i dr.

4. Ultrazvuk abdomena

Ultrazvuk je osnovna linija u dijagnostici. Pristupačna je praktično u svim uslovima i stanjima, nije potrebna priprema pacijenta i zahvaljujući mogućnosti prikazivanja crevnog zida, njegove debljine, vaskularizacije na kolor Doppleru (30-36) i okoline, uvrštena je u prvu dijagnostičku liniju od Evropskog udruženja dečjih gastroenterologa. S obzirom da je ultrazvučna dijagnostika neinvazivna metoda stavljena je u prvu dijagnostičku proceduru koja će dati odgovarajuće podatke kliničaru, a na osnovu kojih će se odlučiti - uz prethodno navedene procedure, šta će biti sledeća dijagnostička metoda (37-40). Da li da kliničar ide agresivnijom metodom - kolonoskopija ili gastroduodenoskopija sa biopsijom, gde na osnovu ultrazvučnog nalaza dobija podatak na koji deo digestivne cevi treba obratiti pažnju, ili će se odlučiti za MR enterografiju. Ako ona nije dostupna kliničari će se opredeliti za neku drugu radiografsku metodu prikaza digestivnog trakta u zavisnosti od dostupnosti pojedinih dijagnostičkih metoda.

5. Kolonoskopija sa prikazom ileuma uz biopsiju zida creva je sledeća na lestvici. Nakon toga se može raditi ezofagogastroduodenoskopija, ako se kolonoskopijom ne pronađu promene ili ako postoji sumnja i na zahvatanje gornjih partija digestivnog trakta.
6. MR enterografija za prikaz digestivnog trakta. Ova metoda predstavlja sam vrh dijagnostičke piramide po protokolu Evropskog udruženja dečjih radiologa (41). Ona daje precizne podatke o zahvaćenom segmentu ili segmentima creva, kao i o stanju okolnih struktura van lumena creva. Ako je MR enterografija nedostupna iz bilo kog razloga mogu biti primenjene druge radiografske metode za prikaz digestivnog trakta – CT (kompjuterizovana tomografija) enterokliza, klasična radiografska enterokliza ili irigografija za prikaz debelog creva.

Prvi dijagnostički stepenik jeste da se pre svega isključi postojanje infektivnog oboljenja kao uzročnika navedenih tegoba, a potom da se nastavi sa daljom dijagnostikom i invazivnim metodama. Diferencijalna dijagnoza infektivnih oboljenja je širokog spektra – bakterijski uzročnici (*Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella*, *Shigella*, *Edwardsiella tarda*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Tuberculosis*), paraziti (*Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*) i enteropatije udružene sa AIDS-om (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Cytomegalovirus*). (3)

Nakon što se postavi definitivna dijagnoza hronične inflamatorne bolesti creva dete se upućuje gastroenterologu radi nastavka lečenja prema tačno utvđenom protokolu u zavisnosti od opšteg stanja i težine kliničke slike bolesnika.

Terapija je multimodala, uključujući u sebe kako farmakološke tako i nefarmakološke mere. Potrebna je nutritivna terapija, psihološka podrška i terapija kao i eventualna hirurška intervencija u najtežim oblicima bolesti (42,43). Farmakološka terapija se sastoji iz 5 stepenika:

1. salazini – 5-ASA,
2. glikokortikoidi,
3. imunomodulatorna terapija,

4. antibiotici,
5. biološka terapija – monoklonska antitela

Nutritivna terapija prati medikamentoznu terapiju i faze oboljenja, a zavisi od fizikalnih, laboratorijskih i dijagnostičkih procedura. Ranije se kao nutritivna terapija podrazumevalo da se radi o nekoj vrsti dijetetskog načina ishrane, međutim danas se to svodi na nadoknadu deficita određenih sastojaka koji nisu mogli da budu uzeti u dovoljnoj meri uobičajenom ishranom (44, 45).

Ciljevi terapije su postizanje i održavanje remisije bolesti, uspostavljanje normalnog rasta i razvoja, sprečavanje razvoja komplikacija i poboljšanje kvaliteta života.

Kako medikamentozna, nutritivna i psihoterapija hroničnih inflamatornih bolesti prevazilazi potrebe ovog rada ista je prikazana u osnovnim crtama radi sistematičnosti i uvida u osnovne crte lečenja.

1.2 Tehnike radioloških pregleda digestivnog trakta kod hroničnih upalnih obolenja creva

Od sredine šezdesetih godina dvadesetog veka pa do današnjeg dana razvoj radioloških metoda je veoma uznapredovao, tako da aktuelno postoji širok dijapazon radioloških dijagnostičkih metoda koje se primenjuju u ovoj oblasti. Istaknuto mesto u dijagnostici i proceni kod dece obolele od hroničnih inflamatornih bolesti zauzimaju ultrazvučna metoda, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca (46). Većina drugih metoda ima više istorijski značaj, dok postoji određeni broj metoda koje imaju za sada istraživački značaj i tek treba da dokažu upotrebljivost u dijagnostici i praćenju hroničnih inflamatornih bolesti creva. To su pre svega pozitronska emisiona tomografija (PET) i scintigrafija sa radiolški obeleženim leukocitima. Scintigrafija sa radiološki obeleženi leukocitima je korisna u postavljanju dijagnoze hroničnih inflamatornih bolesti creva, a posebno u proceni obima zahvaćenosti intestinalnog trakta kao i aktivnosti oboljenja. Uredan scintigrafski nalaz sa velikim stepenom sigurnosti isključuje

postojanje hroničnog inflamatornog oboljenja creva. Prednost joj je što jednim snimkom obuhvata čitav gastrointestinalni trakt uz nisku dozu zračenja. Ipak, istraživanja se dalje sprovode, a dobijeni podaci u pogledu senzitivnosti i specifičnosti su nekonzistentni. Uloga pozitronske emisione tomografije, takođe, nije razjašnjena kroz dovoljan broj kliničkih istraživanja (47-50).

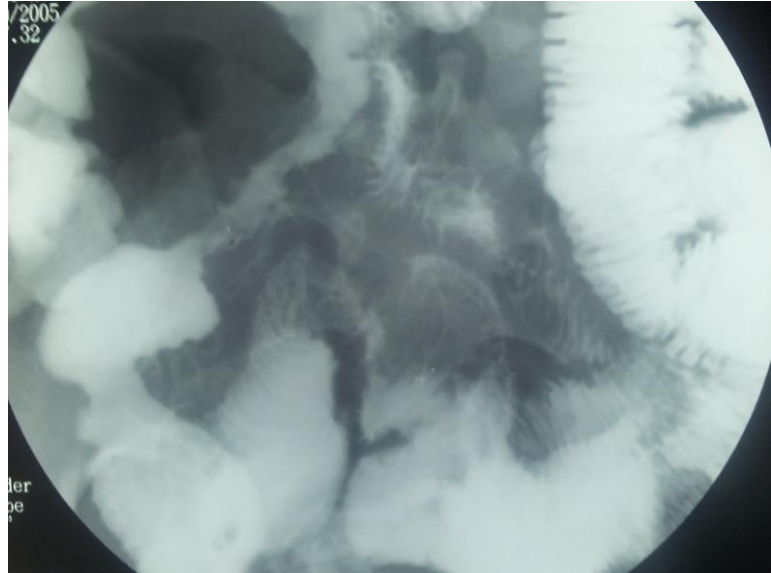
U pedijatrijskom uzrastu, posebno u dijagnostici hroničnih inflamatornih bolesti creva, naglašava se preciznost radioloških metoda za otkrivanje i potom dalje praćenje osnovne bolesti, kao i praćenje komplikacija koje mogu nastati u toku trajanja bolesti i lečenja. Iz tog razloga se biraju metode koje nose što manje rendgen zračenja jer će biti potrebno dugotrajno praćenje mladih pacijenata. Shodno tome u pojedinim situacijama će i potreba za izlaganjem dejstvima rendgenskog zračenja biti veća i učestalija, a kako su doze rendgen zračenja kumulativne, mora se voditi računa o njihovim posledicama i njihovom maksimalnom smanjenju (51-58).

Začeci dijagnostike digestivnog trakta vezani su za nativnu radiografiju abdomena, koja i danas ima svoje mesto u dijagnostici. Međutim, danas nativni snimci abdomena su postali metoda izbora za dijagnostiku urgentnih stanja, da bi se isključilo postojanje perforacije, toksičnog megakolona ili znaci ileusa. S obzirom da neka hronična inflamatorna oboljenja mogu zahvatiti bilo koji deo digestivne cevi javila se i potreba za njihovim potpunim prikazom tako da su danas u upotrebi pasaža tankog creva, irigografski pregledi debelog creva (slike 2, 5), a posebna tehnika je bila, i ponegde još u upotrebi, enterokliza tankog creva (slika 6). Poseban značaj ovih metoda ogleda se u tome što su dale bolji uvid u položaj creva, njihov kalibar, izgled lumena creva, peristaltiku i prohodnost, kao i eventualno postojanje fistula ili ulceracija (slika 6). Upotrebom kontrasta u konvencionalnoj radiologiji - fluoroskopiji i radiografiji, uvedene su metode za snimanje jednjaka i želuca – ezofagogastroduodenografija, zatim već navedene pasaža tankog creva, irigografski pregledi debelog creva (slika 5), a posebna tehnika je bila enterokliza tankog creva (slika 6).

Radi ilustracije istaknutih detalja koji su prisutni na pregledu pojedinim metodama u daljem tekstu sledi niz slika (59).



Slika 5. Irigrafija- ulcerozni kolitis



Slika 6. Enteroklizom- prikaz fistule

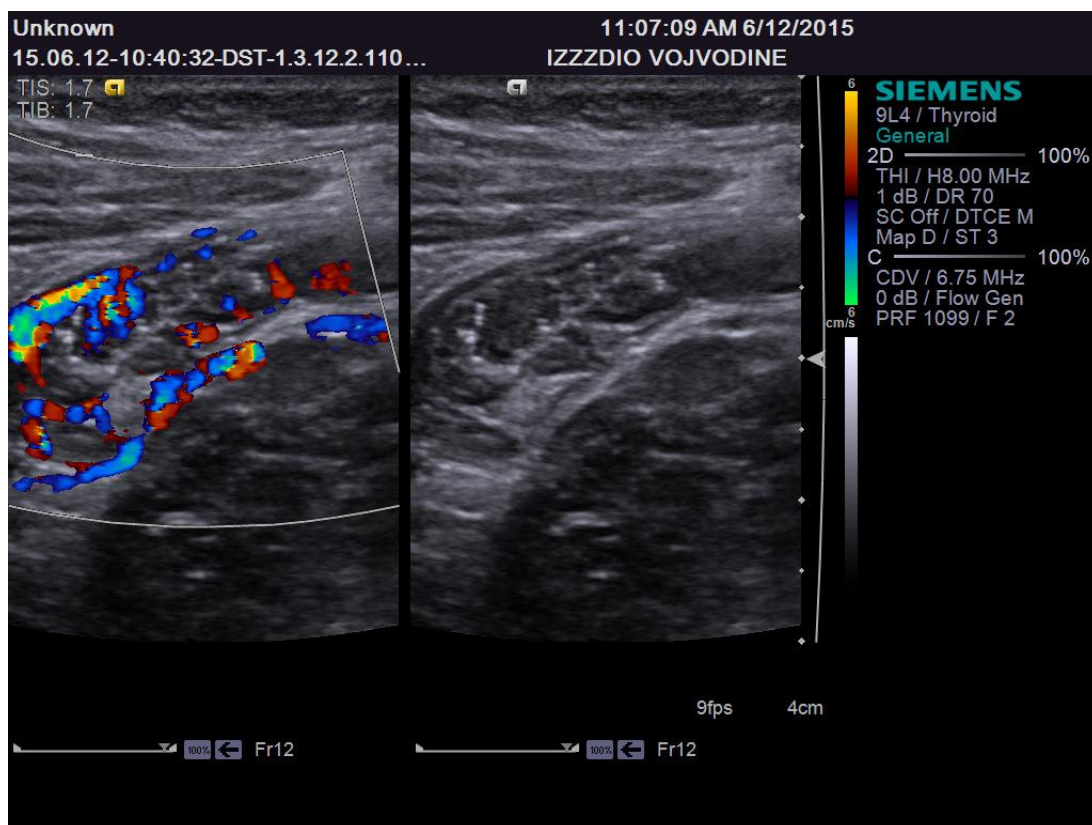
Ove metode su davale uvid u položaj creva, njihov kalibar, izgled lumena creva, peristaltiku i prohodnost, kao i eventualno postojanje fistula ili ulceracija. Sama struktura zida digestivnog trakta, kao i njegove okoline se ovim metodama ne može jasno prikazati. Fluoroskopija i fluorografija gastroduodenuma i kolona se i danas koriste u svakodnevnoj praksi.

Razvojem kompjuterizovane tomografije (CT) stvaraju se mogućnosti za CT enteroklizom i virtuelnu kolonoskopiju. Enteroklizom koja se sprovodi kompjuterizovanom tomografijom uspešno se prikazuju i strukture van lumena creva, što ovoj metodi daje prednost nad klasičnom enteroklizom (60). Mana je što je prilikom ovog pregleda stepen zračenja veliki, što mora izazvati oprez prilikom primene u pedijatrijskoj populaciji. U poslednjih nekoliko decenija ide se u pravcu snižavanja stepena zračenja uz očuvanje preciznosti prikaza anatomskih struktura sa takozvanim niskodoznim protokolima (61,62-64).

Razvojem ultrazvučnih aparata, kako sonde tako i softverskog dela, prikazivanje crevnog zida postaje dostupnije za prikazivanje. Današnji ultrazvučni aparati jasno mogu prikazati slojevitost crevnog zida, njegovu debljinu, peristaltiku, kao i mesto i dužinu izmenjenih segmenata creva. U

najvećem broju radova o upotrebi ultrazvuka za pregled crevnog zida kod dece, razmatrane su njegove mogućnosti u otkrivanju i praćenju hroničnih inflamatornih oboljenja creva (31, 33-39). Utvrđeni su određeni ultrazvučni parametri koji bi govorili u prilog zapaljenskih promena zida creva, pre svega zadebljanja zida koja bi bila signifikantna. U početku je to bilo 4 – 5 mm, a po najnovijem usklađivanju to je zadebljanje crevnog zida preko 3 mm (32,34-39, 65). Ustanovljeno je da se senzitivnost ultrazvuka kreće u rasponu od 67-96% a specifičnost u rasponu od 79-97% kada je u pitanju otkrivanje zadebljanja crevnog zida (66).

Ultrazvučni nalazi su uglavnom upoređivani sa nalazima kliničara i sa patohistološkim nalazima (37,39,67). Takođe se u literaturi navode mogućnosti kolor i tkivnog (power) Dopplera i smatraju se obaveznim delom ultrazvučnog pregleda zida creva i neposredne okoline. Doppler je praktično jedina relevantna ultrazvučna metoda koja može dati podatke o hiperemiji ili avaskularizaciji zida creva (slika 7), tkiva u okolini creva, kao i prokrvljenosti mezenterijalnih limfnih čvorova (slika 22). Na taj način se i procenjuje stepen inflamacije (uz ostale ultrazvučne parametre), da li se radi o akutnom procesu ili hroničnim promenama zida creva (38, 39, 35, 36)



Slika 7. Ultrazvučni prikaz zida creva i primena kolor Dopplera

Pored klasičnog UZ pregleda, praktično bez prethodne pripreme, u svetu se koriste i specijalne metode UZ pregleda sa korišćenjem peroralnog kontrasta za bolji prikaz patologije zida creva. Metoda je slična enteroklizi ili hidrokolonu, ali se rade samo u manjim serijama i nisu u rutinskoj primeni. Kod odraslih je moguće koristiti i intravenski ultrazvučni kontrast (30,31,33,37) Ultrazvučni kontrasti za UZ pregled nisu registrovani u našoj zemlji, pa se iz tog razloga ne smeju primenjivati.

Magnetna rezonanca (MR) je svojim usavršavanjem takođe ušla u upotrebu kod ove vrste problematike i iako najmlađa u ovoj oblasti, vrlo brzo je kao najsofisticiranija metoda gotovo u potpunosti zamenila konvencionalnu enteroklizu, kao i CT enteroklizu, pre svega kod dece, a velikim delom i kod odraslih (68-78). Princip MR su istovremeno opisali Bloch i Purcell još 1946. godine i od tada se ona primenjivala za proučavanje supstancija na molekularnom nivou u laboratorijskim uslovima. Godine 1971. Damadian ukazuje na mogućnost razlikovanja MR karakteristika eksperimentalnih tumora i normalnih tkiva zamorca in vitro. Dosta je vremena prošlo od otkrića principa MR i pojave klinički upotrebljivih aparata i njihovu primenu u svakodnevnom radu. Fizički principi MR se zasnivaju na jednom od najrasprostranjenijih elemenata u prirodi – vodoniku, čiji joni imaju karakteristiku da kada se postave u magnetno polje mogu da apsorbuju i emituju radiofrekventne talase karakteristične frekvencije. Kada se grupa protona postavi u stalno magnetno polje oni zauzimaju takav položaj da im je magnetna osa paralelna sa magnetnim linijama magnetnog polja, a ukoliko se na grupu magneta deluje emitovanjem radiofrekventnog talasa određene frekvencije dolazi do snažne interakcije, promene orijentacije ugla protona i reemitovanja signala prilikom vraćanja u ekvilibrijum poziciju. Pojačavanjem signala dobijenih korišćenjem više radiofrekventnih gradijenata, njihovom digitalizacijom i kompjuterskom analizom dobija se dvodimenzionalna slika poprečnog preseka objekta. Selektiranje se postiže kombinovanjem magnetnih polja, a pozicija i debljina prikazanog sloja odabiraju promenom struje koja dolazi na emisionu spiralu. Koristeći tri para spirala bez promene položaja pacijenta, na raspolaganju su aksijalni, sagitalni i koronalni preseki. MR slika je zavisna od više parametara: protonske gustine, T1 i T2 relaksacionog vremena, karakteristika protoka krvi. T1 i T2 relaksaciona vremena su karakteristični parametri povratka sistema jezgara u ekvilibrijum nakon ekscitacije radiofrekventnim talasom (79).

U dijagnostici oboljenja creva magnetnom rezonancom najviše je u upotrebi MR enterografija koja daje podatke i o lumenu i o zidu creva, kao i o okolnim strukturama. Ova vrsta pregleda je mnogo pogodnija od enteroklize, ne zahteva aplikaciju nazogastrične sonde i nema rendgen zračenja kao kod CT ili konvencionalnih radiografskih pregleda. Za razliku od rendgenografske enteroklize, MR enterografija može da prikaže i karakteristike crevnog zida i okolnog tkiva, što konvencionalna radiografska enterokliza nije mogla (41). MR enterografija je u odnosu na CT preglede u prednosti zbog odsustva zračenja, a ima i jasniji prikaz zida creva sa mogućom procenom stepena zapaljenja, tj. da li se radi o akutnim ili hroničnim promenama u zidu creva. Nedostatak metode jeste dužina trajanja pregleda, u proseku između 30-40 minuta. U početku je veliki problem kod svih MR pregleda bio snimiti organ ako se kreće, tako da je crevna peristaltika takođe predstavljala veliki problem. Primenom određenih farmaceutskih preparata to se može usporiti ili potpuno otkloniti, sa jedne strane, a sa druge primenom specijalnih sekvenci u toku MR pregleda može se snimiti i kasnije rekonstruisati i sama peristaltika creva.

Kako se ovim radom poseban naglasak stavlja na upotrebu ultrazvuka kao dijagnostičke metode u daljem toku će biti načinjen kratak osvrt na razvoj metode, principe koji su dali neophodni preduslov za njen razvoj i uvođenje u svakodnevnu medicinsku praksu (80,81,82).

Istorijat ultrazvuka: prvi put se mogućnost korišćenja ultrazvuka javlja daleke 1794. godine kada italijanski naučnik Lazaro Spallanzani kroz analizu orijentacije slepog miša u prostoru dolazi na ideju da ova životinja ne koristi kao glavno čulo vid već neko drugo čulo. Dalja naučna otkrića omogućavaju postepeno postavljanje temelja za konstruisanje aparata i primenu ultrazvuka u medicini kao dijagnostičke metode. Otkrića koja su utemeljila put ultrazvuku su 1880. konstruisanje aparata koji je emitovao zvučne talase frekvencije 40000 Hz, nečujnih za ljudsko uho. Iste godine Jacques i Pierre Curie su eksperimentisali sa kristalima kvarca koje su izložili mehaničkim vibracijama. Prilikom njihovog naprezanja vibracijom primetili su da se stvara elektricitet. Ovaj fenomen je nazvan piezoelektrični efekat kristala kvarca. Obrtanjem ovog postupka, postavljanjem kristala kvarca u promenljivo električno polje dobili su njegovo istežanje i sabijanje, a posledica ovih mehaničkih oscilacija kristala je stvaranje ultrazvuka. Vrtoglavi preokret i uspon ultrazvuka u medicini počinje 1965. godine kada Ian Donald prvi put

uvodi ultrazvuk kao dijagnostičku metodu sa slikom u A modu. Polovinom sedamdesetih godina 20. veka uvedena je siva skala a krajem sedamdesetih slika u realnom vremenu. Prvi Doppler konstruisan je 1984. godine. Za samo pola veka ultrazvuk je uveo revoluciju u dijagnostici i omogućio razvoj novih, sofisticiranih metoda. Ipak, ultrazvuk i dalje ima značajno mesto u dijagnostici mnogih oboljenja kao neinvazivna, jeftina i pristupačna metoda a dovoljno precizna i pouzdana.

Zahvaljujući savremenim ultrazvučnim aparatima danas je moguće prikazati strukturu crevnog zida, njegovu debljinu (slike 8-10), kao i vaskularizaciju na kolor Doppleru (slike 11-15) (30-34). Dobijeni podaci pomažu kliničkom lekaru da proceni u kojoj fazi bolesti se pacijent nalazi, da donese odluku o daljem ispitivanju, kao i da li će mu to biti dovoljno za određivanje terapije (37-39). Na taj način se smanjuje broj irigografskih radioloških pregleda, enterokliza, kao i pregleda kompjuterizovanom tomografijom (CT). Primenom ultrazvuka se deca manje izlažu rendgenskom zračenju, a sama dijagnostika je brza, pristupačna i jeftina (51-58,83,84).

Dijagnostika magnetnom rezonancom (MR) je preciznija u odnosu na ultrazvučni pregled, zbog mogućnosti tačnije anatomske orijentacije, određivanja položaja i dužine obolelog segmenta i faze akutizacije i egzacerbacije bolesti (slike 25-31).

2 CILJEVI ISPITIVANJA:

1. Utvrditi senzitivnost i specifičnost ultrazvučne dijagnostike kod upalnih oboljenja creva u dečijem i adolescentnom uzrastu.
2. Utvrditi senzitivnost i specifičnost dijagnostike magnetnom rezonancom kod upalnih oboljenja creva u dečijem i adolescentnom uzrastu.
3. Definisati i uporediti prednosti i ograničenja ultrazvučne dijagnostike sa dijagnostikom magnetne rezonance kod upalnih obolenja creva u dečijem i adolescentnom uzrastu.

