

Povezanost COVID-19 pandemije i upalnih bolesti crijeva

Matijević, Matej

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:852126>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVA
DISLOCIRANI STUDIJ U KARLOVCU

Matej Matijević

POVEZANOST COVID-19 PANDEMIJE I UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Završni rad

Karlovac, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
UNDERGRADUATE STUDY OF NURSING
DISLOCATED STUDY IN KARLOVAC

Matej Matijević

THE CONNECTION OF COVID-19 PANDEMIC AND INFLAMMATORY
BOWEL DISEASES

Final thesis

Karlovac, 2024.

Mentor rada: Sanja Bedić, mag.med.techn.

Završni rad obranjen je dana 28.02.2024. na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Sanja Bedić, mag.med.techn.
2. Josipa Rožman, mag.med.techn.
3. Anita Barić Kljaić, mag.med.techn.

Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci
Studij	Prijediplomski stručni studij sestrinstva – dislocirani studij u Karlovcu
Vrsta studentskog rada	Rad sa istraživanjem
Ime i prezime studenta	Matej Matijević
JMBAG	0351012294

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Povezanost COVID-19 pandemije i upalnih bolesti crijeva
Ime i prezime mentora	Sanja Bedić
Datum predaje rada	20.02.2024.
Identifikacijski br. podneska	2298931334
Datum provjere rada	20.02.2024.
Ime datoteke	M.M._ZAVR_NI_RAD_finalno.docx
Veličina datoteke	1.09M
Broj znakova	84 635
Broj riječi	13 371
Broj stranica	58

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	8%
-----------------	----

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

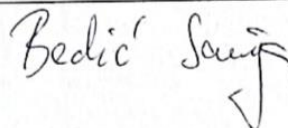
Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	20.02.2024.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	Da <input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	Provjera pokazuje 8% podudarnosti te rad zadovoljava uvjete izvornosti.

Datum

20.02.2024.

Potpis mentora

Sanja Bedić



ZAHVALA

Zahvaljujem se Sanji Bedić, mag.med.techn. na mentoriranju i pomoći prilikom izrade ovog završnog rada te na uloženom vremenu i trudu. Zahvaljujem se svojim kolegicama, medicinskim sestrama Odjela za gastroenterologiju Opće bolnice Karlovac, za sve savjete, pruženu potporu i strpljenje. Posebna zahvala mojim roditeljima i prijateljima.

Bez svih vas zajedno, ovo sve bi bilo neostvarivo. Hvala vam!

SAŽETAK

Pandemija koronavirusne bolesti 2019. je proglašena 11. ožujka 2020. godine. Ona je izazvala globalnu zdravstvenu krizu bez presedana. Istovremeno, osobe koje boluju od upalnih bolesti crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, suočavaju se s izazovima vlastitih kroničnih bolesti. Oni se već tretiraju i prate zbog svojih specifičnih zdravstvenih stanja, ali se pojavilo pitanje kako bi ta pandemija mogla utjecati na tijek njihovih upalnih bolesti crijeva, i na razvoj novih slučajeva bolesti. Glavni cilj ovog rada je ispitati razliku u broju osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva, točnije Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, prije i nakon proglašenja pandemije koronavirusne bolesti 2019.

Za potrebe ovog rada provelo se retrospektivno istraživanje unutar bolničkog informatičkog sustava (BIS-a) Opće bolnice Karlovac. Iz sustava su izvučeni podaci o broju pacijenata s dijagnozom upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) koji su bili liječeni u toj ustanovi. Istraživanje je uključivalo 368 pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva koji su liječili u periodu od ožujka 2017. godine do ožujka 2023. godine. Rezultati su dokazali da je od ukupnog broja osoba uključenih u istraživanje, 54% liječeno prije proglašenja pandemije COVID-19, čime nije dokazana direktna povezanost između pandemije COVID 19 i upalnih bolesti crijeva. Također, rezultati su prikazali da nema spolne dominacije među osobama s dijagnozom upalnih bolesti crijeva, da je većina osoba starija od 40 godina, te da velika većina, odnosno 79% stanuje u urbanoj sredini.

Ključne riječi: pandemija, COVID-19, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, upalne bolesti crijeva

SUMMARY

The 2019 coronavirus disease pandemic was declared on March 11, 2020. It has caused an unprecedented global health crisis. At the same time, people suffering from inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, face the challenges of their own chronic diseases. They are already being treated and monitored for their specific health conditions, but the question arose of how this pandemic could affect the course of their inflammatory bowel diseases, and the development of new cases of the disease. The main goal of this thesis is to examine the difference in the number of people diagnosed with inflammatory bowel diseases, specifically Crohn's disease and ulcerative colitis, before and after the declaration of the 2019 coronavirus pandemic.

For the purposes of this thesis, a retrospective study was conducted within the hospital information system (BIS) of the Karlovac General Hospital. Data on the number of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis) who were treated at that institution were extracted from the system. The research included 368 patients suffering from inflammatory bowel diseases who were treated between March 2017 and March 2023. The results proved that of the total number of people included in the research, 54% were treated before the declaration of the COVID-19 pandemic, which did not prove a direct connection between the COVID-19 pandemic and inflammatory bowel diseases. Also, the results showed that there is no gender predominance among people diagnosed with inflammatory bowel disease, that the majority of people are over 40 years old, and that the vast majority, or 79%, live in urban areas.

Key words: pandemic, COVID-19, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PANDEMIJA COVID-19	2
2.1. Definicija pandemije.....	2
2.2. SARS-CoV-2	2
2.2.1. Prijenos SARS-CoV-2.....	3
2.2.2. Patogeneza SARS-CoV-2	4
2.2.3. Klinička obilježja SARS-CoV-2	5
2.2.4. SARS-CoV-2 i autoimune bolesti	6
3. UPALNE BOLESTI CRIJEVA	7
3.1. Osnovne karakteristike upalnih bolesti crijeva.....	7
3.1.1. Ekstraintestinalne manifestacije	8
3.1.2. Demografske karakteristike osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva	9
3.2. Crohnova bolest.....	9
3.2.1. Epidemiologija Crohnove bolesti.....	10
3.2.2. Čimbenici rizika Crohnove bolesti.....	10
3.2.3. Znakovi i simptomi Crohnove bolesti	11
3.2.4. Dijagnoza Crohnove bolesti	11
3.2.5. Liječenje Crohnove bolesti.....	12
3.3. Ulcerozni kolitis	13
3.3.1. Epidemiologija ulceroznog kolitisa.....	13
3.3.2. Čimbenici rizika ulceroznog kolitisa.....	14
3.3.3. Znakovi i simptomi Ulceroznog kolitisa.....	14
3.3.4. Dijagnoza ulceroznog kolitisa.....	15
3.3.5. 16	
3.4. 17	
3.4.1. Preventivna skrb	17

3.4.2.	Prehrana.....	18
3.4.3.	Psihobihevioralna skrb	18
3.4.4.	Pomoć s lijekovima	18
3.4.5.	Pružanje podrške osobama s invaliditetom	19
3.4.6.	Komunikacija	19
4.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	20
4.1.	Hipoteze istraživanja:	20
5.	ISPITANICI I METODE.....	21
5.1.	Ispitanici	21
5.2.	Postupak i instrumentarij	21
5.3.	Statistička obrada podataka	21
5.4.	Etički aspekti istraživanja.....	22
6.	REZULTATI.....	23
7.	RASPRAVA	29
8.	ZAKLJUČAK	31
9.	LITERATURA	32
10.	PRILOZI.....	50

1. UVOD

Pandemiju koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19), uzrokovanu teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirus 2 (SARS-CoV-2), proglasila je je 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization* - WHO) (1). Ona je izazvala globalnu zdravstvenu krizu bez presedana. Ova pandemija nije samo duboko utjecala na način života i svakodnevne aktivnosti ljudi diljem svijeta, već je i postavila izazove pred medicinsku zajednicu na globalnoj razini. Tijekom tog vremena, mnoge su zemlje pretrpjele ogroman pritisak na svoje zdravstvene sustave, a znanstvena zajednica se brzo mobilizirala kako bi razumjela karakteristike i posljedice ove bolesti.