3 HIPOTEZE

- 1 Ultrazvučna dijagnostikaima specifičnost od preko 85% i senzitivnost od preko 90% u dijagnostici upalnih oboljenja creva u dečijem i adolescentnom uzrastu.
- 2 Pregled magnetnom rezonancom ima specifičnost preko 90% i senzitivnost preko 95% u dijagnostici upalnih oboljenja creva u dečijem i adolescentnom uzrastu.
- 3 Moguće je definisati prednosti i ograničenja ultrazvučne dijagnostike i dijagnostike magnetnom rezonancom kod upalnih oboljenja creva kod dece i omladine..

4 MATERIJAL I METODE

U ispitivanje je uključeno 62 pacijenta, oba pola, uzrasta između 4 i 18. godina koji su u periodu od 24 meseca pregledani na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine (IZZZDiOV). Pacijenti su upućeni od strane gastroenterologa Instituta pod uputnom dijagnozom inflamatorne bolesti creva ili su u pitanju deca kod kojih su akcidentalno pronađeni ultrasonografski znaci inflamatorne bolesti creva. Inicijalna dijagnostička metoda izbora jeste ultrazvuk (UZ), a potom magnetna rezonanca (MR). Pregledi magnetnom rezonancom su obavljani u Kliničkom centru Vojvodine (KCV) na Institutu za radiologiju.

Nakon prvobitne selekcije na osnovu uputne dijagnoze, kriterijumi za uključivanje u ispitivanje na osnovu UZ znakova su:

- Zadebljanje crevnog zida preko 3 mm.
- Narušena arhitektonika zida bez jasnog razlikovanja slojeva.
- Nenormalno zadebljanje zida u pojedinim segmentima.
- Postojanje znakova fibroze crevnog zida.
- Odsustvo peristaltike.
- Izražena hiperemija crevnog zida na kolor Doppleru – fokalno i difuzno.
- Transmuralni znaci upale – reaktivno izmenjeno okolno masno tkivo.
- Uvećani mezenterijalni limfni čvorovi.
- Kontrolni pregledi dijagnostički potvrđenih pacijenata.

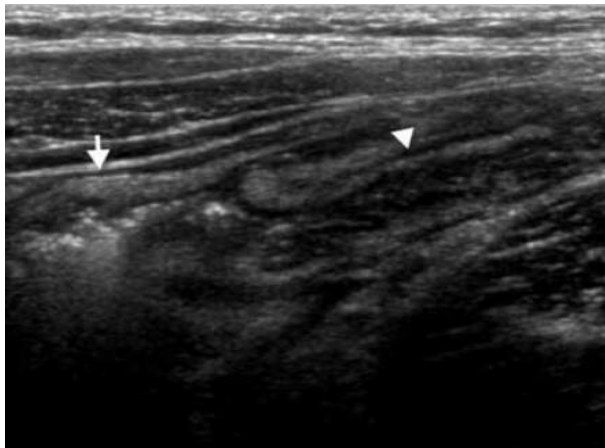
Isključujući faktori –obavezni 1. i 2. uz kombinaciju sa bar jednim od ostalih navedenih:

- Normalna debljina crevnog zida do 2,5mm.
- Jasna arhitektonika - prikaz slojeva zida.
- Odsustvo hiperemije na color Doppleru.
- Uredna peristaltika.
- Mezenterijalni limfni čvorovi veličine 8-10 mm.

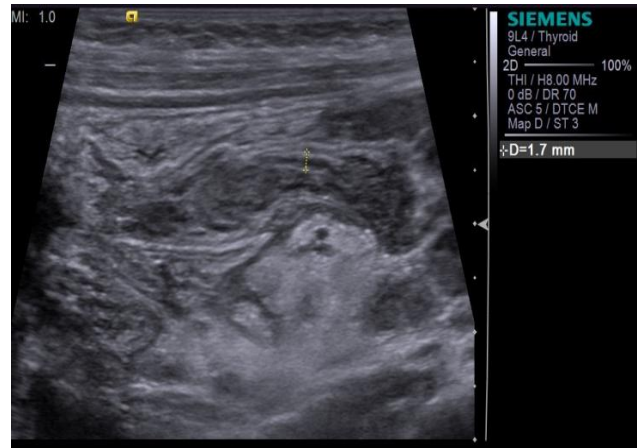
- Mlađi od 4 godine i stariji od 18 godina.
- Ostala oboljenja koja dovode do zadebljanja zida creva (purpura, limfomi, leukemije, infiltracije druge etiologije).
- Kontraindikacije za pregled magnetnom rezonancom.

Podaci su prikupljeni retrospektivno i prospektivno, na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju, kliničkog i UZ pregleda, endoskopskog i patohistološkog nalaza.

Ultrazvučna dijagnostika je obavljena na aparatu marke Simens, Akuson 2000, sa multifrekvensnim matriks sondama od 3-6-18 MHz. U prvom aktu načinjen je klasični UZ pregled abdomena sa konveksnom sondom od od 3-6 MHz, a zatim linearnim sondama od 5-9 MHz i od 8-18 MHz, u zavisnosti od uzrasta bolesnika i stepena uhranjenosti. Pregled je načinjen dok je pacijent u ležećem položaju na leđima. Pregled počinje polaskom sondom iz desnog donjeg kvadranta abdomena, polako prema gore, i od desne strane ka levoj. Pokretanje sonde može biti cik-cak gore, dole ili levo, desno, da bi se pregledale sve crevne vijuge. Po potrebi, u slučaju meteorizma ili gojaznosti, pacijent zauzima položaj u desnom ili levom dekubitusu. U slučaju meteorizma, kružnim pokretima sondom u pravcu kazaljki na satu - pravac peristaltike, nastoji se da se stimuliše crevna peristaltika i da dođe do premeštanja gasa prema već prikazanim crevnim vijugama. Na taj način se pokušava omogućiti optimalni uvid u sve crevne strukture. Crevni zid se sastoji od mukoze, submukoze, lamine muscularis i seroze, koja obavija ceo digestivni trakt. Za razliku od anatomske građe zida creva koja ima 4 sloja, na ultrazvučnoj slici vidimo 5 slojeva (slika 8 i 9) i to idući od unutra ka spolja – tanak hiperehogeni sloj koji predstavlja mesto susticanja dve mukoze i odjek od njihove površine, zatim hipoehogena mukoza, pa ehogenija submukoza, pa hipoehogen mišićni sloj i na kraju hiperehogena seroza.

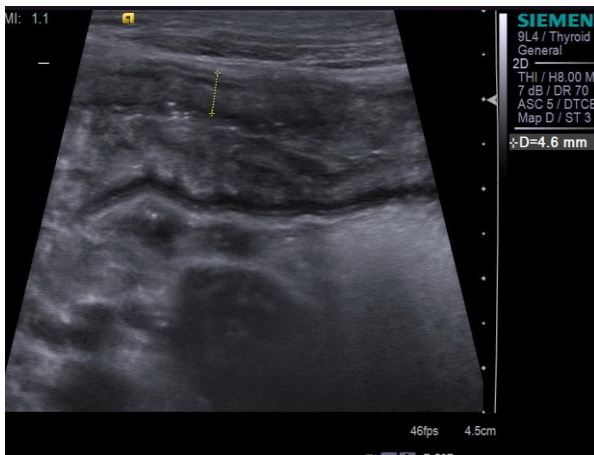


Slika 8. Normalna arhitektonika terminalnog ileuma, sa prikazom valvule Bauhini i okolnog dela kolona

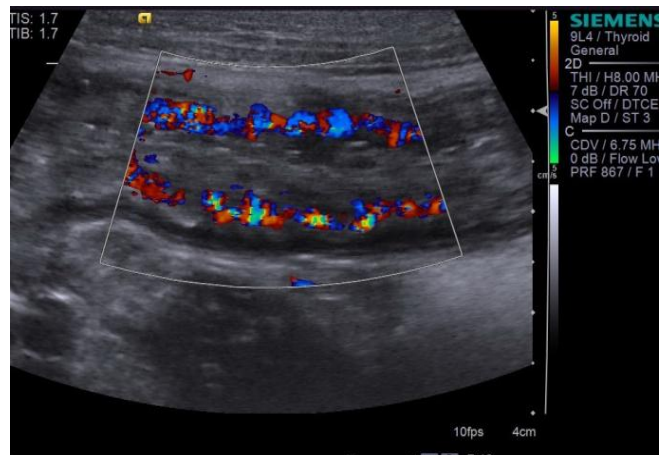


Slika 9. Normalna debljina zida terminalnog ileuma

„Višak“ u slojevima je virtuelni hiperehogeni sloj koji nastaje usled odjeka ultrazvuka o površinu mukoze. Kod patološki izmenjenog crevnog zida u akutnim fazama oboljenja vidimo zadebljanje crevnog zida preko 3 mm, gde ako bolest nije izraženog stepena zapaljenja vidimo još uvek slojeve zida creva (slika 10), a na color Doppleru dobijamo delom pojedinačne, a delom slivene zone hipervaskularizacije (slika 11).

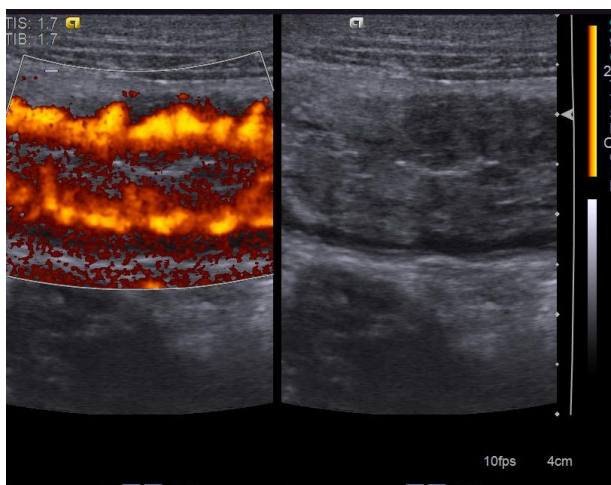


Slika 10. Zadebljanje zida ileuma

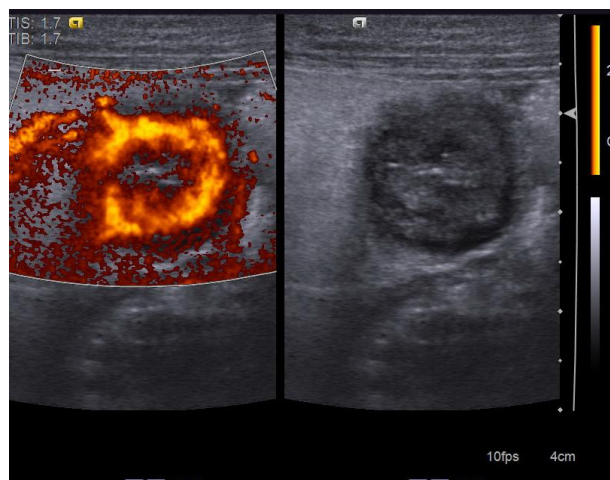


Slika 11. Umerena hiperemija istog segmenta- akutna faza

Kod izraženog stepena zapaljenja crevnog zida na color Doppleru, a najbolje se vidi na power Doppleru, dobija se izrazita vaskularizacija – hiperemija crevnog zida (slike 12, 13).

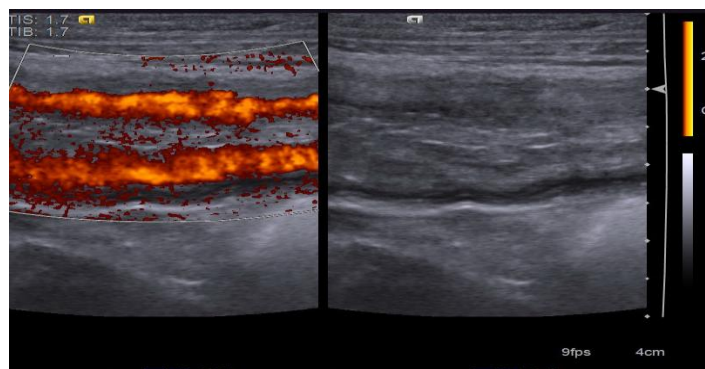


Slika 12. Izrazita progresija upalnog procesa sa zahvatanjem celog zida-hiperemija na power Doppleru celog zida

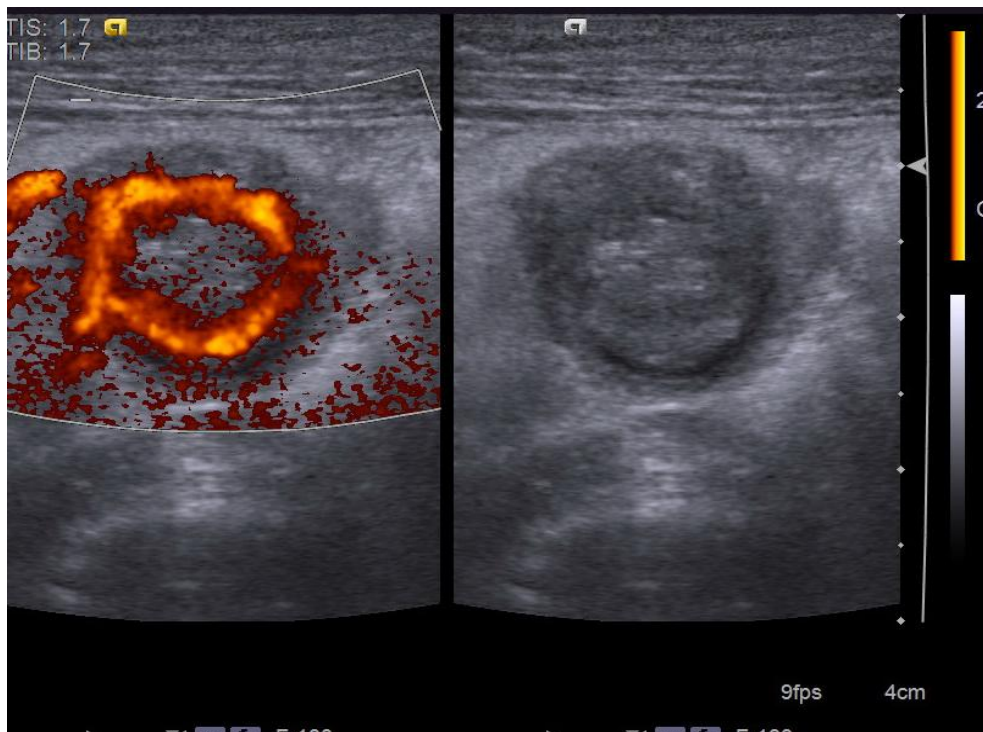


Slika 13. Poprečni presek istog segmenta

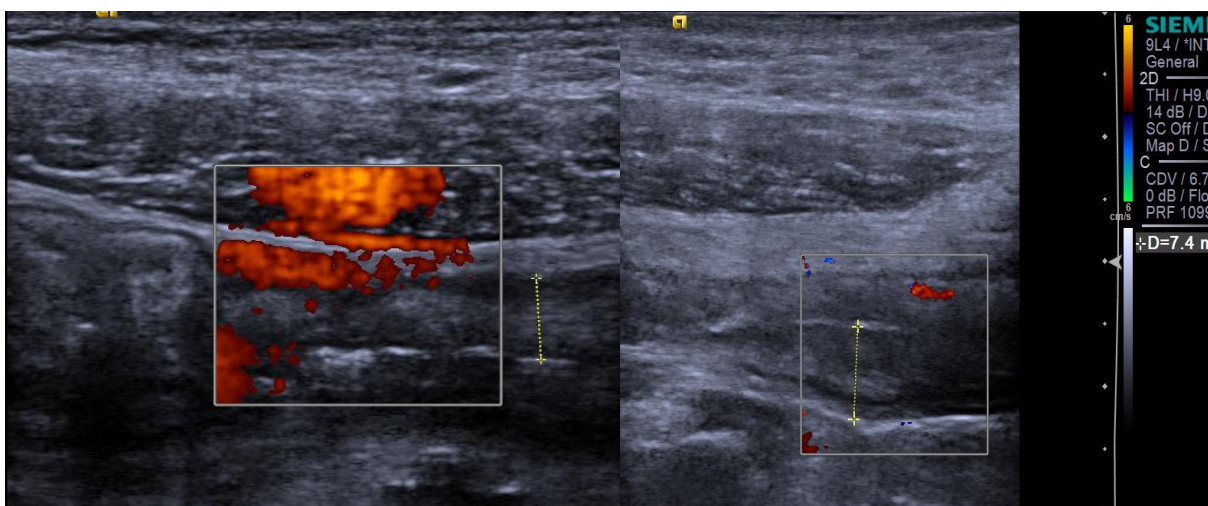
Zadebljao zid creva u zavisnosti od faze upale može biti hiper ili hipoehogen - hiper u početnoj fazi (slika 10) ili u ponovljenoj fazi na već izmenjenom segmentu, kao i u fazi remisije, gde se vrlo često mešaju zone hiper i hipoehogenosti. Faze upale prati i signal na color ili power Doppleru (slike 14,15,16).



Slika 14. Početna regresija nakon uvođenja terapije-vidljivo i reaktivno izmenjano masno tkivo oko vijuge ileuma

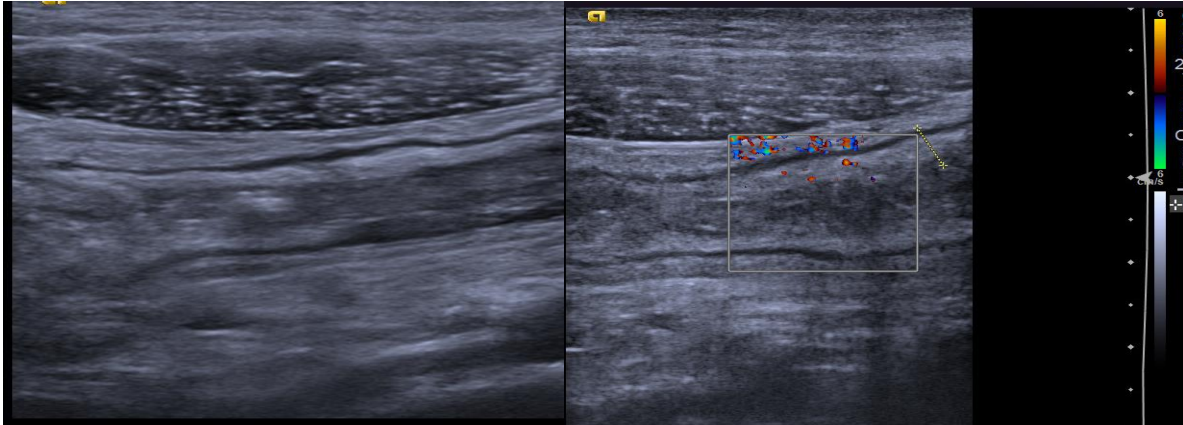


Slika 15. Isti segment na poprečnom preseku



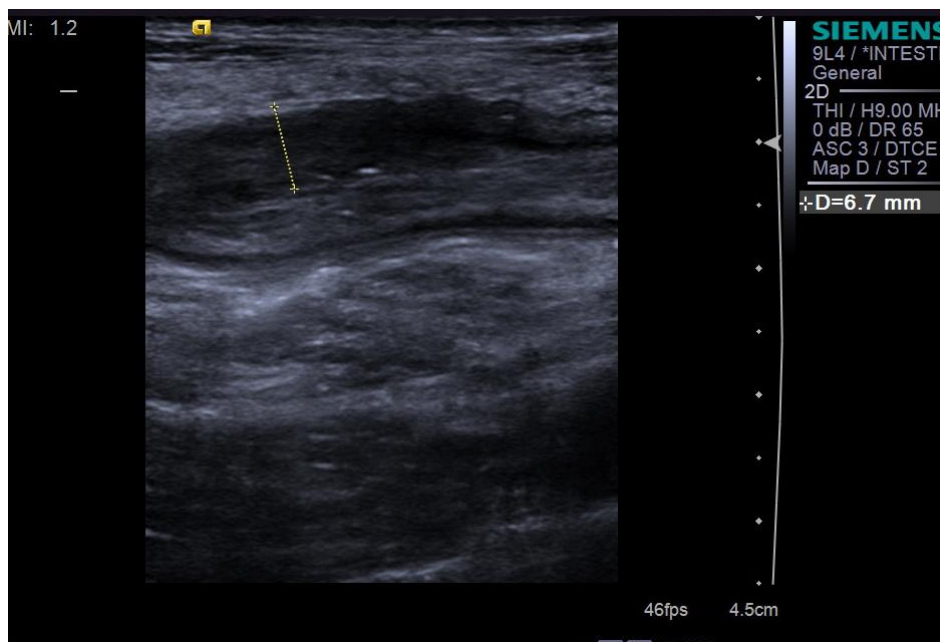
Slika 16. Egzacerbacija procesa na hronično izmenjenom segmentu terminalnog ileuma

Hiperehogenost zida se takođe javlja i kod fibroze zida creva, koja je praćena odsustvom ili izraženim smanjenjem peristaltike i obično suženjem lumena creva. Na color Doppleru se ne dobijaju krvni protoci u tako izmenjenom segmentu (slika 17).