U isto vrijeme, osobe oboljele od upalnih bolesti crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, suočavaju se s izazovima vlastitih kroničnih bolesti koje utječu na gastrointestinalni trakt (2). Spomenuti pacijenti se već tretiraju i prate zbog svojih specifičnih zdravstvenih stanja, ali se pojavilo pitanje kako bi virus SARS-CoV-2 mogao utjecati na tijek njihovih upalnih bolesti crijeva i na razvoj novih slučajeva bolesti.

Zabilježena je pozitivna povezanost COVID-19 s nastankom novih slučajeva raznih bolesti kao što su astma, kardiovaskularne, metaboličke, hepatalne i autoimune bolesti (3,4) (5–7). Čini se da SARS-CoV-2 pokreće autoimune reakcije putem unakrsne reaktivnosti koje mogu dovesti do razvoja autoimunih bolesti (8). Sve veći broj literature izvještava o različitim slučajevima bolesti, uključujući alopeciju areatu, vitiligo i sistemski eritematozni lupus nakon infekcije SARS-CoV-2, ali se malo studija bavi upalnim bolestima crijeva (9,10).

2. PANDEMIJA COVID-19

Pandemija je imala značajan utjecaj na društvo, gospodarstvo i svakodnevni život ljudi diljem svijeta. Ekonomski učinci pandemije su očiti: zatvaranje škola, zatvaranje i gubitak radnih mjesta i općenito povećana socioekonomska nesigurnost. Zdravstveni sustavi širom svijeta suočili su se s ogromnim pritiskom, a bolnice su se borile s preopterećenjem pacijentima i nedostatkom medicinskog osoblja i opreme. Poduzete su hitne mjere kako bi se suzbilo širenje virusa. Implementirane su različite javnozdravstvene mjere, uključujući ograničenja putovanja, karantene, zatvaranja škola i radnih mjesta, fizičko distanciranje i nošenje maski.

COVID-19 je treća visokopatogena ljudska koronavirusna bolest do danas. Iako manje smrtonosna od teškog akutnog respiratornog sindroma (engl. *severe acute respiratory syndrome* – SARS) i bliskoistočnog respiratornog sindroma (engl. *middle east respiratory syndrome* – MERS), brzo širenje ove vrlo zarazne bolesti predstavljalo je najveću prijetnju globalnom zdravlju u ovom stoljeću. Vrlo je vjerojatno da će ovaj virus pronaći mjesto među ljudima i dugo koegzistirati u populaciji (11). Unatoč poplavi istraživanja SARS-CoV-2 koja se objavljuju svaki tjedan, trenutačno znanje o ovom koronavirusu samo je vrh ledenog brijega. Još uvijek postoji mnogo nepoznanica o dugoročnim učincima virusa i njegovim varijantama, što zahtijeva daljnja istraživanja i suradnju.

2.1. Definicija pandemije

Međunarodno tijelo pod pokroviteljstvom WHO-a, zaduženo za pripremu međunarodnog sporazuma o prevenciji pandemije, pripravnosti i odgovora na pandemiju, definiralo je pandemiju kao globalno širenje patogena ili varijante koja inficira ljudsku populaciju s ograničenim ili nikakvim imunitetom putem trajne i visoke prenosivosti s osobe na osobu, opterećujući zdravstvene sustave teškim morbiditetom i visokom smrtnošću te uzrokujući društvene i ekonomske poremećaje, a sve to zahtijeva učinkovitu nacionalnu i globalnu suradnju i koordinaciju za kontrolu (1).