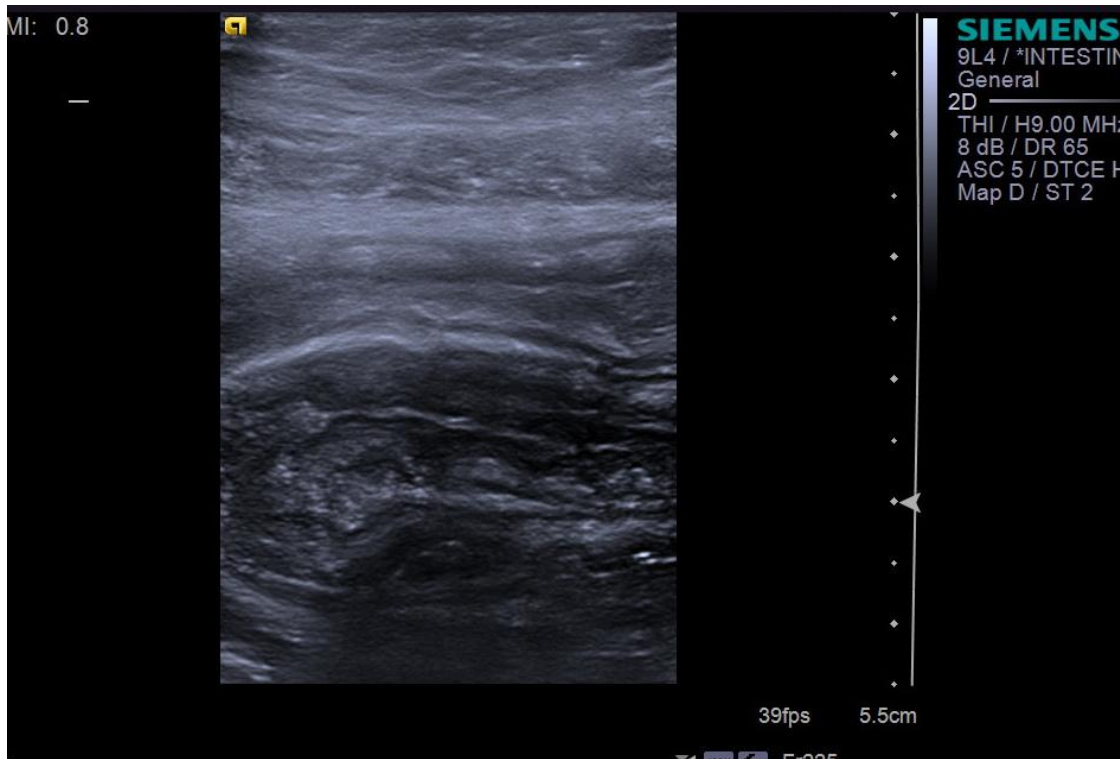


Slika 17. Faza remisije istog segmenta sa znacima fibroze-hiperehogen zid, sužen kalibar crevne vijuge koja postaje rigidna, bez vidljivih odjeka na color Doppleru u istom segmentu

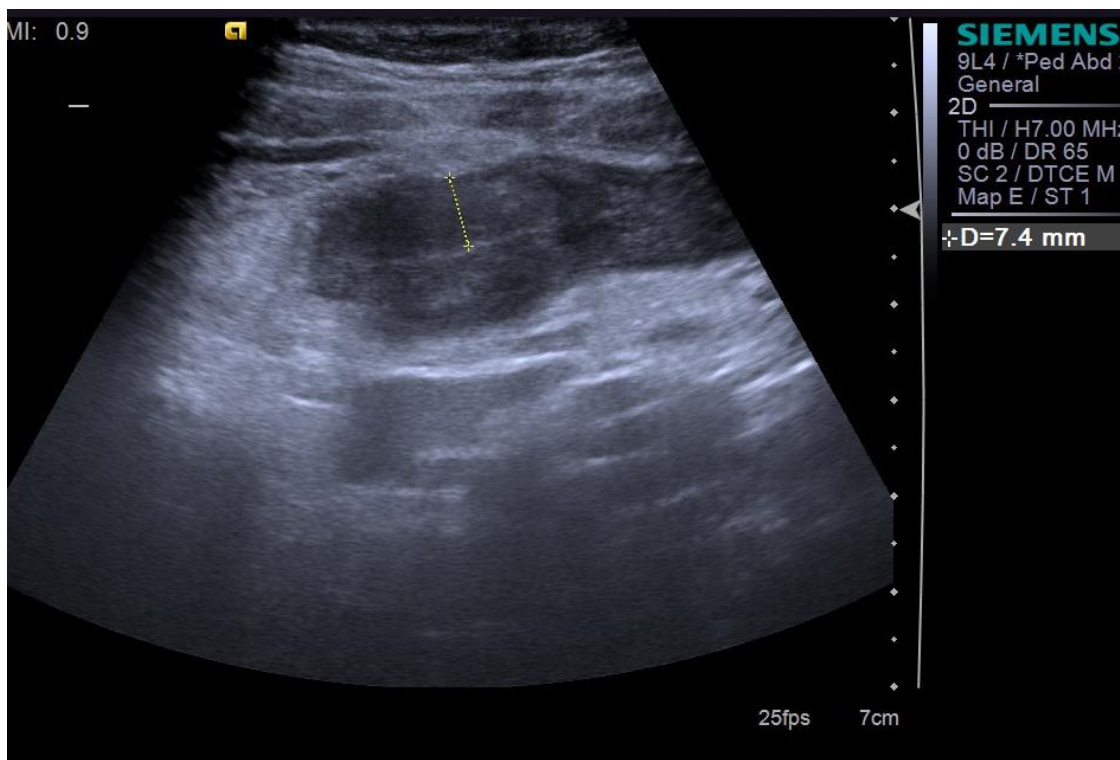
Hipoehogenost zadebljalog zida creva se javlja u izraženoj fazi inflamacije i obično je bez jasno vidljive arhitektonike crevnog zida (slike 18, 19, 20, 21).



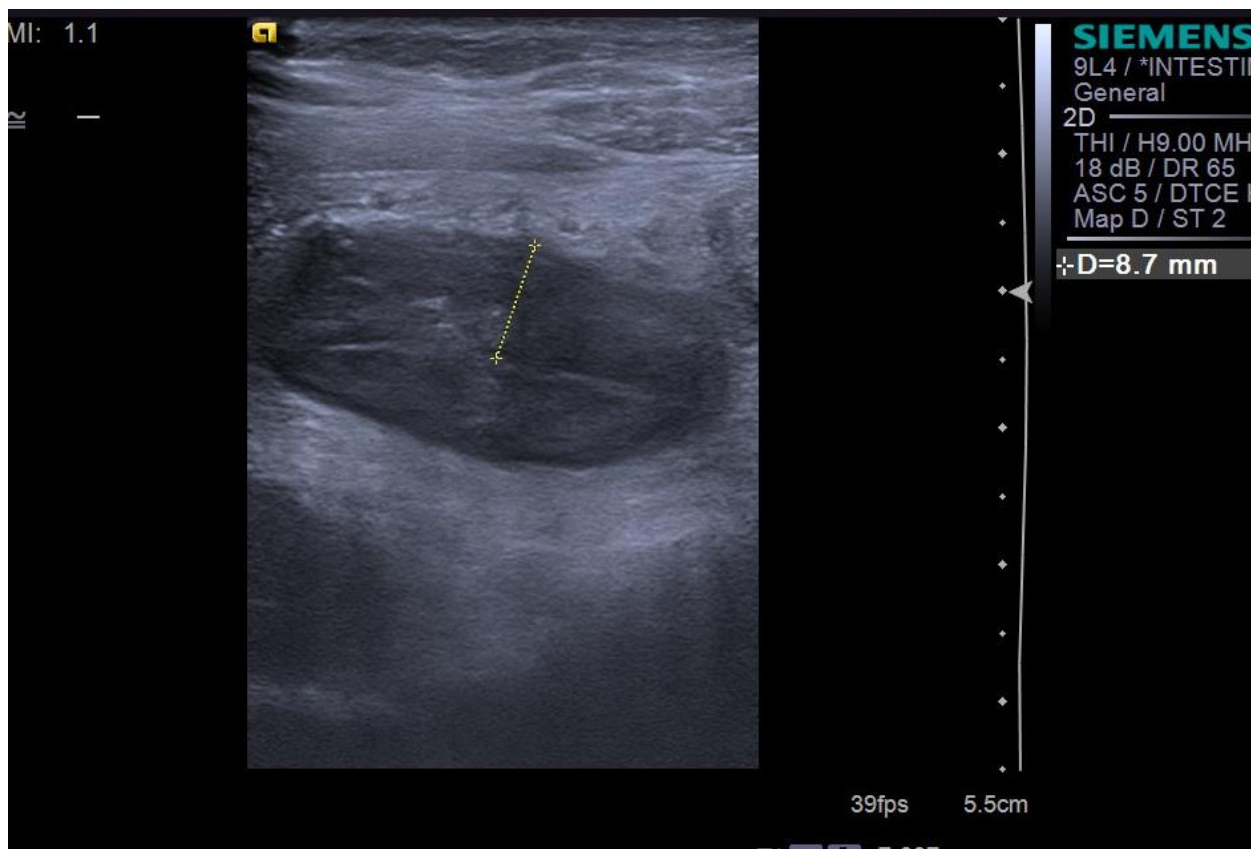
Slika 18. Hipoehogen, zbrisane arhitektonike deo ileuma-akutnizacija



Slika 19. Zahvaćen duži segment ileuma



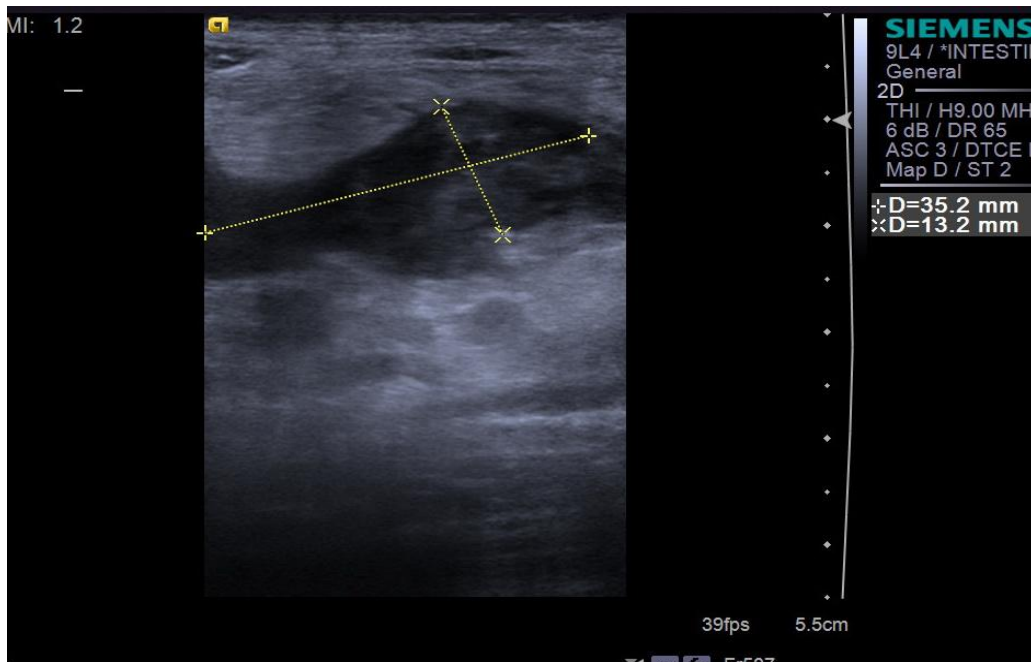
Slika 20. Izrazito hipoehogen, akutno izmjenjive segment duodenojejunalnog prelaza, bez vidljive arhitektonike zida



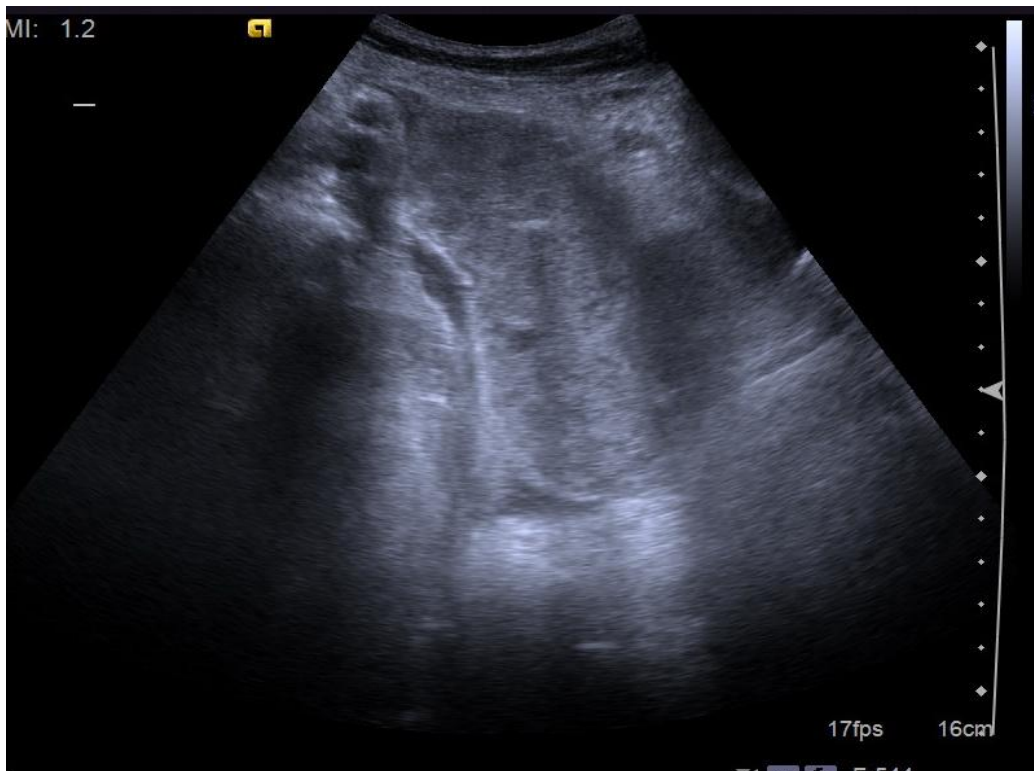
Slika 21. UZ izmenjen segmen vidi se i upalna reakcija okolnog masnog tkiva

Ovakve promene su obično praćene i izraženom hiperemijom pre svega na power Doppleru (slike 12,13).

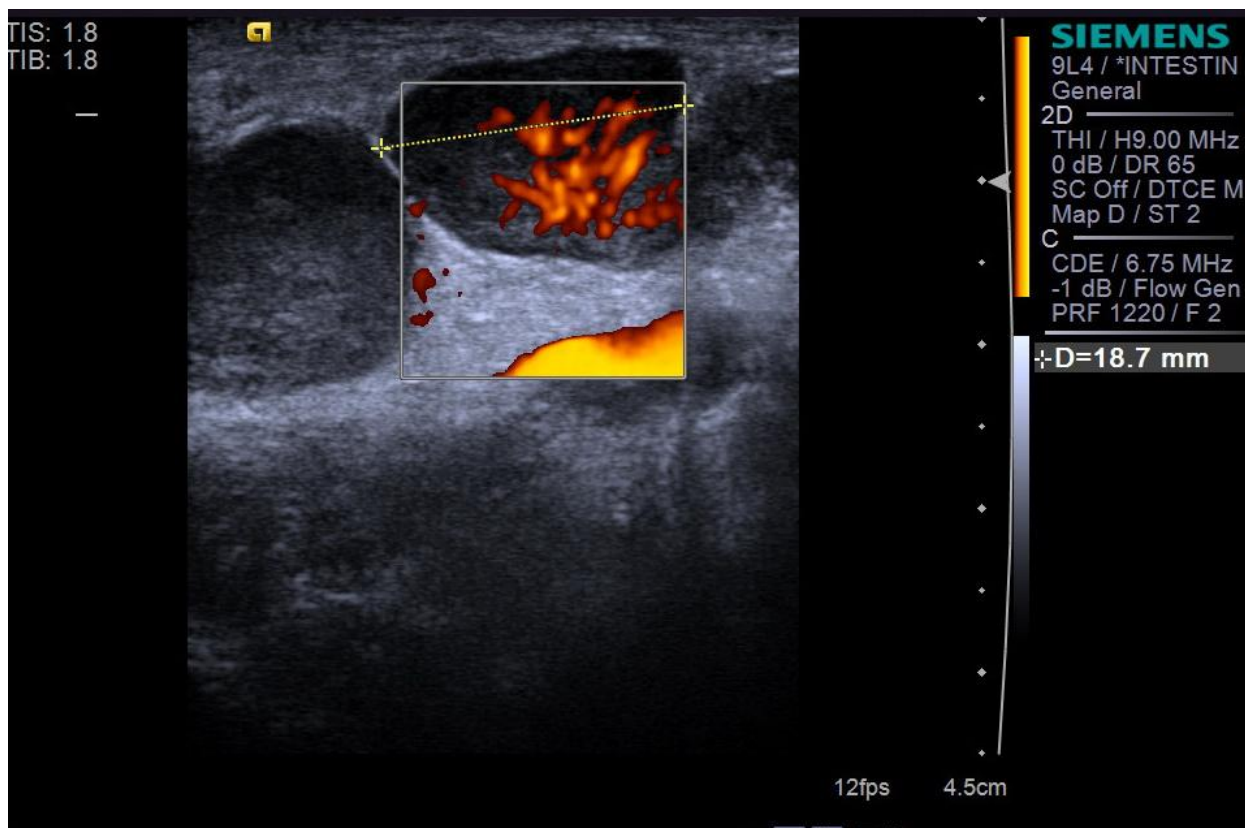
Uz sve ovo se može videti i hiperehogeno reaktivno izmenjeno okolno masno tkivo. Takođe, kao vrsta komplikacije može se videti i postojanje apscesa (slika 22, 23). Sve akutne faze su praćene i uvećanjem mezenterijalnih limfnih čvorova, koji su hipoehogeni i na color ili power Doppleru sa izraženom hiperemijom hilusa (slika 24). Normalna veličina mezenterijalnih limfnih čvorova je od 8 do 10 mm u zavisnosti od uzrasta pacijenata – kod dece do 8 mm, kod adolescenata do 10 mm.



Slika 22. Stvaranje apscesa u okolini upalno izemnjene crevne vijuge



Slika 23. Prikaz celog apscesa sa zadebljalim izmenjenim vijugama ileuma

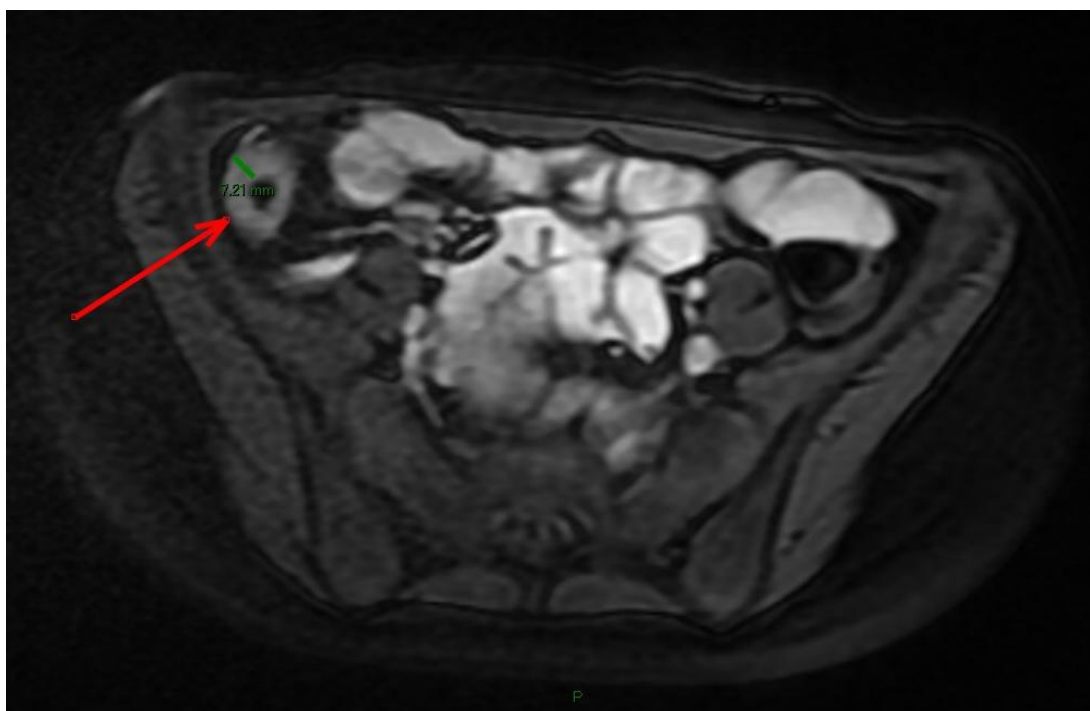


Slika 24. Upalno izmenjeni mezenterijalni limfni čvorovi u akutnoj fazi-izražena hiperemija na power Doppleru

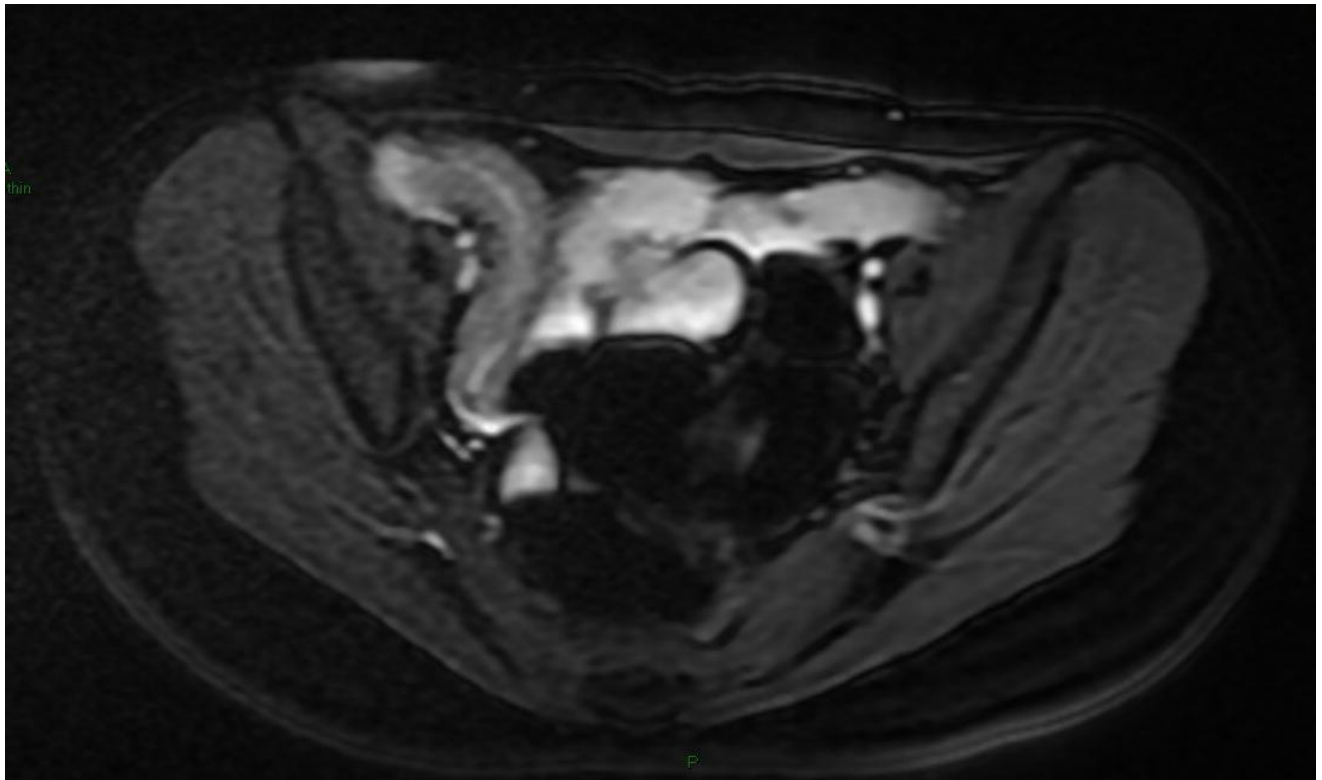
Pregled MR načinjen je na aparatu od 1,5 T (Signa HD; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) primenom osmokanalnog kalema za snimanje abdomena. Prosečno trajanje pregleda je 35 minuta. Nakon prvobitnih sekvenci za lokalizaciju slede FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) sa atenuacijom masti u aksijalnoj i koronalnoj ravni (slike 25, 26, 27, 28). Nakon toga sledi multifazna koronala FIESTA sekvenca sa 15 akvizicija sa svaki presek. Na identičnim prostornim pozicijama kao FIESTA se snimi difuzija (slika 29), tehnikom ehoplanarnog imidžinga (EPI).