2.2. SARS-CoV-2

Koronavirusi, koji pripadaju obitelji Coronaviridae, uzrokuju respiratorne infekcije kod sisavaca, poput šišmiša, miševa, štakora, pasa, mačaka, konja, deva, te kod ptičjih vrsta (12,13). U ljudi, infekcije koronavirusom mogu biti asimptomatske ili praćene vrućicom, kašljem, nedostatkom daha i gastrointestinalnom iritacijom (14,15). U određenim slučajevima, osobito

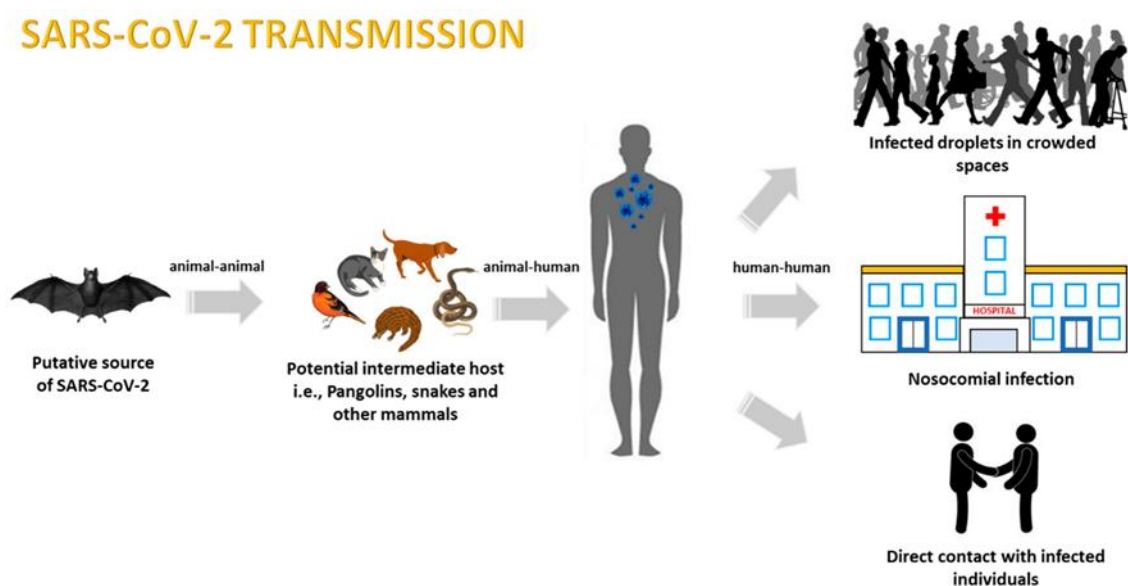
kod starijih osoba i osoba s oslabljenim imunitetom, infekcija koronavirusom može dovesti do teške upale pluća i posljedično smrti bolesnika (16).

Do danas su prijavljena tri velika izbijanja koronavirusa, a posljednja epidemija bila je širenje SARS-CoV-2, za kojeg se zna da uzrokuje bolest COVID-19 (17,18). Dana 30. siječnja 2020. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je globalno izvanredno stanje zbog izbijanja novog koronavirusa u Wuhanu, gradu koji se nalazi u kineskoj provinciji Hubei (19). Virus se brzo proširio na druge dijelove Kine, a zatim i izvan nje, putujući svijetom potpomognut globalnom povezanošću i brzim prijevoznim sredstvima. Poznato je da se glavni oblik prijenosa s čovjeka na čovjeka događa kroz respiratorne kapljice koje izbacuje zaražena osoba; stoga kašljanje i kihanje prenosi virus zrakom, izlažući nezaražene osobe riziku od zaraze bolešću (19–21). Dana 11. ožujka 2020., Svjetska zdravstvena organizacija je službeno proglasila COVID-19 pandemijom (1).

2.2.1. Prijenos SARS-CoV-2

Utvrđeno je da SARS-CoV-2 potječe od šišmiša, ali se mogao prenijeti na ljude i preko drugih posrednih životinja koje potencijalno potječu s lokalne tržnice u gradu Wuhanu, u kineskoj provinciji Hubei (22).

Glavni oblik prijenosa s čovjeka na čovjeka, kao što je spomenuto, događa se kapljičnim putem (21,23). Osim toga, dokazano je da se prijenos SARS-CoV-2 može dogoditi i kao rezultat kontakta s kontaminiranim neživim predmetima (24).