Kao opcija se pre primene kontrasta može primeniti 3D LAVA tehnika, bez dinamike, odnosno, samo jedna faza, što omogućava kvantifikaciju post IVC porasta intenziteta signala. Zajedno sa kontrastom daje se Buscopan (radi usporavanja peristaltike) i pregled se završava koronalnim i aksijalnim postkontrastnim 3D LAVA studijama (slika 30, 31). Primenjuju se standardne doze (0,1 mmol/kg telesne mase) kontrasta baziranog na gadolinijumu. Pred pregled magnetne enterografije pacijent ne sme da uzima hranu per os najmanje 6 sati, bistru tečnost može da pije.

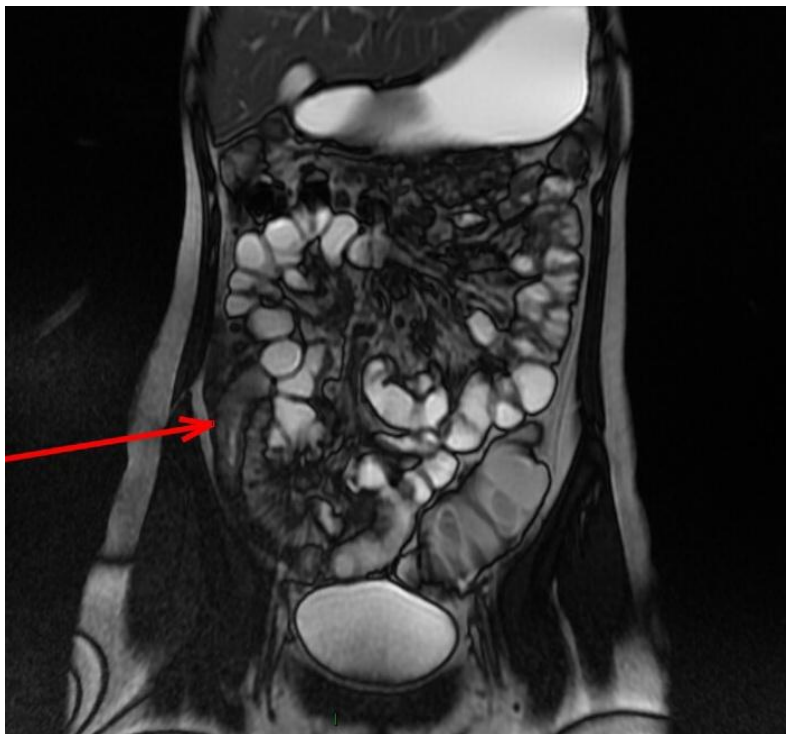
Oko 45 minuta pred pregled započinje se sa procedurom pripreme pacijenta za pregled sa unošenjem rastvora 5% manitola u različitim razblaženjima (prvo razblaženje u flaši od 500ml u kojoj ima 2/3 manitola i 1/3 mlake vode, potom u narednoj dozi obrnut odnos da bi front rastvora bio hiperosmolarniji i da bi „povukao“ više tečnosti u creva). Potom se sačeka oko 30-35 minuta. Za to vreme pacijent sedi ili šeta dok ne oseti prvi, blagi poziv na stolicu, tada se započinje sa pregledom koji će trajati još nekih 20-ak minuta. Čitav pregled se sprovodi u položaju pronacije radi kopresije intraabdominalnih struktura i njihovog boljeg prikazivanja. Za razliku od odraslih, kod dece se ne daju dodatno nikakvi medikamenti ni pre, ni tokom pregleda.



Slika 25. MR T2W sa gašenjem masti- aksijala nativno zadebljanje zida terminalnog ileuma



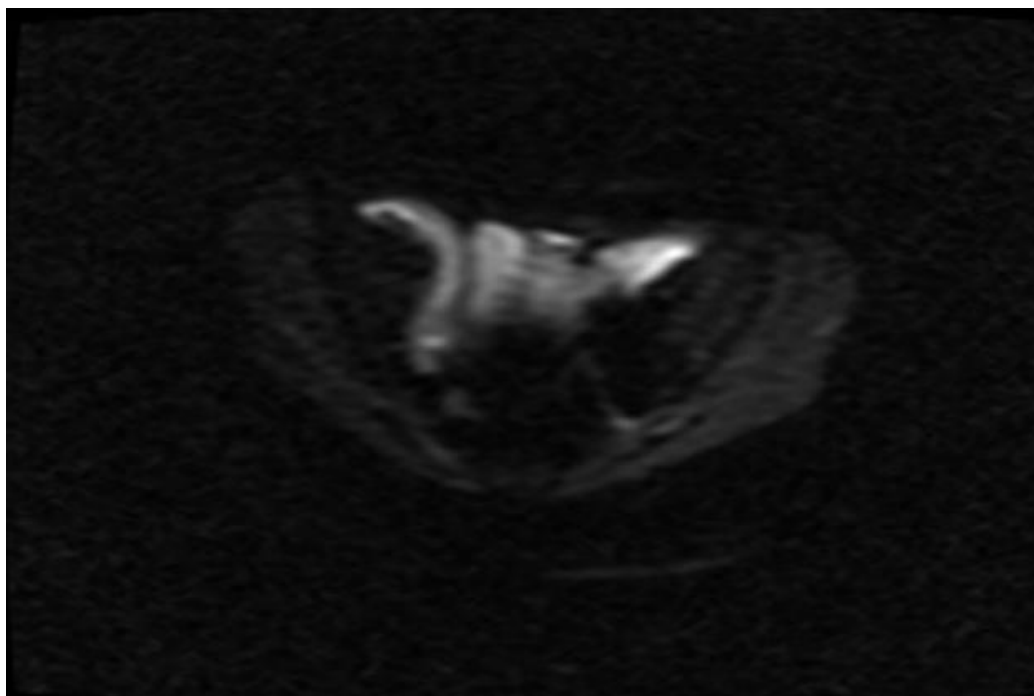
Slika 26. MR T2W sa gašenjem masti- enterografija, aksijala, nativna serija, duži segment terminalnog ileuma zadebljalog zida



Slika 27. MR T2W koronala nativno - upalno izmenjen terminalni ileum



Slika 28. MR T2W koronala, nastavak segmenta iz prethodne slike



Slika 29. MR DWI aksijala, difuzija-hiperintenzna upalno izmenjena crevna vijuga



Slika 30. MR T1W koronala, zadebljanje cekuma i terminalnog ileuma- kontrast.



Slika 31. MR T1W koronala, duži segment terminalnog ileuma, nastavak prethodne slike

Strukturu crevnog zida MR pregledom praktično vidimo u svakoj sekvenci, ali najbolje na T2 sekvencama-FIESTA, a te sekvence su dobre za prikaz edema i raslojavanje crevnog zida. Fibrozu vidimo po suženju lumena udruženom sa kasnim prebojavanjem, odnosno tokom upotrebljenih sekvenci zid ne pojača značajno signal. Da bi se na fibrozi videlo pojačanje zida treba čekati odložene sekvence oko pola sata, što ovde zbog nedostatka vremena nije rađeno - nedostatka u smislu trajanja pregleda i potreba da dete dugo miruje, što bi u pojedinim slučajevima iziskivalo dodatnu sedaciju. Sedacija bi sa svoje strane još više usporila peristaltiku. To je bitno jer fibroza pokazuje umanjeno kretanje tog segmenta creva, a to se najbolje vidi na FIESTA mph sekvencama. Peristaltiku vidimo na istim tim mph sekvencama i to tako što je snimanje zadržano na svakom preseku po 20 slika, tako da se dobija neka vrsta animacije peristaltike na tom preseku. Gleda se kvalitativno koliko se koja vijuga kreće i mi za sada nemamo neku objektivnu meru na MR pregledu za intenzitet peristaltike, ali postoje radovi u kojima se opisuje da softverski mogu da se označe segment creva koji ih interesuju i onda program sam upoređi više takvih segmenata i objektivizuje restrikciju u kretanju, dajući neki brožani koeficijent (85). To se u našoj zemlji još ne radi, ali ako se bude nabavio odgovarajući softver i to će biti moguće u bliskoj budućnosti.

Kod određenog broja bolesnika rađena je kolonoskopija koja je indikovana kod dece sa pozitivnim reaktantima akutne faze inflamacije, ukoliko imaju loše formirane stolice i/ili bol u trbuhu, te signifikantno zadebljanje zida creva na UZ pregledu. Takođe je rađena i gastroduodenoskopija kod određenog broja pacijenata. Svi pacijenti sa postavljenom definitivnom dijagnozom imaju urađenu kolonoskopiju i/ili gastroduodenoskopiju i patohistološku potvrdu. Endoskopski pregled je načinjen pomoć pedijatrijskog video kolonoskopa FUJINON EC-530 i odgovarajućih biopsijskih klešta Fujinon F6BRPK2303180Y. Enteroskopije su rađene u Institut za zaštitu zdravlja dece i omladine Vojvodine (IZZZDiOV), Odeljenje za gastroenterologiju. Biopsije sluzokože creva su bili potopljeni u bočici sa formalinom, a zatim su dalje obrađivani od strane patologa Medicinski fakultet Novi Sad - Centar za patologiju i histologiju, koji su preperat kalupili, pa sečenje erbotomom i bojenje histoloških preparata hematoksilin-eozinom.

Svi podaci su statistički obrađeni.

Iz datuma UZ, odnosno datuma MR i datuma rođenja dece i adolescenata izračunata je decimalna starost ispitanika.

Svi podaci su predstavljeni pomoću prosečne vrednosti i pripadajuće standardne devijacije (SD) ili pomoću frekvencije i pripadajućeg procenta (N, %) u zavisnosti od prirode varijabli. Određene su takođe najmanja (Min) i najveća (Max) vrednost, medijana i interkvartalni raspon, kontinuirane varijable su predstavljene pomoću pravougaonih grafikona.

Man - Vitnjevim U testom su određene razlike parametrijskih varijabli između grupa prilikom merenja UZ ili MR. Statistički značajna razlika između starosti ispitanika, prilikom UZ pregleda i prilikom MR, kao i dužine izmerenog segmenta, veličina mezenterijalnih limfnih čvorova i debljine zida merenih tokom ova dva pregleda određena je t- testom sa uparenim uzorcima ili Viloksonov test u zavisnosti od normalnosti raspodele. Kategoričke varijable su upoređivane pomoću Hi-kvadrat testa i Fišerovog tačnog testa.

Izračunata je osetljivost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost.

Veze između dva parametra su dobijene Pirsonovom korelacionom analizom i linearnim regresionim modelom.

Podaci su obrađeni pomoću statističkog paketa SPSS 21 Statistics, a vrednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnim.

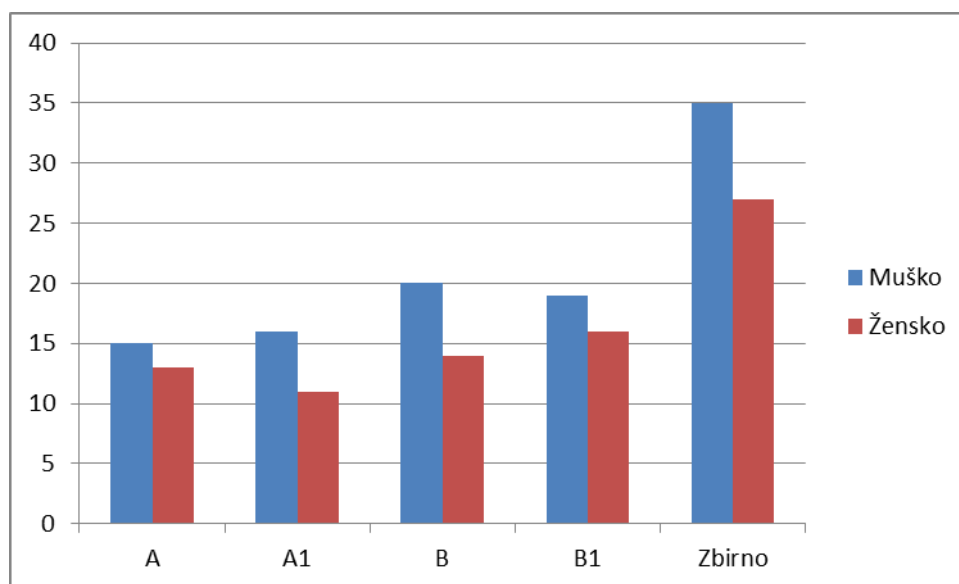
5 REZULTATI

Pacijenti su podeljeni u dve grupe A - sa debljinom zida preko 3 mm i B – sa debljinom zida između 2,5 i 3 mm na UZ nalazima i A1 i B1 na MR nalazima po istom kriterijumu. Određivanje faze hroničnog upalnog oboljenja creva je urađena na osnovu PH nalaza.

5.1 Demografske karakteristike ispitanika

5.1.1 Polna struktura

U ispitivanom uzorku bilo je 35 (56,5%) ispitanika muškog i 27 (43,5%) ženskog pola. Prilikom UZ pregleda u grupi A je bilo 15 (53,56%) ispitanika muškog i 13 (43,4%) ženskog pola, dok je u Grupi B bilo 20 (58,8%) pacijenata muškog i 14 (41,2%) ženskog pola. Prilikom pregleda MR u grupi A1 je bilo 27 pacijenata, od čega je bilo 16 (59,3) muškog i 11 (40,7%) ženskog pola, dok je grupu B1 činilo 19 (54,3%) ispitanika muškog i 16 (45,7%) ženskog pola (Slika 1).



Slika 32. Polna struktura

Nema statistički značajne razlike po polnoj strukturi među grupama A i B prilikom UZ snimka ($\chi^2 = 0,025$; $df = 1$; $p=0,798$) i prilikom snimka MR –grupe A1 i B1 ($\chi^2 = 0,185$; $df = 1$;

p=0,583). U ukupnom uzorku je bilo više pacijenata muškog pola, ali razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 1,032$; df = 1; p=0,310).

5.2 Starosna struktura

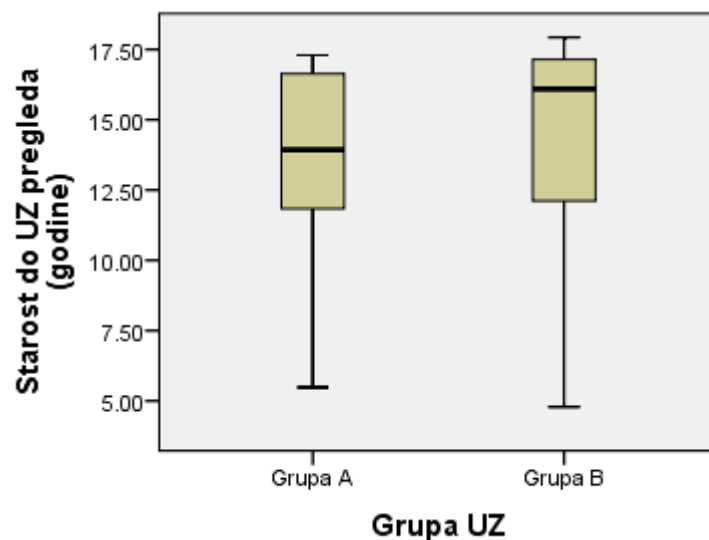
Starost dece i adolescenata prilikom UZ pregleda i prilikom MR pregleda po grupama i u ukupnom uzorku je predstavljena u tabeli 3, a raspodela vrednosti godina života prilikom UZ pregleda i MR pregleda na slici 33 i slici 34 respektivno.

Tabela 3. Starost ispitanika prilikom UZ i MR pregleda prema grupama i u ukupnom uzorku

	N	Prosek	SD	Min	Max
UZ pregled					
Grupa A	28	13,72	3,17	5,48	17,30
Grupa B	34	14,24	3,68	4,78	17,93
Ukupno	62	14,00	3,44	4,78	17,93
MRI pregled					
Grupa A1	27	13,29	3,12	6,51	17,27
Grupa B1	35	14,62	3,61	4,81	18,30
Ukupno	62	14,03	3,44	4,81	18,29

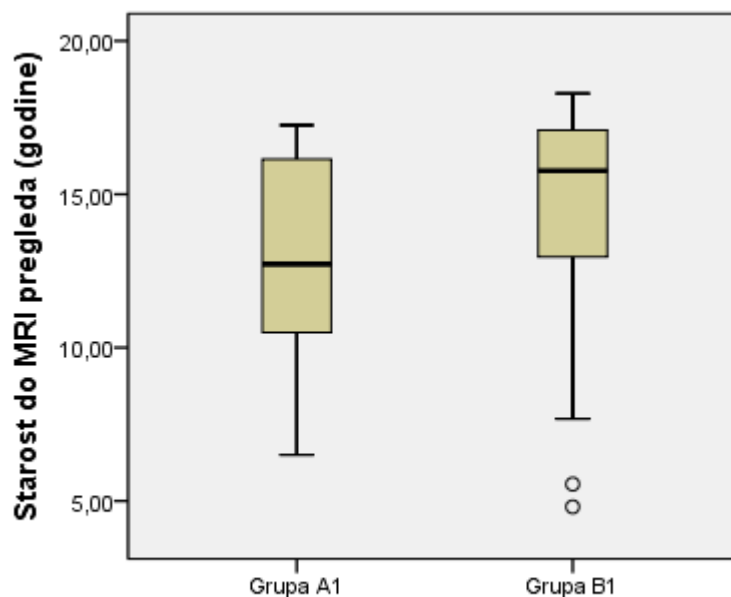
U grupi (A) pacijenata čije je zadebljanje crevnog zida bilo preko 3 mm starost se kretala u interval od 5,48 do 17,30 godina i u proseku je iznosila $13,72 \pm 3,17$ godina. Grupu B pacijenata su činila deca i adolescent uzrasta od 4,78 do 17,93 godine, sa prosečnom starošću od $14,24 \pm 3,68$ godina. Prilikom MR snimka uzrast dece kod kojih je zadebljanje crevnog zida bilo > 3 mm je u proseku iznosila $13,29 \pm 3,12$ godina, a dece sa nalazom između 2,5 i 3 mm $14,62 \pm 3,61$ godina (Tabela 1).

Nije postojala statistički značajna razlika u uzrastu dece između dve grupe prilikom UZ pregleda ($Z = -0,997$; p = 0,319), ali jeste prilikom MR pregleda ($Z = -2,283$; p = 0,022).



Slika 33. Raspodela vrednosti starosti dece do UZ pregleda

Sa slike 33 se uočava znatna negativna asimetrija u obe grupe što ukazuje na veći broj dece i adolescenata koji su bili mlađi od prosečne vrednosti. U grupi dece kod kojih je pronađeno zadebljanje crevnog zida preko 3 mm polovina dece je bila stara do 13,94 godine, a u grupi dece sa debljinom crevnog zida između 2,5 -3 mm polovina dece je stara do 16 godina.



Slikas 34. Raspodela vrednosti starosti dece do MR pregleda

Kod dece i adolescenata kojima je urađen MR kod kojih je pronađeno zadebljanje crevnog zida preko 3 mm uočena je blaga negativna asimetrija, dok je kod dece i adolescenata kod kojih je nalaz između 2,5 i 3 mm uočena znatna negativna asimetrija, što ukazuje na veći broj ispitanika koji su stariji od proseka (Slika 34).

Rezultati t-testa sa ponovljenim merenjima su pokazali da ne postoji statistički značajno povećanje starosti dece od UZ do MR pregleda ($t = -0,850$; $p = 0,399$).

5.3 PH nalaz

Kod svih pacijena je urađen PH nalaz. Kod 26/62 (41,9)% dece je utvrđen PH nalaz koji odgovara akutnoj fazi hroničnog upalnog oboljenja creva (grupa A), a 36/62 (58,1%) (grupa B) na PH nalazu je bolest bila u remisiji.

Pregled broja dece i adolescenata sa PH nalazom kod kojih je prilikom UZ pregleda utvrđeno zadebljanje crevnog zida preko 3 mm i onih kod kojih je zid između 2,5 i 3 mm, predstavljen je u tabeli 4, a prilikom MR pregleda u tabeli 5, a dijagnostička vrednost testova u tabeli 6.

Tabela 4. PH i zadebljanje crevnog zida prilikom UZ pregleda

	DA		Ne		Ukupno		Značajnost [‡]
	N	%	N	%	N	%	
Grupa A	23	88,5	4	11,1	27	43,5	***
Grupa B	3	11,5	32	88,9	35	56,5	***
Ukupno	26	100	36	100	62	100	***
Značajnost [‡]	Ns		Ns		ns		ns [†]

[†] Hi - kvadrat test neyavisnosti; [‡] Hi - kvadrat test; ns- nema statističke značajnosti; ***

$p < 0,001$

Od 26 dece kod kojeg je pozitivan PH nalaz, UZ pregledom je izmereno zadebljanje crevnog zida preko 3 mm kod 23 (88,5%), a kod dece u remisiji je debljina crevnog zid iznosila između 2,5-3 mm kod 32 dece (88,9%).

Hi- kvadrat test nezavisnosti je pokazao da nema statistički značajne razlike između grupa A i B i PH nalaza ($\chi^2 = 0,000$; $df = 1$; $p=0,619$).

Tabela 5. PH i zadebljanje crevnog zida prilikom MR pregleda

	DA		Ne		Ukupno		Značajnost [‡]
	N	%	N	%	N	%	
Grupa A1	24	41,9	3	4,8	27	43,5	***
Grupa B1	2	3,2	33	53,2	35	56,5	***
Ukupno	26	100	36	100	62	100	***
Značajnost [‡]	*		*		**		ns [†]

[†] Hi - kvadrat test nezavisnosti; [‡] Hi - kvadrat test; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ ns- nema statističke značajnosti

Od 26 dece kod kojeg je PH nalaz u aktivnoj fazi bolesti, MR pregledom je izmereno zadebljanje crevnog zida preko 3 mm kod 24 (92,3%), a kod dece u remisiji je debljina crevnog zid iznosila je između 2,5-3mm kod 33 dece (91,7%).

Hi- kvadrat test nezavisnosti je pokazao da nema statistički značajne razlike između grupa A i B ($\chi^2 = 0,394$; $df = 1$; $p=0,273$).

5.4 UZ pregled

5.4.1 Zadebljanje crevnog zida prilikom UZ pregleda

Prilikom UZ pregleda prosečne vrednosti zadebljanja crevnog zida prema grupama A i B i u ukupnom uzorku su predstavljene u tabeli 7.

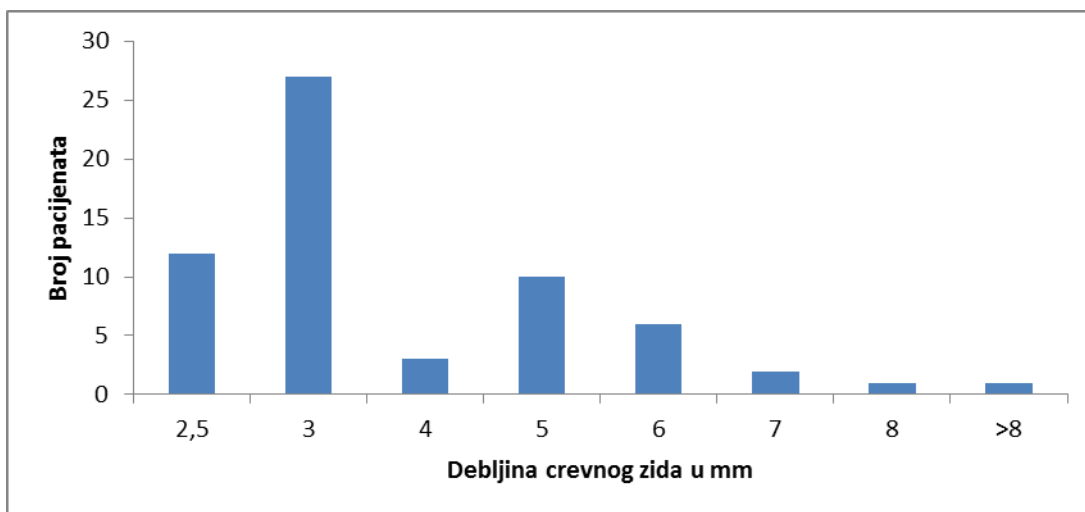
Tabela 7. Zadebljanje crevnog zida prilikom UZ pregleda prema grupama i u ukupnom uzorku

	N	Prosek	SD	Min	Max
Grupa A	28	4,93	1,39	3,10	8,50
Grupa B	34	2,70	0,18	2,50	3,00
Ukupno	62	3,7	1,50	2,50	8,50

SD- Standardna devijacija; Min- najmanja vrednost; Max- najveća vrednost

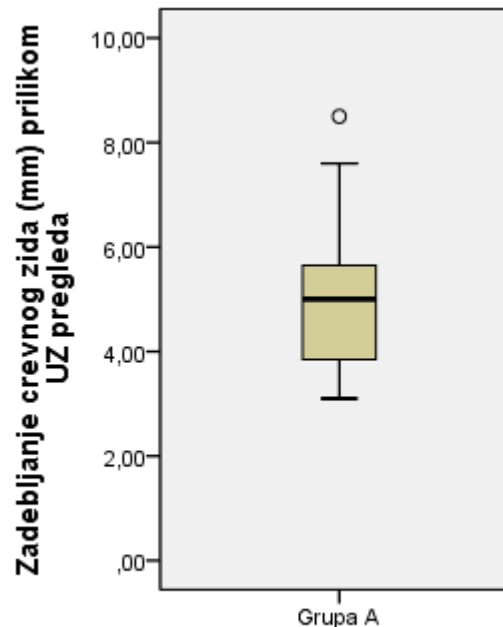
Prosečna vrednost zadebljanja crevnog zida u grupi A je bila $4,93 \pm 1,39$ mm i zadebljanje se kretalo u intervalu od 3,10 do 8,50 mm. U grupi B prosečna vrednost debljine crevnog zida je iznosila 2,7mm, sa standardnom devijacijom od 0,18.

Raspodela vrednosti zadebljanja crevnog zida u ukupnom uzorku prilikom UZ pregleda je predstavljena na slici 35, a po grupama na slici 36.



Slika 35. Raspodela vrednosti zadebljanja crevnog zida prilikom UZ pregleda

Zadebljanje crevnog zida u ukupnom uzorku prilikom UZ pregleda je imalo medijanu 2,9, a kretalo se u intervalu od 2,5 do 8,50 mm. Blaga pozitivna asimetrija ukazuje na nešto više ispitanika čije je zadebljanje manje od prosečnog koje je iznosilo 3,7 mm (Slika 35).



Slika 36. Raspodela debljine crevnog zida u grupi A

Sa slike 36 se uočava pozitivna asimetrija raspodele vrednosti zadebljanja crevnog zida, što ukazuje na više dece i adolescenata čije je zadebljanje crevnog zida bilo manje od proseka. Medijana u grupi A je iznosila 5 mm, a interkvartalni raspon 1,90 (3,78-5,68 mm), što znači da je četvrtina dece i adolescenata imala preko 5,68 mm zadebljanje. U grupi B medijana je iznosila 2,7 mm.

5.4.2 Dužina izmenjenog segmenta

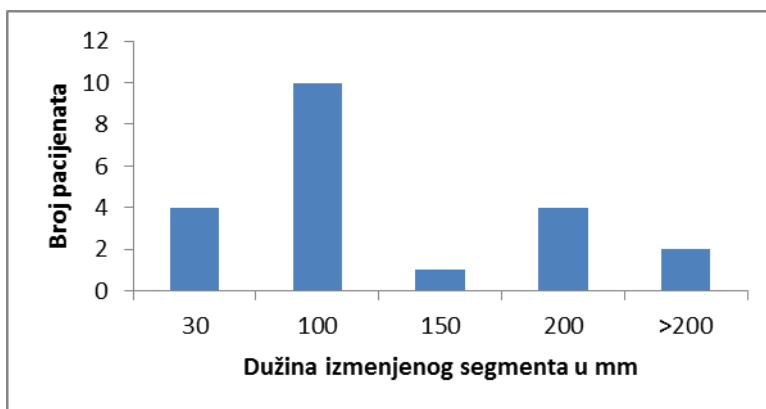
Dužina izmenjenog segmenta u ukupnom uzorku prilikom UZ pregleda je izmerena kod 21 deteta i adolescenata, koji su svi u grupi A (21/28 pacijenata, 75%), i predstavljena je u tabeli 8.

Tabela 8. Dužina izmenjenog segmenta prilikom UZ pregleda prema grupama i u ukupnom uzorku

	N	Prosek	SD	Min	Max
Grupa A (N=28)	21	103,01	93,49	30	350
Grupa B (N=34)	0	/	/	/	/

SD- Standardna devijacija; Min- Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost

Prosečna vrednost dužine izmenjenog segmenta (Tabela 8) prilikom UZ pregleda je iznosila $103,01 \pm 93,49$ cm. Prema veoma visokim vrednostima standardnih devijacija uočena je dihotoma raspodela. Vrednosti su se kretale u veoma širokom rasponu od 30 do 310 mm.



Slika 37. Raspodela vrednosti dužine izmenjenog segmenta prilikom UZ pregleda

U grupi B nije nađen adekvatno merljiv izmenjen segment.

5.4.3 Narušena arhitektura prilikom UZ pregleda

Narušena arhitektura je pronađena kod 15/62 (24,2%) ispitanika, dok kod 47/62 (75,8%) nije bila narušena.

U tabeli 9 je predstavljen broj i procenat ispitanika po grupama narušenosti arhitekture crevnog zida.

Tabela 9. Narušena arhitektonika prilikom UZ pregleda
prema grupama A I B

	Broj	Procenat
Grupa A (N=28)		
Ne	13	46,4
DA	15	53,6
Ukupno	28	100
Grupa B (N=34)		
Ne	34	100

U grupi ispitanika kod kojih je UZ pregledom pronađeno zadebljanje crevnog zida preko 3 mm kod 15 ispitanika je bila narušena arhitektura, dok kod 13 nije. U grupi B nije zabeležena narušenost arhitektonike zida creva.

Rezultati HI- kvadrat testa nezavisnosti su pokazali statistički značajnu razliku u narušenosti arhitekture crevnog zida kod dece i adolescenata kod kojih je pronađeno zadebljanje crevnog zida preko 3 mm i kod onih kod kojih je nalaz između 2,5 i 3 mm ($\chi^2 = 14,063$; $df = 1$; $p=0,000$).

5.4.4 Znaci fibroze prilikom UZ pregleda

Od 62 ispitane dece i adolescenata znaci fibroze su se pojavili samo kod pet (8,1%) ispitanika. Ostali pacijenti 57/62 (91,9%) nisu imali znake fibroze.

Tabela 10. Znaci fibroze prilikom UZ pregleda prema grupama A i B

	Broj	Procenat	Validni procenat
Grupa A (N=28)			
Nema	23	82,1	82,1
Ima	5	17,9	17,9
Ukupno	28	100	100
Grupa B (N=34)			
Nema	34	100	100

U grupi A petoro dece i adolescenata (17,9%) su imali znake fibroze. Ostala deca i adolescenti (82,1%) nisu. U grupi B nije bilo ispitanika sa znacima fibroze (Tabela 10).

Postojala je statistički značajna razlika u znacima fibroze između grupa ($\chi^2 = 4,415$; $df = 1$; $p=0,015$).

5.4.5 Narušena peristaltika na UZ pregledu

U tabeli 11 je predstavljena narušena peristaltika prilikom UZ pregleda u grupama A i B.

Tabela 11. Peristaltika narušena prilikom UZ pregleda u grupama A i B

	Broj	Procenat	Validni procenat
Grupa A (N=28)			
Odsutna	3	10,7	20,0
Snižena	1	3,6	6,7
Uredna	9	32,1	60,0
Ubrzana	2	7,1	13,3
Ukupno	15	53,6	100,0
Grupa B (N=34)			
Uredna	10	29,4	100,0

Kod 19/62 (30,6 %) ispitanika peristaltika je uredna i to kod 9/28 (32,1%) ispitanika grupe A i kod 10/34 (29,4%) ispitanika grupe B. Kod 3/28 (10,7%) pacijenta grupe A peristaltika je odsutna, kod 2/28 (7,1%) je bila ubrzana, a kod 1/28 (3,6%) snižena. Kod 37/ 62 (59,7%) dece i adolescenata nije bilo podatka o narušenosti peristaltike (Tabela 11). Razlika između grupa nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 5,263$; $df = 3$; $p=0,154$).

5.4.6 Hiperemija na kolor Doppleru prilikom UZ pregleda

Podaci o kolor Doppler evaluaciji su prisutni za sve pacijente.

Hiperemija na kolor Doppleru pri UZ pregledu se pojavila kod 17/62 (27,4%) ispitanika, dok kod 45/62 (72,6%) nema znakova hiperemije na kolor Doppleru.

Iz tabele 12. koja predstavlja pregled broja i procenta hiperemije po grupama se uočava da su svi ispitanici kod kojih je bila hiperemija pripadali grupi dece čiji je nalaz debljine crevnog zida bio preko 3 mm.

Tabela 12. Hiperemija na kolor Doppleru prilikom UZ pregleda u grupama A i B

	Broj	Procenat
Grupa A (N=28)		
Ne	11	39,3
DA	17	60,7
Ukupno	28	100
Grupa B (N=34)		
Ne	34	100

Postojala je statistički značajna razlika između grupa u pojavi hiperemije na kolor Doppleru pri UZ pregledu ($\chi^2 = 25,472$; $df = 1$; $p=0,000$).

5.4.7 Transmuralno širenje bolesti-UZ pregled

Podaci o zahvatanju mezenterijuma u ukupnom uzorku pri UZ pregledu su bili kod 34/62 (54,8%) ispitanika, dok za 28/62 (45,2%) nije bilo podataka. Mezenterijum je bio zahvaćen kod 13/34 (38,2%) ispitanika, a kod 21/34 (61,8%) nije.

Broj i procenat ispitanika prema zahvatanju mezenterijuma prilikom UZ pregleda prema grupama je predstavljen u tabeli 13.

Tabela 13. Zahvatanje mezenterijuma prilikom UZ pregleda u grupama A i B

	Broj	Procenat	Validni procenat
Grupa A (N=28)			
Ne	9	32,1	40,9
DA	13	46,4	59,1
Ukupno	22	78,6	100,0
Grupa B (N=34)			
Ne	12	35,3	100,0

U grupi A za 22 pacijenta je postojao podatak o zahvatanju mezenterijuma prilikom UZ snimka. Kod 13/22 (59,15) mezenterijum je zahvaćen, a kod 9/22 (32,1%) nije. U grupi B podaci su postojali za 12/34 (35,3%) ispitanika i kod svih mezenterijum nije zahvaćen (Tabela 8).

Grupe su se statistički značajno razlikovale ($\chi^2 = 9,115$; $df = 1$; $p=0,001$).

5.4.8 Zahvatanje mezenterijalnih limfnih žlezda- UZ pregled

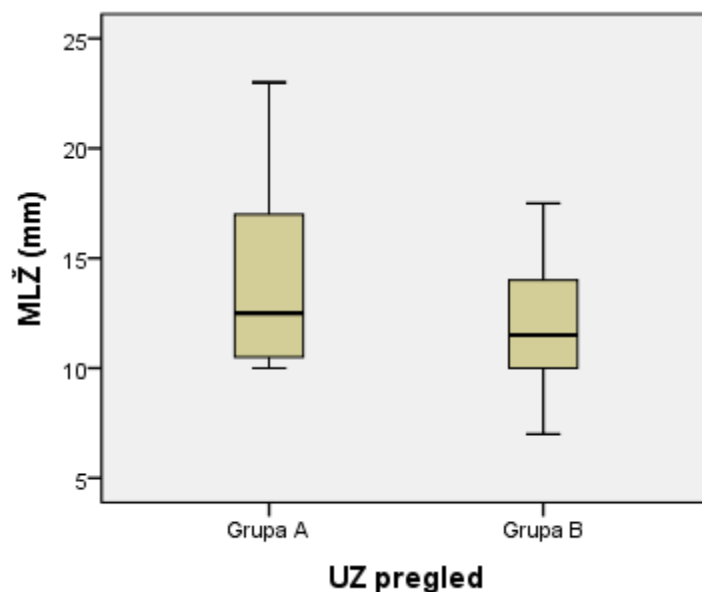
Uvećanje mezenterijalne limfne žlezde (MLŽ) su izmerene kod 31/62 (50%) ispitanika. Kod jednog ispitanika su postojali, ali nisu mereni. Za 30 (48,4%) ispitanika nije bilo podataka.

Podaci o mezenterijalnim limfnim žlezdama prilikom UZ pregleda u grupama A i B i u ukupnom uzorku su predstavljeni u tabeli 14, a raspodela vrednosti na slici 38.

Tabela 14. Mezenterijalne limfne žlezde prilikom UZ pregleda u grupama A i B

	Grupa A (N=28)	Grupa B (N=34)	Ukupno (N=62)
Broj	18	13	31
Prosek	14,31	11,88	13,29
SD	3,99	2,94	3,74
Min	10	7	7
Max	23	18	23

U proseku mezenterijalne limfne žlezde su bili $13,29 \pm 3,74$ i kretali su se u interval od 7 do 23. U grupi A je bila veća disperzija rezultata i veće prosečne vrednosti ($14,31 \pm 3,99$) nego u grupi B ($11,88 \pm 2,94$) (Tabela 14).



Slika 38. Raspodela vrednosti MLŽ prema grupama A i B

Sa slike 38. se uočava znatna pozitivna asimetrija raspodele vrednosti uvećanja mezenterijalnih limfnih čvorova prilikom UZ pregleda u grupi A i neznatna u grupi B. Ovo ukazuje na veći broj ispitanika sa nižim vrednostima od proseka. Medijana veličine MLŽ prilikom UZ pregleda u grupi A je iznosila 12,50 sa interkvartalnim rasponom 7 (10,50-17). Medijana u grupi B je iznosila 11,50 sa manjim interkvartalnim rasponom 5 (9,50-14). Četvrtina ispitanika grupe A je imala MLŽ od 17 do 23, a grupe B od 14 do 18.

5.5 MR pregled

5.5.1 Zadebljanje crevnog zida prilikom MR pregleda.

Zadebljanje crevnog zida prilikom MR pregleda prema grupama i u ukupnom uzorku je predstavljeno u tabeli 15.

Tabela 15. Zadebljanje crevnog zida prilikom MR pregleda prema grupama i u ukupnom uzorku

	N	Prosek	SD	Min	Max
Grupa A1	27	6,50	1,45	4,00	10,00
Grupa B1	35	2,8	0,16	2,5	3,00
Ukupno	62	4,38	2,10	2,5	10,00

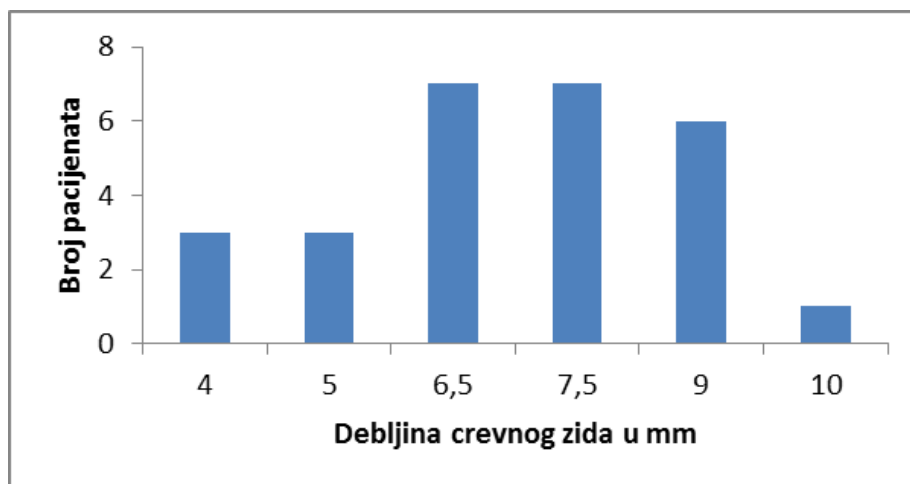
SD- Standardna devijacija; Min- Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost

Zadebljanje crevnog zida prilikom MR pregleda prema u grupi A1 se kretalo u interval od 4 do 10 mm i u proseku je iznosilo $6,50 \pm 1,45$ mm (Tabela 15).

Deca i adolescent u grupi A1 su imala statistički značajno zadebljanje ($Z = -5,955$; $p = 0,000$).

Na slici 39. je predstavljena raspodela vrednosti zadebljanja crevnog zida u ukupnom uzorku prilikom MR pregleda, a na slici 40 raspodela je predstavljena po grupama A1 i B1.

Zadebljanje crevnog zida u ukupnom uzorku prilikom MR pregleda je imalo medijanu 3,00 mm a kretalo se u interval od 2,5 do 10 mm. Blaga pozitivna asimetrija ukazuje na nešto više ispitanika čije je zadebljanje manje od prosečnog koje je iznosilo 4,38mm (Slika 39).



Slika 39. Raspodela vrednosti zadebljanja crevnog zida prilikom MR pregleda

U grupi A1 medijana je iznosila 7 mm, a interkvartilni raspon 2 (6 – 7,5 mm), što znači da je četvrtina dece i adolescenata iz ove grupe imala preko 7,5 mm zadebljanje.

5.5.2 Dužina izmenjenog segmenta prilikom MR pregleda

Dužina izmenjenog segmenta je izmerena kod 25/27 (92,6%) pacijenata iz A1 grupe. Prosečne vrednosti dužine izmenjenog segmenta prilikom MR pregleda su predstavljene u tabeli 16.

Tabela 16. Dužina izmenjenog segmenta prilikom MR pregleda prema grupama i u ukupnom uzorku

	N	Prosek	SD	Min	Max
Grupa A1 (N=27)	25	105	95,95	30	350
Grupa B1 (N=35)	0	/	/	/	/

SD- Standardna devijacija; Min- Najmanja vrednost; Max- Najveća vrednost

Dužina izmenjenog segmenta prilikom MR je u proseku iznosila 105 mm i veoma je dihotoma. U grupi A1 prosečna vrednost je iznosila 95,18 mm. U grupi B nije nađen adekvatno merljiv izmenjeni segment.

5.5.3 Narušena arhitektura prilikom MR pregleda

Prilikom MR pregleda utvrđeno je da kod 22/39 (56,4%) pacijenta nema narušene arhitekture, a kod 17/39 (27,4%) ima. Za 23 (37,1%) ispitanika nije bilo podataka (6 i 17 u grupama A1 i B1 respektivno).

Narušena arhitektonika prilikom MR pregleda u grupama A1 i B1 je data u tabeli 17.

Tabela 17. Narušena arhitektonika prilikom MR pregleda

	Broj	Procenat
Grupa A1 (N=27)		
Ne	13	48,1
Da	14	51,9
Ukupno	27	43,5
Grupa B1 (N=35)		
Ne	33	94,3
Da	2	5,7
Ukupno	35	56,5

U grupi (A1) ispitanika kod kojih je prilikom MR pregledom utvrđeno zadebljanje zida preko 3 mm, kod 14/27 (51,9%) pacijenata je uočena narušena arhitektura crevnog zida. U grupi B1 ispitanika kod 33/35 (94,3%) nije bilo narušene arhitekture, dok je kod 2/35 (5,7%) bilo (Tabela 17).

Grupe A1 i B1 su se statistički značajno razlikovale u narušenosti arhitekture prilikom MR pregleda ($\chi^2 = 10,962$; $df = 1$; $p=0,001$).

5.5.4 Znaci fibroze prilikom MR pregleda

Znaci fibroze prilikom MR pregleda su pronađeni kod 4/62 (6,5%) ispitanika, dok kod 58/62 (93,5%) nije bilo.

Od četvoro dece i adolescenata (Tabela 18) kod kojih su prilikom MR pregleda pronađeni znaci fibroze svi su pripadali grupi A1.

Tabela 18 Znaci fibroze prilikom MR pregleda

	Broj	Procenat
Grupa A1 (N=27)		
Nema	23	85,2
Ima	4	14,8
Ukupno	27	100,0
Grupa B1 (N=35)		
Nema	42	100,0
Ima	0	0
Ukupno	43	100,0

5.5.5 Narušena peristaltika prilikom pregleda MR

Kod 50/62 (83,3%) peristaltika je bila uredna, kod 10/62 (16,1%) snižena i kod 2/62 (3,2%) ispitanika odsutna.

Tabela 19. peristaltika narušena prilikom MR pregleda

	Broj	Procenat
Grupa A1 (N=27)		
Odsutna	2	7,4
Snižena	9	33,3
Uredna	16	59,3
Ukupno	27	43,5
Grupa B1 (N=35)		
Odsutna	0	0
Snižena	1	2,9
Uredna	34	97,1
Ukupno	35	100,0

Od 27 dece i adolescenata iz grupe A1 za koje postoji podatak o narušenosti peristaltike kod 16 (59,3%) peristatika je uredna, kod 9 (33,3%) snižena i kod 2 (7,4%) odsutna. U grupi B1 kod 34/35 (97,1) peristatika je uredna, kod 1/35 (2,9) snižena (Tabela 19).

Rezultati Hi-kvadrat testasu pokazali da postoji statistički značajna razlika u narušenosti peristaltike između grupa A1 i B1 ($\chi^2 = 6,467$; $df = 2$; $p=0,039$).

5.5.6 Hiperemija prilikom MR pregleda

Prilikom MR pregleda za 43/62 (69,4%) dece i adolescenata je dat podatak o hiperemiji, dok za preostalih 19/62 (30,9%) nema podatka (3 i 16 za grupe A1 i B1 respektivno). Hiperemija je pronađena kod 22/43 (51,2%) ispitanika, a kod 21/43 (48,8%) nije.