Slika 1. Prikaz prijenosa SARS-CoV-2

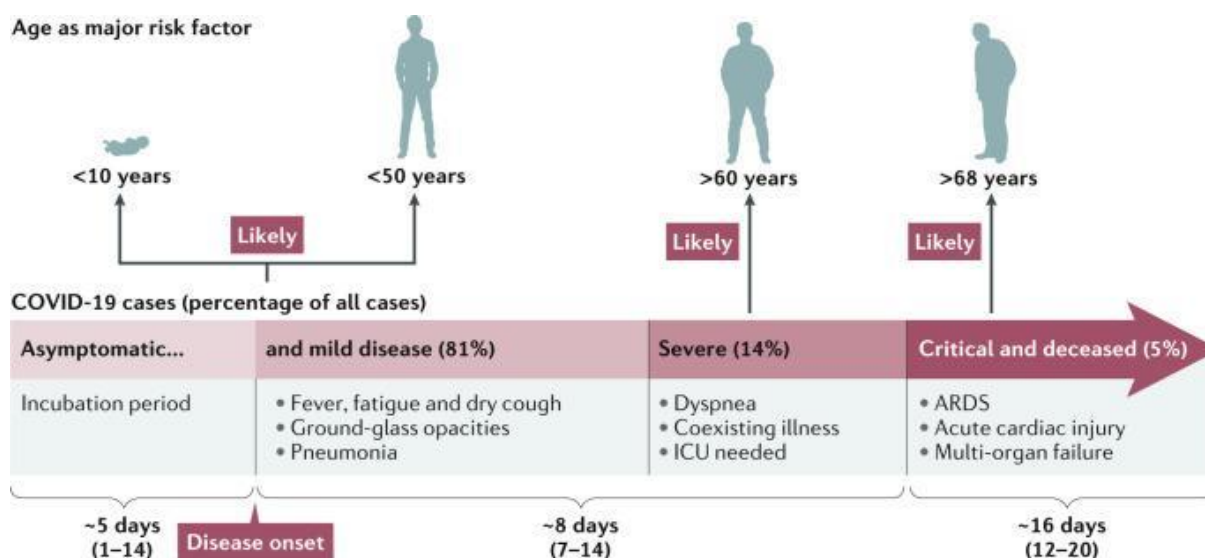
Izvor: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/2/202>

Također, bolnice su postale jedan od izvora sekundarne transmisije SARS-CoV-2 jer u njima boravi veliki broj zaraženih osoba (25). U jednoj studiji su prikupljeni uzorci s raznih površina na odjelu na kojem su se liječili pacijenti pozitivni na SARS-CoV-2 radi dokaza virusne RNA, i otkriveno je da su uobičajeni predmeti, poput toaleta, kao i uzorci zraka, bili pozitivni na SARS-CoV-2 (26). Među raznim uzorcima uzetim u ovoj studiji, najveće koncentracije virusa u zraku dobivene su u prostorijama u kojima su boravili pacijenti koji su primali kisik kroz nosnu kanilu (26).

Također, SARS-CoV-2 je otkriven u uzorcima fekalija inficiranih pacijenata, što ukazuje na sposobnost SARS-CoV-2 da proliferira unutar probavnog sustava (29). Analizom podataka hongkonških pacijenata utvrđeno je da je 17,6% pacijenata oboljelih od COVID-19 imalo gastrointestinalne simptome (30). Osim toga, 48,1% uzoraka stolice pacijenata bilo je pozitivno na RNK virusa čak i kada su respiratorni uzorci bili negativni (30).

2.2.2. Patogeneza SARS-CoV-2

Patogeneza SARS-CoV-2 infekcije kod ljudi započinje u gornjim dišnim putevima. Nakon vezanja na epitelne stanice u dišnom sustavu, SARS-CoV-2 počinje se replicirati i migrirati do donjih dišnih puteva, te ulazi u alveolarne epitelne stanice u plućima. Brza replikacija SARS-CoV-2 u plućima može izazvati snažan imunološki odgovor. Sindrom citokinske oluje uzrokuje sindrom akutnog respiratornog distresa i respiratorno zatajenje, te se smatra glavnim uzrokom smrti pacijenata oboljelih od COVID-19 (27). Bolesnici stariji od 60 godina i bolesnici s ozbiljnim već postojećim bolestima imaju veći rizik od razvoja sindroma akutnog respiratornog distresa i smrti (28,29).



Slika 2. Dob kao glavni faktor rizika

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537588/>

2.2.3. Klinička obilježja SARS-CoV-2

Svi dijelovi stanovništva su jednako osjetljivi na infekciju SARS-CoV-2, bez obzira na dob, ali se kliničke manifestacije razlikuju s dobi. Općenito, muškarci stariji od 60 godina s komorbiditetima imaju veću vjerojatnost razvijanja teške respiratorne bolesti koja zahtijeva hospitalizaciju, dok većina mladih ljudi i djece ima samo blage simptome bolesti ili su asimptomatski (30,31).

Najčešći simptomi su vrućica, umor i suhi kašalj (15,31,32). Manje uobičajeni simptomi uključuju glavobolju, grlobolju, bolove u prsima, hemoptizu, mučninu, povraćanje i proljev (15,31,32). Većina osoba razvija simptome bolesti nakon razdoblja inkubacije od 1 do 14 dana, najčešće oko 5 dana, a dispneja i pneumonija razvile su se unutar srednjeg vremena od 8 dana od početka bolesti (30).

U izvješću o 72 314 slučajeva u Kini, 81% slučajeva je klasificirano kao blagi, 14% kao teški (slučajevi koji su zahtijevali ventilaciju u jedinici intenzivne njege), a 5% je bilo kritično (pacijenti koji su imali respiratorno zatajenje, septički šok i/ili disfunkciju ili zatajenje više organskih sustava) (30). U ovoj kohorti pacijenata, oko 2,3% umrlo je unutar srednjeg vremena od 16 dana od početka bolesti (30). Međutim, većina pacijenata se oporavila dovoljno da budu otpušteni iz bolnice za 2 tjedna (30).

2.2.4. SARS-CoV-2 i autoimune bolesti

Povijesno gledano, virusne infekcije su imale složen odnos s nizom autoimunih bolesti kao što su sistemski eritematozni lupus (SLE), reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom i multipla skleroza (33,34). Neke virusne infekcije djeluju kao potencijalni okidači autoimunih bolesti. Primjeri virusa koji igraju ulogu u pokretanju autoimune bolesti uključuju virus hepatitisa C, virus hepatitisa B, herpes viruse i druge (35). Mehanizmi na kojima se temelji povezanost između virusa i autoimunosti i dalje nisu dovoljno poznati. Tradicionalno, unakrsno reaktivno prepoznavanje T-stanica, poznato kao molekularna mimikrija, kao i aktivacija T-stanica promatrača, bili su prevladavajući mehanizmi pomoću kojih infekcija može dovesti do autoimunog odgovora posredovanog T-stanicama. Međutim, druge hipoteze, uključujući varku imunološkog sustava izazvanu virusom, također zahtijevaju raspravu o njihovom potencijalu za pokretanje autoimunosti (36,37).

Sve je više dokaza da je infekcija SARS-CoV-2 povezana s razvojem autoimunih bolesti. Nekoliko je studija izvijestilo o prisutnosti autoantitijela u bolesnika s COVID-19 u različitim učestalostima: antinuklearna antitijela (ANA) u 35,6%, reumatoidni faktor u 19% i lupus antikoagulant u 11% (38).

Klinički spektar autoimunih manifestacija u bolesnika s COVID-19 kreće se od specifičnih za organ (npr. kožni vaskulitis) do sistemskih autoimunih i upalnih stanja (npr. SLE) (39).

3. UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease* - IBD) su skupina kroničnih, progresivnih, autoimunih bolesti probavnog sustava koje nemaju lijeka (40,41). Dvije najčešće vrste IBD-a su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, iako postoje i druge, manje uobičajene forme. Upalne bolesti crijeva su povezane sa značajnim morbiditetom, invaliditetom i rizikom od komplikacija (42).