Tabela 20. Hiperemija prilikom MR pregleda

	Broj	Procenat	Validni procenat
Grupa A1 (N=27)			
Ne	1	3,7	6,3
DA	15	55,6	93,8
Ukupno	16	59,3	100,0
Grupa B1 (N=35)			
Ne	20	57,1	74,1
DA	7	20,0	25,9
Ukupno	27	77,1	100,0

U grupi A1 hiperemija je pronađena kod 15/16 (93,8%) dece i adolescenata, a u grupi B1 kod 7/27 (25,9%) dece (Tabela 20).

Hiperemija se statistički značajno češće javlja kod dece kod kojih prilikom MR zadebljanje crevnog zida bilo preko 3 mm, nego kod dece sa nalazom između 2,5 i 3 mm ($\chi^2 = 15,881$; $df = 1$; $p=0,000$).

5.5.7 Transmuralno širenje bolesti -MR pregled

Podaci o zahvatanju mezenterijuma prilikom MR pregleda su dati za 38/62 (61,3%) pacijenata, dok za 24/62 (38,7%) nije bilo podataka (5 i 19 za grupe A1 i B1 respektivno).

Tabela 21. Zahvatanje mezenterijuma prilikom MR pregleda

	Broj	Procenat	Validni procenat
Grupa A1 (N=27)			
Ne	6	22,2	42.9
DA	8	29,6	57.1
Ukupno	14	51,9	100.0
Grupa B1 (N=35)			
Ne	20	57,1	83.3
DA	4	11,4	16.7
Ukupno	24	68,6	100.0

Od 14 pacijenata iz grupe A1 za koje imamo podatak o zahvatanju mezenterijuma kod 8 (57,1%) mezenterijum je bio zahvaćen, a u grupi B1 je bio kod 4 (16,7%) od 24 za koje postoji podatak (Tabela 21.). Razlika je statistički značajna ($\chi^2 = 4,962$; $df = 1$; $p=0,026$).

5.5.8 Mezenterijalne limfne žlezde prilikom MR pregleda

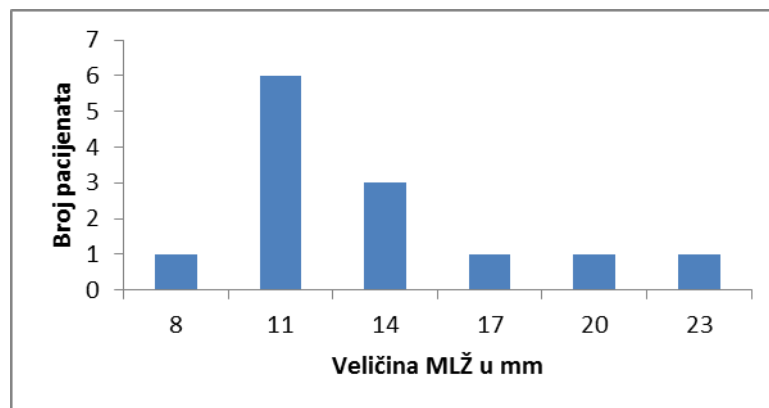
U ukupnom uzorku prilikom MR pregleda za mezenterijalne limfne žlezde je dat podatak za samo 13 (21,0%) ispitanika. Sve opisane uvećane limfne žlezde su u grupi A1.

U tabeli 22 su dati podaci o mezenterijalnim limfnim žlezdama prilikom MR pregleda, a na slici 9 raspodela vrednosti.

Tabela 22. Mezenterijalne limfne žlezde prilikom MR pregleda

Grupa A1 (N=27)	
Broj	13
Prosek	12,7
SD	5,68
Min	0
Max	23

U grupi B1 nije bilo značajno uvećanih mezenterijalnih limfnih žlezda. U grupi A1 kod 48,1% pacijenta su detektovane uvećane mezenterijalne limfne žlezde, koje su u prosijeku bile veličine $12,7 \pm 5,68$ mm. Znatna pozitivna asimetrija ukazuje na veći broj dece sa nižim vrednostima veličine mezenterijalnih limfnih žlezda (Tabela 22 i slika 40).



Slika 40. Raspodela vrednosti ML prilikom MR pregleda

5.6 Dijagnostička vrednost testova

Oba pregleda su upoređivanja sa PH nalazom, i na osnovu korelacije sa istim su izračunate osetljivost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost.

Tabela 25 Dijagnostička vrednost testova

Pregled	UZ	MRI
Osetljivost	88,46	92,31
Specifičnost	88,89	91,67
PPV	85,19	88,89
NPV	91,43	94,29

PPV- pozitivna prediktivna vrednost; NPV- negativna prediktivna vrednost;

Prilikom UZ pregleda osetljivost je bila 88,4%, dok je prilikom MR pregleda iznosila 92,31%. Specifičnost prilikom UZ pregleda je bila 88%, dok je prilikom MR pregleda iznosila 91,67%. MR je takođe pokazao više pozitivne i negativne prediktivne vrednosti. Rezultati pozitivnih i negativnih verovatnoća odnosa ne predviđaju neuspeh ni jednim pregledom.

5.7 Uporedni podaci

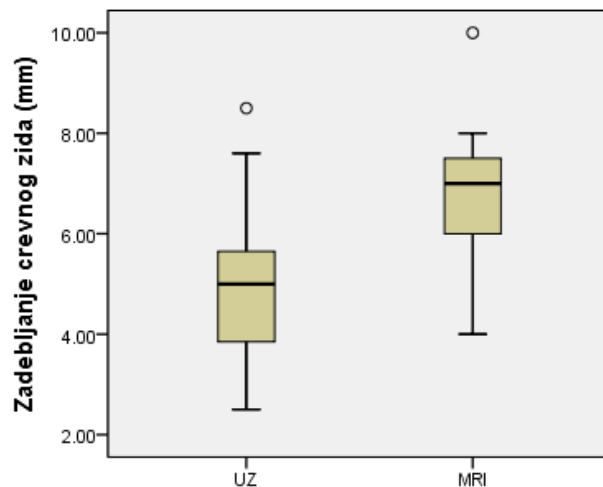
Broj dece i adolescenata kod kojih je registrovano zadebljanje crevnog zida iznad 3 mm i onih između 2,5 i 3 mm prilikom UZ i MR pregleda je predstavljen u tabeli 26.

Tabela 26. Zadebljanje crevnog zida prilikom UZ I MR snimka

		MRI snimak		Ukupno
		Da	Ne	
UZ snimak	Da	23	5	28
	Ne	4	30	34
	Ukupno	27	35	62

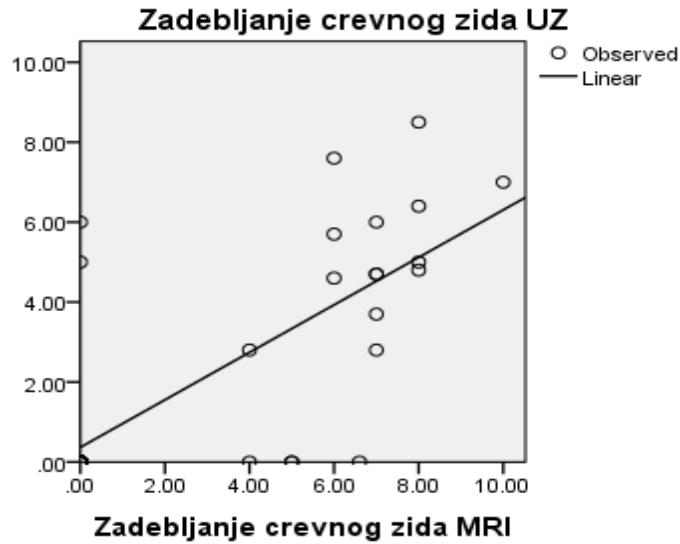
Od 62 dece i adolescenata zadebljanje crevnog zida preko 3 mm je registrovano kod 23 prilikom oba pregled. Diskrepanca između UZ i MR nalaza postoji kod ukupno 9 pacijenata.

Rezultati HI- kvadrat testa nezavisnosti ukazuju na statistički značajnu razliku u registrovanju zadebljanje crevnog zida prilikom UZ I MRI snimka ($\chi^2 = 7,415$; $df = 1$; $p=0,006$).



Slika 41. Raspodela vrednosti zadebljanja crevnog zida prilikom UZ i MR pregleda

Medijana zadebljanja crevnog zida izmerena UZ pregledom je iznosila 2,9mm, dok je MR pregledom je utvrđana medijana od 3 mm sa interkvartalnim rasponom od 2 mm (6-8). Po jedan pacijent je imao veće vrednosti od ostalih prilikom oba pregleda. Ispitanik kome je prilikom UZ pregleda izmereno zadebljanje crevnog zida od 8,56 mm prilikom MR zadebljanje je mereni na 8 mm, dok je detetu kome je izmereno zadabljanje od 10 mm prilikom MR na UZ snimku nađeno zadebljanje od 7 mm.



Slika 42. Korelacija između zadebljanja crevnog zida prilikom UZ i MR pregledu
 Zadebljanje crevnog zida je u značajnoj pozitivnoj korelaciji prilikom UZ i MR pregleda
 ($r=0,735$; $p = 0,000$).

U tabeli 27 je predstavljen broj dece sa narušenom arhitekturom prilikom UZ i MR pregleda

Tabela 27. Narušena arhitektura zida prilikom UZ i MR snimka

		MRI snimak		Ukupno
		Da	Ne	
UZ snimak	Da	12	1	13
	Ne	2	13	15
	Ukupno	14	14	28

Od 28 dece i adolescenata kod kojih postoji podatak o narušenoj arhitekturi crevnog zida prilikom snimanja UZ i MR kod 12 je uočena narušena arhitektura u oba snimka, a kod 13 nema narušene arhitekture. Kod jednog pacijenta je registrovana narušena arhitektura zida prilikom UZ pregleda, a kod dva prilikom MR (Tabela 27). Oba dijagnostička testa su registrovala istovetne podatke kod 25 pacijenta.

Pregled broja dece i adolescenata prema znacima fibroze prilikom UZ i MR snimka je predstavljen u tabeli 28.

Tabela 28. Znaci fibroze prilikom UZ I MR snimka

		MR snimak		Ukupno
		Ima	Nema	
UZ snimak	Ima	3	2	5
	Nema	1	56	57
	Ukupno	4	58	62

Prilikom UZ snimka znaci fibroze kod registrovanih pet znakova fibroze tri su potvrđena MR snimkom, a jedan nije registrovan, a pri MR jeste. Kod 56/62 dece i adolescenata nisu nađeni znaci fibroze u oba snimka (Tabela 28). Postojala je statistički značajna razlika prilikom registrovanja znakova fibroze između UZ i MRI pregleda ($\chi^2 = 17,089$; $df = 1$; $p=0,000$).

Perilstatika narušena prilikom UZ i MR snimka je predstavljena u tabeli 29.

Tabela 29. Perilstatika narušena prilikom UZ I MR snimka

		MR snimak			Ukupno
		Odsutna	Snižena	Uredna	
UZ snimak	Odsutna	1	1	1	3
	Snižena	0	1	0	1
	Uredna	1	5	10	16
	Ubrzana	0	1	1	2
	Ukupno	2	8	12	22

Kod 10 ispitanika, od 22 za koje postoji podatak o narušenosti perilstatike, perilstatika je uredna na oba snimka, kod 1 je odsutna, a kod jednog snižena. Ubrzana perilstatika je registrovana kod

dva pacijenta UZ pregledom, a MR pregledom kod jednog je prepoznata kao snižena, a kod drugog kao uredna (Tabela 29).

Nije bilo statistički značajne razlike u narušenosti perilstatike prilikom UZ i MR pregleda ($\chi^2 = 4,679$; $df = 6$; $p=0,586$).

U tabeli 30 je predstavljena hiperemija prilikom UZ i MR snimka.

Tabela 30. Hiperemija prilikom UZ i MR snimka

		MRI snimak		Ukupno
		Da	Ne	
UZ snimak	Da	15	2	17
	Ne	7	19	26
	Ukupno	22	21	43

Hiperemiju prilikom UZ i MR pregleda je imalo 15 dece i adolescenata, a kod 19 nije pronađena u oba snimka. Kod sedmoro dece i adolescenata hiperemija nije pronađena UZ snimkom, ali MR jeste, a kod dvoje je registrovana UZ, ali MR nije (Tabela 30).

Na osnovu rezultata Hi- kvadrat testa utvrđena je statistički značajna razlika u registrovanju hiperemije UZ i MR pregledom ($\chi^2 = 13,108$; $df = 1$; $p=0,000$).

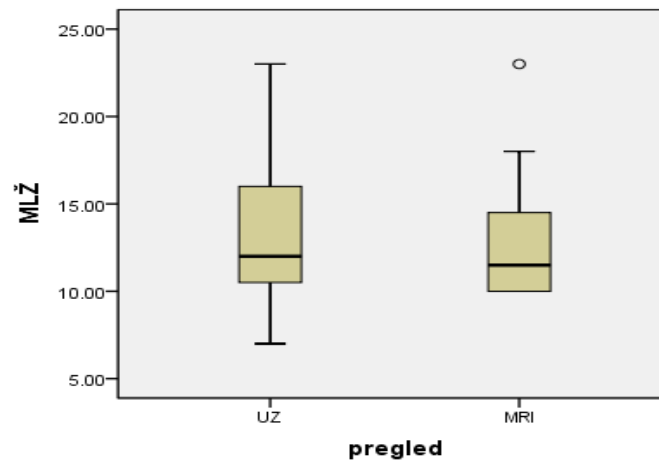
Zahvatanje mezenterijuma prilikom UZ i MR snimka je predstavljeno u tabeli 31.

Tabela 31. Zahvatanje mezenterijuma prilikom UZ i MR snimka

		MR snimak		Ukupno
		Da	Ne	
UZ snimak	Da	6	3	9
	Ne	5	14	19
	Ukupno	11	17	28

Od 26 dece i adolescenata za koje postoji podatak o zahvatanju mezenterijuma prilikom UZ i MR snimka mezenterijum je zahvaćen kod šestoro, a kod 14 nije. Kod tri pacijenta je registrovan zahvaćen mezenterijum UZ snimkom, ali MR snimak to nije potvrdio, dok je kod pet pacijenata MR snimak registrovao zahvaćen mezenterijum, ali UZ nije (Tabela 31).

Nije postojala statistički značajna razlika u zahvatanju mezenterijuma prilikom ispitivanih pregleda ($\chi^2 = 2,649$; $df = 1$; $p=0,104$).

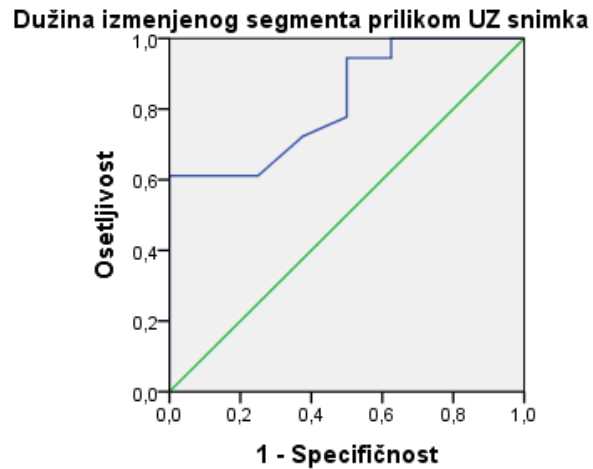


Slika 43. Raspodela vrednosti MLŽ prilikom UZ i MR pregleda

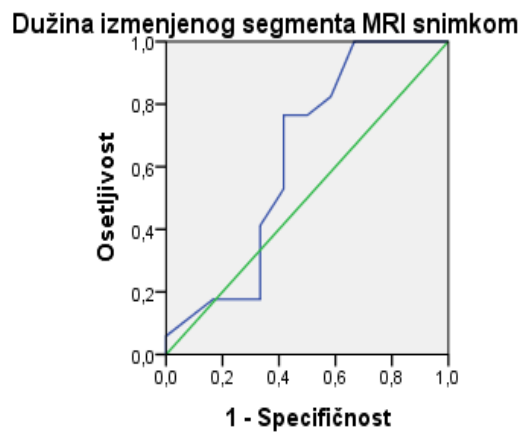
Znatna pozitivna asimetrija vrednosti MLŽ prilikom oba pregleda ukazuje na veći broj dece i adolescenata čije su vrednosti MLŽ niže od prosečne vrednosti. Medijana MLŽ pri UZ pregledu je iznosila 12 mm sa interkvartalnim rasponom 5,5 (10,5 - 16). Pri MRI pregledu je utvrđena niža medijana MLŽ 11,5 sa veći interkvartalnim rasponom 4,75 (10-14,7).

Rezultati Vilkoksonovog testa su pokazali statistički značajnu razliku u MLŽ pri pregledu UZ i MR.

Na slikama 44 i 45 su predstavljene ROC krive dužine zmenjenog segmenta prilikom UZ I MR pregleda respektivno prema grupama, a u tabeli 29 su dati podaci ROC analize.



Slika 44. ROC kriva za korelaciju dužine izmenjenog segmenta i zadebljanja crevnog zida od 3 i manje mm i preko 3 mm prilikom UZ snimka



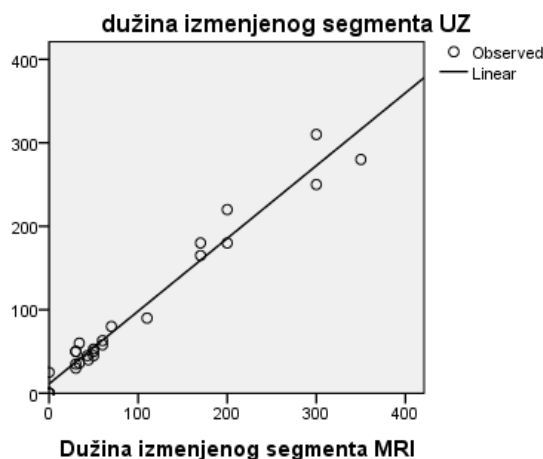
Slika 45. ROC kriva za korelaciju dužine izmenjenog segmenta i zadebljanja crevnog zida od 3 i manje mm i preko 3 mm prilikom MR snimka

Tabela 32. Rok analiza Dužina izmenjenog segmenta prema grupama

	UZ snimkom	MR
AUC	0,823	0,627
SE	0,084	0,117
Značajnost	0,010	0,250
95% IP	0,659-0,987	0,399-0,856
Granična vrednost	59	43,50
Osetljivost	0,611	0,765
Specifičnost	100	0,583

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja

Na slici 46 je predstavljena korelacija između dužine izmenjenog segmenta prilikom UZ i prilikom MR pregleda.



Slika 46. Korelacija između dužine izmenjenog segmenta prilikom UZ i MR pregledu

Dužina izmenjenog segmenta prilikom UZ pregleda i prilikom MR pregleda je u značajnoj pozitivnoj korelaciji ($r=0,983$; $p = 0,000$).

6 DISKUSIJA

Naše istraživanje obuhvatilo je ukupno 62 ispitanika oba pola kod kojih je dokazano da boluju od hronične inflamatorne bolesti creva u aktuelnoj ili prethodnim epizodama bolesti. U okviru čitavog ispitivanog uzorka načinjena je podela u dve grupe, jedna u kojoj su prvo UZ pregledani pacijenti (A, B), a potom u drugoj u kojoj je načinjena dopunska MR dijagnostika (A1, B1). U daljem toku pacijenti su razvrstani u podgrupe na osnovu izmerene debljine crevnog zida u grupe A i A1 (>3 mm) i grupe B i B1(2,5-3 mm) U pogledu ove karakteristike dobijena je statistička značajnost o kojoj će biti reči u daljem delu rada. (6,55,66,73,88,89,91,99,102)

Zastupljenost inflamatornih bolesti creva u odnosu na pol i uzrasne kategorije

Kada se posmatra uzrasna i polna struktura dece obolele od hroničnih inflamatornih bolesti creva u većini dostupne literature (1-7, 86-97) ne navodi se značajna razlika u pogledu zastupljenosti među muškom i ženskom populacijom. Po tome se naša studija uklapa u većinu posmatranih studija i prikaza dostupne literature (6). U našem istraživanju potvrđena je zastupljenost hroničnih inflamatornih bolesti creva među ispitanicima muškog pola u 56,5% od ukupnog uzorka, spram zastupljenosti među ženskim polom od 43,3%. Na osnovu dobijenih nalaza možemo zaključiti da u skladu sa pretpostavkama o etiologiji ovih bolesti - kombinacija faktora spoljašnje sredine i genetske osnove, ne postoji mehanizam nasleđivanja koji bi genetski predisponirao nasleđivanje vezano za polne hromozome. Teorija o načinu nasleđivanja hroničnih inflamatornih bolesti je relativno novijeg datuma i prevashodno se oslanja na tip nasleđivanja koju je povezan sa somatskim hromozomima (3,6). Prema istraživanjima novijeg datuma sprovedenih od strane Katberta i saradnika (Cuthbert et al. - 10) posebno se ističe uticaj koji u nasleđivanju hroničnih inflamatornih bolesti creva imaju mutacije nastale na NOD2 genu. Brojne su teorije razvijane tokom proteklih godina u pogledu načina nasleđivanja ovih bolesti kao i mogućim spoljašnjih doprinosećim faktorima (8). Naše istraživanje se nije zasnivalo na proučavanju tipa nasleđivanja, ali se na osnovu dobijenog nalaza nakon statističke obrade mogu doneti izvesni zaključci. Iako nije utvrđena statistički signifikatna razlika zapaženo je da je, ipak,

nešto veća zastupljenost dečaka u studiji, što korelira sa nalazima koji su dobijeni u pedijatrijskim kohornim studijama Van Limbergena i saradnika (Van Limbergen et al. - 86.) po kojima je zabeleženo učestalije javljanje inflamatornih bolesti creva među muškom pedijatrijskom populacijom. Tačan razlog ovog rezultata još uvek nije otkriven, ali bi mogao biti povezan sa poligenskim nasleđivanjem zbog kog bi muška populacija bila nešto češće pogođena (86). Uzevši u obzir veličinu uzorka u našem ispitivanju od 62 pacijenta spram u proseku 30-50 ispitanika koliko je najčešće zabeleženo u pregledanoj literaturi može se reći da je naš uzorak reprezentativan i uporediv sa nalazima koji su dobijeni u ostalim svetskim istraživanjima na datu temu (1-6,66,73,83,87).

Deljenjem posmatranog uzorka po starosnim grupama zapaženo je da je skoro 40% ispitivanog uzorka u uzrasnoj kategoriji kasne adolescencije (između 17-18 godina), a u rasponu od 11-16. godine života je bilo oko 50% ispitivane dece. Samo mali broj ispitanika – 8,6% je bio mlađi od 11 godina. Prema dostupnim literaturnim podacima, prevashodno iz istraživanja Behrensa i saradnika (Behrens et al. - 6) 30% ispitivanog uzorka u posmatranim studijama su činila deca mlađa od 11 godina, a 70% deca uzrasta preko 11 godina. Objašnjenje za ovu pojavu može se pronaći u samoj organizaciji studije, jer je naša studija tako koncipirana da se posmatraju samo deca od 4. godine života, dok je u navedenoj literaturi istraživanje sprovedeno i na mlađim uzrasnim kategorijama (6). Takođe, potvrđeno je da je učestalost javljanja u uzrastu mlađem od 11. godine života mnogo manja (3), što podjednako može biti posledica manje učestalosti javljanja u mlađim uzrastima, ali i odloženog postavljanja dijagnoze zbog nespecifičnih tegoba kojima se inicijalno prikazuje klinička slika.

U svetlu te činjenice, da je učestalost hroničnih inflamatornih oboljenja creva zastupljenija u uzrastu preko 11. godina, tumače se i rezultati naše studije. Uočeno je da je prosek godina u grupi A (UZ pregled) sa aktivnom bolešću bio $13,72 \pm 3,17$, a u grupi B $14,24 \pm 3,68$, sa druge strane, u grupi dece sa aktivnom fazom bolesti zabeleženom na MR pregledu je $12,75 \pm 3,39$ (A1) i $14,6 \pm 3,34$ godina (B1). Statistička značajnost je pronađena samo pri pregledu MR u slučaju poređenja uzrasta dece u akutnoj fazi bolesti i u remisiji. Podatak da su deca u grupi B1 statistički značajno starija u odnosu na grupu A1 možemo tumačiti time da se kod pacijenata u remisiji duže čeka na MR kontrolu, prevashodno zbog toga što ti pacijenti nisu prioritetni i ulaze

na produžene liste čekanja, dok je UZ pregled praktično uvek dostupan bez čekanja, te je dijagnostika brža (3,6). Nadalje, na osnovu toga pojavljuje se statistička značajnost i u pogledu uzrasta u remisiji, koji iako ne odudara mnogo u odnosu na remisiju potvrđenu UZ pregledom, postaje signifikantan kada se uporedi sa ranijim uzrastom javljanja akutne faze bolesti potvrđene MR pregledom.

U proces statističke obrade uključen je i uzrast dece u trenutku pregleda sa UZ kao u uzrast kada je načinjen MR pregled. Ovakvim poređenjem želelo se prikazati da li je postojala mogućnost da dođe do veće razlike u pogledu procene bilo kog od posmatranih faktora za uključivanje u studiju. Poređenjem uzrasta dece u trenutku ovih pregleda nije dobijena statistička značajnost, odnosno nije se moglo javiti veće neslaganje u pogledu posmatranih obeležja. Dakle, na prvobitno posmatrane i izmerene parametre u većem broju ispitanika varijabla vremena nije mogla bitno da utiče na rezultate, ali se uticaj date terapije na dobijene vrednosti nije mogao predvideti.

Svim ispitanicima je načinjena patohistološka analiza isečaka uzetih tokom kolonoskopije ili gastroduodenoskopije. Kod 41,2% ispitanika postoji patohistološki nalaz koji potvrđuje postojanje karakteristika u preparatu koje su povezane sa jednim od oblika hronične inflamatorne bolesti creva koji se nalaze u akutnoj fazi, dok kod preostalih 58,1% je patohistološki nalaz bolesti u remisiji. Ovi rezultati su komparabilni sa drugim svetskim studijama koje su sprovodili, Martinez, Potas, Panes i drugi (Martinez, Potthast, Panes et.- 66,89,91,92), i govore u prilog prvo, dobre selekcije pacijenata i kliničke procene, i drugo, dobre inicijalne trijaže pomoću radiološke dijagnostike (UZ), potom daljih koraka i praćenja koji su samo potvrdili i utemeljili ono što je klinika pretpostavila (6,66,91,92,102,103).

Radiološki kriterijumi kroz prizmu magnetne rezonance i UZ

Poslednjih godina se sve više istraživanja usmerava ka upotrebi UZ i MR pregleda za dijagnostikovanje i praćenje hroničnih upalnih oboljenja creva (66,73,83,102,103)

Kao najistaknutija prednost ove dve metode navodi se bezbednost, tj. činjenica da pacijent nije izložen jonizujućem zračenju što je vrlo značajno za organizam u razvoju. Ne samo zbog interakcije jonizujućeg zračenja i njegovog uticaja na precese rasta i razvoja, već i zbog

povećanog rizika od razvoja maligniteta kao posledica ponavljano izlaganja visokim dozama rendgenskog zračenja (98,99). Uslovni nedostatak magnetne rezonance je potreba za pripremom i sprovođenjem kontrastnog ispitivanja, a ponekad i sedacijom u zavisnosti od uzrasta deteta. Samim tim u prvi plan izbija dijagnostička mogućnost UZ kao metode izbora u inicijalnoj selekciji pacijenata jer, pored toga što je neinvazivna, ne radi na principu jonizujućeg zračenja, nije potrebna velika i iscrpna priprema, niti sedacija. Sve pogodnosti koje UZ ima pokrenule su niz istraživanja koje su za cilj imale da načine poređenje sa magnetnom rezonancom kao najboljom metodom za postavljanje dijagnoze i praćenje obolelih od inflamatornih bolesti creva, jer zbog same prirode bolesti potrebno je dugotrajno i redovno praćenje (98,99,102,103).

Pretpostavljeno je da MR zbog bržih sekvenci kojima snima organe kao i zbog upotrebe kontrastnih sredstava može bolje da prikaže segmente creva koji su zahvaćeni patološkim procesom. Ipak, prema nekim rezultatima, kao što je u istraživanju Martinezove i saradnika (Martinez et al. - 66), pokazalo se da je UZ imao veću senzitivnost kao i specifičnost za prikazivanje zahvaćenih crevnih segmenata (senzitivnost 91%, specifičnost 98%). Prema našim podacima nije zabeležena statistički signifikantna razlika, štaviše je primećena pozitivna korelacija između ove dve metode. Takođe, u nekim istraživanjima je postojala statistički signifikantna razlika u pogledu debljine zida, prikaza hiperemije kao i inflamacije okolnog masnog tkiva (78,83,89- 92,103).

Debljina crevnog zida je dobar indikator aktivnosti bolesti, i u tom pogledu je prema nekim istraživanjima UZ nadmoćna metoda koja sa većom preciznošću može da odredi debljinu zida creva (66,89-91,98,). Mi smo u našem istraživanju ustanovili da je zadebljina crevnog zida preko 3 mm u direktnoj korelaciji sa akutnom fazom u hroničnim upalnim oboljenjima creva, dok je u fazi remisije to zadebljanje nešto manje, ali praktično ni u jednom slučaju kod naših ispitanika nije u granicama normale - ispod 2,5 mm. U posmatranoj literaturi vrednosti zadebljanja crevnog zida su nešto više, u rasponu od 4-5 mm kada se navodi da su jasno indikativne za akutizaciju hronične inflamatorne bolesti creva. Jedna od takvih studija je ona koju je sprovela grupa saradnika na čelu sa Anupindi (Anupindi et al.- 39) gde je kao jasna granica akutne faze bolesti uzeto zadebljanje crevnog zida od 5 mm. Do sličnih zaključaka su došli i Panes i saradnici u svom ispitivanju (Panes et al.- 91,92,). Zabeležena je senzitivnost UZ od 88% i

specifičnost od 93% kada je kao patološka vrednost uzeto zadebljanje crevnog zida > 3 mm. Povećanjem vrednosti na > 4 mm dobijene su nešto veće vrednosti specifičnosti – 97% ali manje vrednosti senzitivnosti – 75%. Sa druge strane MR pregled je imao senzitivnost od 78% i specifičnost od 85%. Poređenjem obe dijagnostičke metode u našem radu su pokazale uporedive rezultate u merenju debljine crevnog zida, ali se u fazi remisije ovi rezultati gotovo u potpunosti poklapaju, dok postoji diskretno veća razlika kod pacijenata u akutnoj fazi, gde je UZ izmerio prosečnu debljinu crevnog zida od $4,93 \pm 1,4$ mm, a MR $6,5 \pm 1,45$ mm. Kao što se vidi iz prethodno navedenih prosečnih vrednosti naši rezultati najveću korelaciju daju upravo u rasponu vrednosti od 4-5 mm posmatrano obema dijagnostičkim metodama, što je u skladu sa zaključcima drugih svetskih studija.

Za dužinu zahvaćenog crevnog segmenta u posmatranim studijama nije pronađen podatak da je merena, kao ni da je vršeno poređenje u dužini segmenta među polovima i uzrasnim grupama što je načinjeno u našoj studiji. Izmereno je da je prosečna dužina zahvaćenog segmenta $107,73 \pm 89,15$ mm, primećena je pozitivna asimetrija u pogledu zahvaćenosti segmenta tj. da je veći broj posmatranih ispitanika imao zahvaćene segmente koji su bili manje dužine od prosečno izmerene vrednosti. Takođe, primećeno je da je dužina izmerenog segmenta creva među adolescentima uzrasta od 14-16 godina bila manja od prosečne koja je izmerena ovom studijom. Ono što je takođe potvrđeno u našoj studiji, jeste da UZ bolje razgraničava decu koja imaju akutni oblik oboljenja praćeno zadebljanjem zida određenog segmenta i one koji su u fazi remisije, od podataka dobijenih MR pregledom. Međutim, s obzirom da veći broj ispitanika ima manju dužinu izmerenog segmenta od prosečne vrednost izmerene UZ i MR pregledom, govori u prilog da je ovaj parametar u korelaciji sa akutizacijom hronične bolesti. Slični rezultati se navode i u dostupnoj literaturi, ali bez jasne orijentacije merenja prosečne dužine segmenta (15,66,76,91,94,96,97).

Posmatrajući odnos između pola ispitanika i dužine u zahvaćenom segmentu creva nije pronađena statistički značajna razlika, što se poklapa sa podacima koji su pronađeni u dostupnoj literaturi (3,6,8,66,87,91,92). Dobijeni rezultat se može tumačiti kroz naslednu teoriju o etiologiji hroničnih inflamatornih bolesti creva, koja je najpristupačnija i potvrđena novijim istraživanjima, da nasleđivanje ove grupe oboljenja ima stabilan obrazac nasleđivanja koji nije vezan za polne

hromozome i u potpunosti isto pogađa predstavnike oba pola, uz interakciju sa drugim pretpostavljenim doprinosećim faktorima za razvijanje hroničnih inflamatornih bolesti creva (3,6,10,86).

U pogledu **narušene arhitektonike** senzitivnost UZ i MR u našoj studiji je pokazala statistički značajne razlike u korist UZ što se uklapa u rezultate koji su dobijeni i u drugim svetskim studijama (96,97,101-103). Narušena arhitektonika intestinalnog zida je pored zadebljanja zida drugi po značaju parametar aktivnosti za hronične inflamatorne bolesti creva. Grupa autora na čelu sa Panesom (Panes et al.-91) pronašla je slične vrednosti u pogledu senzitivnosti i specifičnosti za arhitektoniku kao i za zadebljanje crevnog zida, uz prednost MR sa statističkom značajnošću. Praćenjem ovog parametra postavlja se kamen temeljac na osnovu kog se UZ svrstava u dijagnostičku metodu visoke preciznosti u proceni aktivnosti hroničnih inflamatornih oboljenja creva. To se potvrđuje našim rezultatima gde je najveći broj pacijenata sa narušenom arhitektonikom crevnog zida bio iz grupe u fazi egzacerbacije, kako na UZ pregledu tako i kod MR pregleda, sa statistički značajnom prevagom u korist ultrazvuka.

Postojanje hiperemije crevnog zida ili posmatranog segmenta, takode, predstavlja jednu od bitnih karakteristika koja govori u prilog aktivnosti bolesti. Slični rezultati su dobijeni u studiji Miao-a i saradnika (Miao et al.- 89,102) procenom hiperemije creva Doppler tehnikom po kojoj hiperemija creva korelira sa stepenom zadebljanja intestinalnog zida kao i sa aktivnošću bolesti, iako ne na nivou statističke značajnosti, što je slično sa našim zapažanjem. Ističemo da rezultati našeg istraživanja potkrepljuju pretpostavku da su UZ i Doppler crevnog zida dobar indikator aktivnosti hronične inflamatorne bolesti creva i da se mogu koristiti kao dijagnostička metoda za razvrstavanje pacijenata na one koji imaju aktivan oblik bolesti ili su u fazi remisije hronične inflamatorne bolesti. Poređenjem je dobijeno da postoji signifikantna razlika u prikazu zahvaćenog segmenta creva i kada se kao metoda koristi UZ, ali i pri pregledu magnetnom rezonancom. U okviru podgrupa, tj. nakon podele na grupu bolesnika sa akutizacijom simptoma i grupu dece sa remisijom, ponovo je dobijena značajna razlika u pogledu zastupljenosti hiperemije. To znači da su obe metode bili efikasne u svrstavanju bolesnika u „pravu grupu“ na osnovu jednog od znakova inflamatornog procesa – prisutne hiperemije intestinalnog zida. Nakon poređenja obe metode – UZ i MR pronađena je značajna razlika u pogledu prikaza

hiperemije ovim metodama. Prema našim podacima MR se pokazala kao bolja metoda, mada postoje neslaganja u pregledanoj literaturi po pitanju toga koja je metoda zaista bolja. Jedne su studije favorizovale UZ sa color Doppler-om (93,94,101), a druge MR enterografiju (95,102). Nezavisno od toga, značaj dobijenog rezultata se ogleda u činjenici da obe metode daju pouzdane, uporedive podatke, te da se UZ može koristiti kao dijagnostička procedura koja adekvatno i tačno na osnovu prokrvljenosti zida creva može da razvrstava bolesnike na one u aktivnoj fazi bolesti ili u fazi remisije hronične bolesti, kao i da se koristi u početnoj trijaži pacijenata. Ono što daje prednost UZ dijagnostici jeste dostupnost i jednostavnost metode, iako je MR dijagnostika, po našim rezultatima, u ovom segmentu osetljivija i preciznija metoda.

Znaci fibroze viđeni su kod veoma malog broja bolesnika što se ne opisuje u pregledanoj literaturi kada je u pitanju pedijatrijska populacija. Ovi znaci su verifikovani u grupi dece koja su u kasnom adolescentskom uzrastu, te već više na pragu odrasle populacije nego li što su u grupi dece. U pogledu otkrivanja znakova fibroziranja tkiva u reprezentativnoj studiji koja je predstavljena u zajedničkom vodiču koji su objavili ECCO i ESGAR za procenu hroničnih inflamatorni bolesti creva (91) u pogledu procene prisutnog fibroznog tkiva u crevima dobijeni su rezultati koji govore u prilog MR kao metode izbora: senzitivnost UZ bila je 79%, a specifičnost 92%, dok je za MR enzitivnost bila 89%, i speifičnost 94%. Naša je studija prikazala nešto bolje rezultate pri pregledu UZ, što se slaže i sa drugim studijama jer postoji širok dijapazon prikazanih vrednosti za senzitivnost i specifičnost ovih dveju metoda (15,66,76,91,94).

U pogledu **procene peristaltike** u literaturnim podacima se prednost daje UZ kao metodi izbora za adekvatnu procenu pokretljivosti zbog lakšeg praćenja čitavom dužinom creva i pored činjenice da prisustvo gasa u crevima može znatno da utiče na UZ prikaz peristaltike. Našim ispitivanjem nije dobijena statistički signifikantna vrednost, iako je zabeleženo da je UZ u prednosti zbog mogućnosti praćenja peristaltike u realnom vremenu, bez rekonstrukcije i sekvenciranja koje je potrebno prilikom prikazivanja na MR enterografiji. Sam dijapazon gradacije je veći na UZ dijagnostici, uz mogućnost finog nijansiranja, za razliku od magneta koji svojim načinom prikazivanja može samo u ograničenom obimu da prikaže da li je peristaltika očuvana. U većini pregledane literature takođe, nije pronađena statistička značajnost u pogledu oštećenja peristaltike poredeći UZ i magnetnu rezonancu (101 - 103). Ipak, studije se usmeravaju

i ka ispitivanju mogućnosti MR u adekvatnoj proceni crevne pokretljivosti. Jednu od takvih studija sprovedi su Froelih i saradnici (Froehlich et al. - 85) . Tom studijom je prikazano da MR uz adekvatnu pripremu pacijenta kao i ultrakratkim vremenskim razmacima u snimanju može da prikaže peristaltiku creva izbegavajući na taj način artefakte koji nastaju pri disanju pacijenta. Takođe, MR snimkom se mogu obuhvatiti brojni segmenti i na taj način prikazati pokretljivost gotovo čitavog intestinalnog sistema (85). Kada bi se koristili vrlo kratki vremenski intervali između snimaka, praktično bi se peristaltika mogla prikazati u realnom vremenu. Međutim, i dalje je u praksu neophodno procenu peristaltike nakon MR ponoviti sigurnijom metodom kao što je UZ.

Uvećanje mezenterijalnih limfnih čvorova i zahvaćenost mezenterijuma kao dodatni pokazatelji aktivnosti bolesti se bolje prikazuju tokom pregleda magnetnom rezonancom zbog toga što se pregledom mogu u jednom aktu obuhvatiti veće anatomske površine i rekonstruisati čitav mezenterijum, te se samim tim se može imati bolji uvid u sve anatomske strukture (89). Kao najbolji pokazatelji korelacije aktivnosti bolesti prema većini autora (Anupindi, Martinez, Miao, Panes), (39,66,89,91,92) su pored hiperemije zida, narušene arhitektonike, i uvećani mezenterijalni limfni nodusi. Bez posebnog osvrta na specifičnost i senzitivnost pojedinih metoda navedeno je da je MR, za sada, metoda koja na najbolji način i najpotpunije prikazuje kako uvećanje limfnih čvorova tako i mezenterijuma. Naši rezultati ne prikazuju signifikantnu razliku što se tiče zahvaćenosti mezenterijuma, iako bi se moglo očekivati da prednosti ima MR metoda. Ono što jeste sigurno je da je za prikazivanje i potvrđivanje zahvaćenosti mezenterijalnih limfnih čvorova MR superiornija metoda u odnosu na UZ, što se slaže sa drugim rezultatima slično koncipiranih studija (3,6,13,66,72,94,102,103).

U literaturi se kao česte komplikacije hroničnih inflamatornih bolesti creva navode **fistule i pojava intraabdominalnih apscesa** (3,91). Prema nekim navodima (3,91) kod 15,5% pacijenata sa Kronovom bolešću pronađene su fistule, flegmone i apscesi. Jasno je da će težina komplikacija najvećim delom zavisiti od uzrasta pacijenta tj. od dužine trajanja bolesti što znači da su ove komplikacije učestalije u odrasloj populaciji, mada se njihova pojava ne može isključiti ni u dečjem uzrastu. U našoj studiji je zabeležen samo jedan slučaj sa postojanjem apscesa, ali koji nije zahtevao hirurški tretman, već je konzervativno lečen. Ultrazvučno se jasno

prikazao apsces, dok se MR enterografijom jasno prostorno prikazao zahvaćeni segment i angažovanje okolnih crevnih vijuga. Kada je u pitanju procena prisustva fistula primenom UZ u studiji sprovedenoj od strane Anupindi i saradnika (Anupindi et al. - 39) senzitivnost UZ je varirala u rasponu između 83% do 91%. Procena prisustva apscesa je otežana iz nekoliko razloga: kao prvo zato što apsces može da imponuje kao crevna vijuga prilikom pregleda, a kao drugo navodi se smanjena pristupačnost UZ pregledu dubljim strukturama kao što je retroperitonealni prostor. Većina navoda iz dostupne literature prednost u proceni apscesa daju snimanju magnetnom rezonancom, koja pruža bolji uvid u anatomske strukture, okolno tkivo, apscese i fistule koje nastaju kao posledica bolesti (89). Do istog zaključka kao i po pitanju apscesa Anupindi i saradnici (Anupindi et al.-39) su došli u pogledu procene fistula UZ metodom, procenjujući senzitivnost UZ u širokom rasponu od 31% do 87%. Sa druge strane grupa autora – Panes i saradnici (Panes et al. – 91 i 92) nakon prikupljanja podataka i obrade istih iz više istraživanja dobili su u pogledu senzitivnosti MR vrednost od 76% i specifičnost od 96%, a u pogledu procene apscesa senzitivnost je bila 86%, a specifičnost 93%. Zbog malog broja pacijenata sa komplikacijama u vidu apscesa i fistula u našem istraživanju – samo jedan, nije rađena statistička obrada. Iz praktičnog uvida u obe slikovne metode i mi smo došli do istog zaključka kao i većina svetskih studija – da je MR metoda izbora za procenu apscesa i fistula koje nastaju kao komplikacija hroničnih inflamatornih bolesti creva.

Brojne su metode koje se mogu sa većom ili manjom preciznošću upotrebiti u dijagnostici hroničnih inflamatornih bolesti creva. Bitno je istaći da ne postoji samo jedna metoda koja bi bila „zlatni standard“, mada endoskopija sa biopsijom i patohistološkom analizom tkiva predstavlja za sada jedinu metodu koja daje definitivnu potvrdu postojanja hronične inflamatorne bolesti creva. U najnovijim svetskim vodičima za procenu hroničnih inflamatornih bolesti creva (91) navode se brojne metode, od kojih su neke sofisticiranije, dostupne samo većim medicinskim centrima. Već je istaknuto da je UZ metoda široko rasprostranjena i dostupna gotovo većini medicinskih centara, te shodno tome potpuno je opravdano usmeravanje istraživanja u pravcu verifikacije senzitivnosti i specifičnosti datih metoda za postavljanje dijagnoze hronične inflamatorne bolesti creva. Iako magnetna rezonanca nije dostupna većini centara ona je najbolja metoda kada se na tas vage postave korist, sa jedne strane, i štetnost određenih dijagnostički metoda sa druge strane.

Dostupna literatura koja se bavila ovom temom daje široki raspon specifičnosti i senzitivnosti prevashodno UZ dijagnostike – od 67-96% specifičnosti i 79-97% senzitivnosti (66,91) što se može pripisati pre svega činjenici da sam pregled u mnogome zavisi od obučenosti i sposobnosti opažanja radiologa. Činjenica da „ne postoje dva potpuno ista čoveka“ dovodi do mogućnosti pristrasnosti u interpretaciji određene slike i ako su sami aparati potpuno „objektivni“ u svom prikazivanju. Obradom podataka sakupljenih iz više svetskih istraživanja koje su načinili Panes i saradnici (Panes et al.- 92) procenjena je senzitivnost UZ od 85%, a specifičnost od 98%. Jedna od naših hipoteza da ultrazvučna dijagnostika ima specifičnost od 85% i senzitivnost 90% u dijagnostici upalnih bolesti creva u dečjem i adolescentnom uzrastu se uklapa u trend svetske literature, a potkrepljena je rezultatima koji su dobijeni statističkom obradom. (66)

U istoj studiji (92) senzitivnost MR u proceni hroničnih inflamatornih bolesti creva bila je 93%, a specifičnost 95%. Kada se načini poređenje rezultata dobijenih našim istraživanjem u pogledu senzitivnosti i specifičnosti dobijaju se neznatno veće vrednosti senzitivnosti MR od UZ 92,3% - 88,46% (po nekim literaturnim podacima oko 87% (66,73,83,89,99) dok je kod specifičnosti UZ manja razlika u odnosu na MRI – 88,9% u odnosu na 91,67%, što se uklapa u navode većine dostupne literature (66,89,99). Sa ovim je potvrđena i naša druga i treća hipoteza. Dakle, uz vrlo visoku specifičnost UZ dijagnostike moguće je načiniti odličnu selekciju pacijenata na osnovu ovog pregleda i sprečiti dalju nepotrebnu i dugotrajnu dijagnostiku u pravcu hroničnih inflamatornih bolesti creva.

Zapažena je veća senzitivnost MR kao dijagnostičke metode, što se uklapa u početnu pretpostavku, kao i u nalaze koji su dobijeni u većini svetskih istraživanja (66,89 - 92), s tim, da je zabeležen širok raspon specifičnosti i senzitivnosti što zavisi i od segmenta creva koji je zahvaćen jer je zabeleženo da je najveća senzitivnost i specifičnost UZ verifikovana prilikom procene zahvaćenosti terminalnog ileuma. Pri proceni stanja završnog kolona i rektuma veću senzitivnost i specifičnost ima MR kao dijagnostička metoda. U istraživanju koje su sproveli Potas i saradnici (Potthast et al. - 90) dobijena je senzitivnost UZ od 85% i specifičnost od 100% spram MR senzitivnosti od 100% i specifičnosti od 80% kada je u pitanju procena terminalnog ileuma. Isto istraživanje prikazuje senzitivnost od samo 50% za UZ i specifičnosti od 88% za

proksimalne delove creva spram 87,5% senzitivnosti i 100% specifičnosti MR kao dijagnostičke metode. Tako da se prema uopštenim kriterijumima procenjuje da je za UZ specifičnost 67-96% i senzitivnost 79-97% u odnosu na MR koji ima senzitivnost 87-100% i specifičnost 80-100% (66,89 - 94). Našim istraživanjem dobijena je senzitivnost ultrazvuka od 88,5% i specifičnost od 88,9%, dok je senzitivnost magnetne rezonance 92,3% i specifičnost od 91,67%. Magnetna rezonanca je pokazala sasvim diskretno bolje rezultate u ovim poljima poređenja. Iz prikazanih procenata se može primetiti da je UZ u našoj studiji pokazao izrazito dobre rezultate, uporedive i veoma bliske sa rezultatima MR dijagnostike. Najviše vrednosti UZ je pokazao u domenu negativne prediktivne vrednosti, tj. da je visoko osetljiv na odsustvo akutne faze bolesti.

Mnogo je faktora koji utiču na preciznost i upotrebljivost određene metode, između ostalog potrebno je voditi računa o sigurnosti metode, u tom pogledu i ultrazvuk i magnetna rezonanca su bezbedne metode. Potom je važno u kom stepenu je data metoda precizna za lokalizaciju patološkog procesa. Obe metode u izvesnom stepenu imaju ograničenja. Terminalni ileum u brojnim istraživanjima bolje prikazuje ultrazvuk, sa većom senzitivnošću i specifičnošću, dok magnetna rezonanca prednjači i prikazivanju patoloških procesa u nižim partijama intestinalnog sistema (1,39,46,66,73,89,90,92,102). Uzevši sve činjenice u obzir, dolazi se do zaključka da je magnetna rezonanca, ipak, u prednosti u odnosu na ultrazvuk po pitanju senzitivnosti, ali da je značaj ultrazvuka u svakodnevnoj praksi neosporan u svom doprinosu dijagnostici i praćenju obolelih od hroničnih inflamatornih bolesti creva. Kroz brojna istraživanja pronalazi se veća specifičnost ultrazvuka, dakle, ona može biti sigurna, dostupna i jeftina metoda za početno razvrstavanje pacijenata na uslovno rečeno „rekonvalescente“ i „bolesne“ (1,39,46,66,73,89,90,92,102). Pri tom u našem istraživanju nije pronađena signifikantna razlika u odnosu na pozitivne i negativne prediktivne vrednosti ove dve metode, što govori u prilog da su obe metode dovoljno pouzdane i komparabilne za postavljanje dijagnoze hroničnih inflamatornih bolesti creva kao i za njihovo dalje praćenje. Značaj poređenja ove dve metode je u tome da se UZ metoda može koristiti kao alternativa MR u praćenju dece obolele od hroničnih inflamatornih bolesti creva.

Iz naših rezultata se dobija da je zadebljanje crevnog zida preko 3 mm, hiperemija i zahvaćenost mezenterijuma u direktnoj korelaciji sa akutnom fazom oboljenja i što su ovi parametri veći ili izraženiji radi se o izraženijem napredovanju i akutizaciji hroničnog upalnog oboljenja creva.

Takođe iz naših rezultata se vidi da dužina izmenjneog segmenta u većem procentu ide sa povećanjem u akutnoj fazi, a i mezenterijalni limfni čvorovi prate akutizaciju svojim povećanjem.

Kada se uzmu u obzir svi parametri i činjenice, UZ se pokazao kao metoda koja je po svojim karakteristikama komparabilna sa MR, a zbog svoje visoke dostupnosti i brzine izvođenja pregleda je metoda izbora za često praćenje osoba obolelih od hroničnih inflamatornih bolesti creva.

7 ZAKLJUČCI

- Sociodemografska karakteristika kao što je pol ispitanika nema statističku značajnost za pojavu ili zastupljenost posmatranih karakteristika u ovom istraživanju.
- Uzrasna grupa koja je najvulnerabilnija je grupa adolescenata sa najvećom učestalošću javljanja hroničnih inflamatornih oboljenja creva.
- Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na uzrast dece kada su pregledana UZ i potom MR.
- U pogledu posmatranih karakteristika: oštećenja peristaltike, zahvaćenosti mezenterijuma i mezenterijalnih limfnih čvorova kao i zahvaćenosti segmenta creva nije pronađena statistička značajnost.
- Obe metode su komparabilne što se tiče prikazivanja hiperemije creva, ali je MR još uvek preciznija metoda pre svega za hiperemiju okolnih struktura..
- UZ bolje razgraničava decu sa akutnim oboljenjem koja imaju zadebljan crevni zid u odnosu na decu u fazi remisije bolesti.
- Osetljivost prilikom UZ pregleda je bila 88,46%, dok je pri MR pregledu iznosila 92,31%.
- Specifičnost UZ pregleda je bila 88,89% a prilikom MR pregleda 91,67%.
- Pozitivna prediktivna vrednost UZ pregleda je bila 85,19%, a MR pregleda 88,89%.

- Negativna prediktivna vrednost UZ pregleda je bila 91,43%, dok je za MR pregled 94,29%.
- Na osnovu dobijenih vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, pozitivnih i negativnih prediktivnih vrednosti dolazi se do zaključka da su obe dijagnostičke metode, i ultrazvuk i magnetna rezonanca komparabilne metode, pogodne za dijagnostiku i praćenje obolelih od hroničnih inflamatornih bolesti creva s tim da je magnetna rezonanca i dalje u manjem stepenu preciznija dijagnostička metoda u odnosu na ultrazvuk.

8 LITERATURA

1. Darge K, Anupindi S, Keener H, Rompel O. Ultrasound of the bowel in children: how we do it. *Pediatr Radiol* 2010; (40): 528–36.
2. Nylund K, Odegaard S, Hausken T, Folvik G, Lied GA, Viola I et al. Sonography of the small intestine. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (11): 1319–30.
3. R.M. Kliegman. *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed. 20. Elsevier International Edition, 2015, (336): 2669-2683.
4. Newbz EA, Croft NM, Green M, Hassan K, Heuschklel RB, Jenkins H, et al. Natural history of pediatric inflammatory bowel diseases over 5/year follow/up> a retrospective review of data from the register of pediatric inflammatory bowel disease. *J.Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008,46(5): 539-45.
5. Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel disease: coming of age. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(4): 332-6
6. Rolf Behrens, *Crohns Disease and Ulcerativ Colitis in Children and Adolescent*, et all, DR FALK PHARMA GmbH, 2012; (7): 4-30.
7. S. Guandani. A. Dhawan. D. Branski. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. A Comprehensive Guide to Practice.* Springer International Publishing AG. Switzerland, 2015, (28): 323-331; (30): 341-359.
8. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*, 1998; 16 (6): 351-5.
9. Orholm M, Minkholm P, Langholz E, Nielsen O.H, Sorensen T.I, Binder V, Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1991; 324 (2): 84-8.
10. Cuthbert A.P, Fisher S.A, Mirza M.M, King K, Hampe J, Croucher P.J.P, et al. The contribution of NOD2 gene mutation to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002; 122 (4): 867-74.
11. Cho J.H. Advances in genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Re*, 2004; 6 (6): 467-73.
12. Slike 1 i 2 preuzete sa sajta radiopaedia.org
13. Slike 3 i 4 (PH) preuzete sa sajta [https:// casemed2013.wikispaces.com](https://casemed2013.wikispaces.com)

14. I. Damjanov. S. Jukić. M. Nola. Patologija, prvo izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, 2009; (12): 421-424.
15. Jose F.A, Garnett E.A, Vittinghoff E, Ferry G.D, Winter H.S, Baldassano R.N, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15 (1):63-8.
16. Van Limbergen J, Russell R. K, Drummond H.E, Aldhous M. C, Round N. K, Nimmo E. R, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood – onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2008; 135 (4): 1114-22.
17. Boot A. M, Bouquet J, Krenning E. P, De Muinck Kreizer – Schrama S. M. Bone mineral density and nutrition status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut*, 1998; 42 (2): 188-94.
18. Booth I.W, Harries J.T. Inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 1984; 25 (2): 188-202.
19. Mackner L.M, Crandall W.V, Szigethy E.M. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12 (3): 239-44.
20. Mackner L. M, Crandall W. V. Longterm psychosocial outcomes reported by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100 (6): 1386-92.
21. LeBlanc L. A, Goldsmith T, Patel D. R. Behavioral aspects of chronic illness in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 2003; 50 (4): 859-78.
22. Allen D. B. Glucocorticoid – associated growth failure: mechanism and potential reversal. *The Endocrinologist*, 1998; 8 (1).
23. Brain C. E, Savage M. O. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1994; 155 (12): 1066-7.
24. Hyams J. S, Carey D. E. Corticosteroid and growth. *J Pediatr*, 1988; 113 (2): 249-54.
25. Wischanski M, Chait P, Wade J. A, Corey M, St Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology*, 1995; 22 (5): 1415-22.
26. Ben – Ami H, Ginesin Y, Behar D. M, Fisher D, Edoute Y, Lavy A. Diagnosis and treatment of urinary tract complications in Crohn’s disease: an experience over 15 years. *Can J Gastroenterol*, 2002; 16 (4): 225-9.

27. Lloyd – Still J. D, Tomasi L. Neurovascular and thromboembolic complications of inflammatory bowel disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989; 9 (4): 461-6.
28. Jenkins H.R. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*, 2001; 85 (5): 435-7.
29. Escher JC, Dias JA, Bochenek K, Buderus S, Bueno de Mesquita B, Bujanover Y, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents recommendations for diagnosis- The Porto criteria. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41 (1): 1-7
30. Chatu S, Pilcher J, Saxena SK, Fry DH, Pollok RC. Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: comparative study from the UK. *Clin Radiol* 2012; (67): 553–9.
31. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137 (1): 43–52.
32. Rodgers PM, Verma R. Transabdominal ultrasound for bowel evaluation. *Radiol Clin North Am* 2013; (51): 133–48.
33. Druhan SM, Nwomeh BC. Radiologic evaluation of pediatric IBD. In: Mamula P, Markowitz J, Baldassano R, editors. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2012. p. 189-202.
34. Alison M, Kheniche A, Azoulay R, Roche S, Sebag G, Belarbi N. Ultrasonography of Crohn disease in children. *Pediatr Radiol* 2007; (37): 1071–82.
35. Neve H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis*, 2004; (22): 67-72.
36. Spalinger J, Patriquin H, Miron M. C, Marx G, Herzog D, Dubois J, et al. Doppler US in patients with Crohn's disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology*, 2000; (217): 787-791.
37. Shah SA, Feller E, Harris A. Evaluation of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North America* 2012; 41(2):271-538.
38. Yekeler E, Danalioglu A, Movasseghi B, Yilmaz S, Karaca C, Kaymakoglu S et al. Crohn disease activity evaluated by Doppler ultrasonography of the superior mesenteric artery and the affected small-bowel segments. *J Ultrasound Med* 2005; 24 (1): 59–65

39. Anupindi SA, Halverson M, Khwaja A, Jecković M, Wang X, Bellah RD. Common and Uncommon Applications of Bowel Ultrasound With Pathologic Correlation in Children. *AJR* 2014; (202): 946–59.
40. Nylund K, Hausken T, Gilja O. H. Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound Q*, 2010; (26): 3-15.
41. Feuerbach S. MRI enterography: the future of small bowel diagnostics? *Dig Dis*, 2010; (28): 433-8.
42. Escher J.C, Dias J. A, Bochenek K, Buderus S, Bueno de Mesquita B, Bujanover Y, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendation for diagnosis – The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 41 (1):1-7.
43. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher J.C, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns & Colitis*, 2008; (2): 63-92.
44. Schwab D, Raither M, Hahn E. G. Enteral nutrition in acute Crohn’s disease. *Z Gastroenterol*, 1998; 36 (11): 983-95.
45. Heuschkel R. Enteral nutrition should be used to induce remission in childhood Crohn’s disease. *Dig Dis*, 2009; 27 (3): 297-305.
46. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia – Sanchez V, Gisbert J. P, Martinez de Gurenu B, et al. 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): 125-45.
47. Annovazzi A, Bagni B, Burrioni L, D’Alessandria C, Signore A. Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen. *Nucl Med Commun*, 2005; (26): 657-64.
48. Gotthardt M, Bleeker – Rovers C. P, Boerman O. C, Oyen W. J. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med*, 2010; (51): 1937-49.
49. Jobling J. C, Lindley K. J, Yousef Y, Gordon I, Milla P. J. Investigating inflammatory bowel diseases – white cell scanning, radiology, and colonoscopy. *Arch Dis Child*, 1996; (74): 22-6.

50. Stathaki M. I, Koukouraki S. I, Karkavitsas N. S, Koutroubakis I. E. Role of scintigraphy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2009; (15): 2693-700.
51. Jecković M, Anupindi SA, Balj Barbir S, Lovrenski J. Is ultrasound useful in detection and follow-up of gastric foreign bodies in children? *Clin Imaging* 2013; 37 (6): 1043-7.
52. Kim WY, Kim WS, Kim IO, Kwon TH, Chang W, Lee EK. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2005; (35):1056–61.
53. Federle MP, Jeffrey B, Anne VS. *Diagnostic imaging: abdomen*. 2nd ed. Philadelphia: Amirasy-Elsevier Saunders; 2005.
54. Bohnhorst B, Kuebler JF, Rau G, Gluer S, Ure B, Doerdelmann M. Portal venous gas detected by ultrasound differentiates surgical NEC from other acquired neonatal intestinal diseases. *Eur J Pediatr Surg* 2011; (21): 12–17.
55. Maconi G, Bianchi Porro G, editors. *Ultrasound of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. New York: Springer; 2014.
56. Targan SR, Shanahan F, Karp LC, editors. *Inflammatory Bowel Disease: Translating Basic Science into Clinical Practice*. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010.
57. Nchimi A, Khamis J, Paquot I, Bury F, Magotteaux P. Significance of bowel wall abnormalities at ultrasound in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; (46): 48–53.
58. Pesce Lamas Constantino C, Souza Rodrigues R, Araujo Oliveira Neto J, Marchiori E, Eiras Araujo AL, Perez Rde M et al. Computed tomography and magnetic resonance enterography findings in Crohn's disease: What does the clinician need to know from the radiologist? *Can Assoc Radiol J* 2014; 65 (1): 42-51.
59. Autorske slike 5 - 31.
60. Hara A. K, Swartz P. G. CT enterography of Crohn's disease. *Abdom Imaging*, 2009; (193): 113-21.
61. Dillman J. R, Adler J, Zimmermann E. M, Strouse P. J. CT enterography of pediatric Crohn disease. *Pediatr Radiol* 2010; (40): 94-105.
62. Coakle F. V, Gould R, Yeh B. M, Arenson R. L. CT radiation dose: can you do right now in your practice? *AJR Am J Roentgenol*, 2011; (196): 619-25.

63. Silva A. C, Lawder H. J, Hara A, Kujak J, Pavlicek W. Innovations in CT dose reduction strategy: application of the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol*, 2010; (194): 191-9.
64. Levi Z, Fraser E, Krongard R, Hazazi R, Benjaminov O, Meyerovitch J, et al. Factors associated with radiation exposure in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; (30): 1128-36.
65. Haber H.P, Busch A, Ziebach R, Dette S, Ruck P, Stern M. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med*, 2002; (21): 375-382.
66. Martinez M. J, Ripolles T, Paredes J. M, Blanc E, Marti-Bonmati L. *Abdom Imaging* 2009, (34): 141-148.
67. Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, Bretagnol F, Deschamps L, Attar A, et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (4): 984–93.
68. Herraiz Hidalgo L, Alvarez Moreno E, Carrascoso Arranz J, Cano Alonso R, Martínez de Vega Fernández V. Magnetic resonance enterography: Review of the technique for the study of Crohn's disease. *Radiologia* 2011; 53 (5): 421-33.
69. Ippolito D, Invernizzi F, Galimberti S, Panelli MR, Sironi S. MR enterography with polyethylene glycol as oral contrast medium in the follow-up of patients with Crohn disease: comparison with CT enterography. *Abdom Imaging* 2010; 35(5):563-70.
70. Piekkala M, Kalajoki-Helmiö T, Martelius L, Pakarinen M, Rintala R, Kolho KL. Magnetic resonance enterography guiding treatment in children with Crohn's jejunoileitis. *Acta Paediatr* 2012; 101 (6): 631–6.
71. Ziech ML, Bossuyt PM, Langhi A, Lauenstein TC, Taylor SA, Stoker J. Grading luminal Crohn's disease: which MRI features are considered as important? *Eur J Radiol* 2012; 81 (4): 467-72.
72. Amitai MM, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: A guide to common imaging manifestations for the IBD physician. *J Crohns Colitis* 2012; (7): 603–15.

73. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guereñu B et al. 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.
74. Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Werner S, Kröncke T, Guckelberger O et al. Magnetic resonance enteroclysis in patients with Crohn's disease: Fat saturated T2-weighted sequences for evaluation of inflammatory activity. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (3): 294–301.
75. Smolinski S, George M, Dredar A, Hayes C, Rakita D. Magnetic Resonance Enterography in Evaluation and Management of Children With Crohn's Disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35 (4): 331-48.
76. Garrosa A, Siproudhis L, Tchoundjeu B, Rohou T, Brochard C, Wallenhorst T et al. Magnetic resonance imaging and clinical assessments for perianal Crohn's disease: Gain and limits. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (12): 1072-6.
77. Rimola J, Ordas I. MR colonography in the bowel disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2014; 22 (1): 23-33.
78. Stoker J, editors. *MRI of the Gastrointestinal Tract.* New York: Springer; 2010.
79. Lazić J, Šobić V, Čikarić S, et al. *Radiologija – univerzitetski udžbenik. Medicinska knjiga,* 2007; (12): 356-7
80. Maccioni F, Viscido A, Broglia L, Marrollo M, Masciangelo R, Caprilli R, et al. Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging,* 2000; (25): 219-228.
81. Koh D. M, Miao Y, Chinn R. J. S, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *Am J Roentgenol,* 2001; (177): 1325-1336.
82. Sempere G. A, Martinez Sanjuan V, Medina Chulea et al. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Am J Roentgenol* 2005; (184): 1829-1835.
83. Brambs H. J, Rieber A. *Inflammatory bowel diseases radiological diagnostics.* Falk foundation e. V. 2008.
84. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Maconi G, Bianchi Porro G, Modern imaging of Crohn's disease using bowel ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2004; (10): 452-61.

85. Froehlich J. M, Patak M. A, Von Weymarn C, Juli C. F, Zollikofer C. L, Wentz K. Small bowel motility assessment with magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005; (21): 370-375.
86. Van Limbergen, J, Russell R. K, Drummond H. E, Aldhous M.C, Round N. K, Nimmo E. R. Et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; (135): 1114-22
87. Mamula P. Markovitz J. E, Baldassano R. N. *Pediatric Inflammatory bowel diseases*, 2nd edition. Springer Science + Business Media 2013; (19): 189-221.
88. Gourtsoyiannis N, Ros P. R. Radiologic – Pathologic Correlations. *European Radiology*, supplement 2 to Volume 11 2001, syllabus 2: 116-126.
89. Miao Y. M, Koh D. M, Amin Z, Healy J. C, Chinn R. J. S, Zeegen R, Westaby D. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. *Clinical Radiology* 2002; (57): 913-918.
90. Pottharst S, Rieber A, Von Tirpitz C, Wruk D, Adler G, Brambs H. J. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparisson. *Eur Radiol* 2002; (12): 1191-3.
91. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. Elsevier. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; (7): 556-585.
92. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia – Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for he diagnostics, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; (34): 125-45.
93. Maconi G, Radice E, Greco S, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; (20): 93-112.
94. Sauer C.G, Middleton J.P, McCracken C, Loewen J, Braithwaite K, Alazraki A, Diego R, Kugathasan S. Magnetic resonance enterography and magnetic resonance enterography remission predict outcome in pediatric Crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. March 2016. Vol 62, issue 3: p 378-383.
95. Valette P.J, Rioux M, Pilleul F, Saurin J.C, Fouque P, Henry L. Ultrasonography of chronic inflammatory bowel disease. *Eur Radiol*, 2001; (11): 1859-1866.

96. Valentin J, editor. Annals of the ICRP, publication 80, radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Oxford, UK: Elsevier Science; 1999, p.67.
97. Esteban J.M, Maldonado L, Sanchiz J, Minguez M, Benages A. Activity of Crohn disease assessed by color Doppler ultrasound analysis of the affected loops. Eur Radiol, 2000; (11): 1423-1428.
98. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Modern imaging of Crohn's disease using bowel ultrasound. Inflamm Bowel Dis, 2004; (10): 452-461.
99. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risk from diagnostic radiology. Br J Radiol 2008; (81): 362-78.
100. Sahni V. A, Ahmad R, Burling D. Which method is best for imaging of perianal fistula? Abdom Imaging; 2008; (33): 26-30.
101. Ruess L, Nussbaum A.R, Bulas D, Mohan P, Bader A, Latimer J. S, et al. Inflammatory bowel disease in children and young adults: correlation of sonographic and clinical parameters during treatment. AJR, 2000; (175): 79-84.
102. Miao Y.M, Koh D.M, Amin Z et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. Clin Radiol, 2002; (57): 913-918.
103. Haber H. P, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. Lancet, 2000; (355): 1239-1240.
104. Strobel D, Goertz R. S, Bernatik T. D. Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. World J Gastroenterol, 2011; (17): 3192-7.