3.1. Osnovne karakteristike upalnih bolesti crijeva

Iako se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, upalne bolesti crijeva se najčešće javljaju među adolescentima i mladim odraslim osobama. Crohnova bolest i ulcerozni kolitis imaju sličnu dob početka s vršnom incidencijom u drugom do četvrtom desetljeću života, te su obje bolesti bez značajne spolne prevalencije (43).

U razvijenim zemljama, incidencija IBD-a, iako stabilna na otprilike 1%, veća je od smrtnosti, što dovodi do povećanja prevalencije IBD-a (41). U zemljama u razvoju, incidencija i prevalencija IBD-a također su u porastu, posebno u posljednjih nekoliko desetljeća.

Simptomi povezani s IBD-om mogu biti blagi do teški i mogu se pojačavati i slabiti, ali temeljna sustavna upala može dovesti do progresivnog, kumulativnog i često nepovratnog oštećenja crijeva i rizika od komplikacija ako se ne liječi na odgovarajući način (44). Komplikacije povezane s upalom kod Crohnove bolesti uključuju strikture, opstrukcije, fistule i apscese, a one povezane s ulceroznim kolitisom uključuju gubitak funkcije debelog crijeva i anorektalne funkcije, te kolorektalni karcinom (41,42)(45,46). Ostale komplikacije uključuju anemiju, malnutriciju, gubitak gustoće kostiju i još mnoge druge, koje zajedno uzrokuju gubitak kvalitete života.

Podudarnost između crijevne upale i simptoma može biti ograničena, osobito kod Crohnove bolesti (47,48). Istraživanje u populacijskoj kohorti je pokazalo da više od 20% bolesnika s Crohnovom bolesti ima strikturu i penetrirajuću bolest u vrijeme dijagnoze, što sugerira da klinički nijema upala može prethoditi formalnoj dijagnozi (49).

Kašnjenje dijagnoze češće je kod Crohnove bolesti nego kod ulceroznog kolitisa (50). Kašnjenje postavljanja dijagnoze je povezano s komplikacijama kao što su strikture i unutarnje fistule (51). Postoji značajan porast gastrointestinalnih simptoma prije postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti i 10,4% bolesnika ima simptome 5 godina prije postavljanja dijagnoze ulceroznog kolitisa (52). Osim toga, kod pacijenata kod kojih je dijagnosticiran sindrom iritabilnog crijeva (IBS) ili

depresija, postoji manja vjerojatnost da će dobiti pravovremenu uputnicu za pregled specijaliste (52). U jednoj danskoj studiji pronađeno je značajno povećanje troškova povezanih sa zdravstvenim uslugama, lijekovima na recept, uslugama kućne njege, i gubitka produktivnosti rada unutar 10 godina prije postavljanja dijagnoze IBD-a (53).

Podaci dosljedno pokazuju da se dugotrajne komplikacije IBD-a ublažavaju ranim liječenjem i remisijom. Pacijenti s ranom Crohnovom bolesti koji su postigli duboku remisiju, u usporedbi s onima koji nisu, imaju značajno manji rizik od novih fistula, apscesa, hospitalizacija ili operacija (54). Podaci o utjecaju rane terapije kod ulceroznog kolitisa su ograničeniji, ali budući da je to također progresivna bolest s rizikom od karcinoma debelog crijeva, kirurškog zahvata i gubitka funkcije debelog crijeva, razumno je rano liječiti kako bi se ublažili ti rizici.

Aktivnost bolesti može varirati od blage do teške i, kao što je spomenuto, simptomi mogu biti blagi do nikakvi. To može učiniti dijagnozu IBD-a izazovnom. Koristan dodatak dijagnozi temeljenoj na simptomima je fekalni kalprotektin (FC), marker upale u stolici. Dijagnoza bolesti se postavlja na temelju kliničkih simptoma, endoskopskih pregleda, biopsija, biomarkera i slikovnih pretraga.

3.1.1. Ekstraintestinalne manifestacije

Ekstraintestinalne manifestacije su česte kod IBD-a, procjenjuje se da pogađaju 30%–40% pacijenata (55,56). Mogu zahvatiti gotovo svaki organski sustav, ali simptomi koji uključuju oči, kožu, jetru i zglobove smatraju se primarnim manifestacijama. Prisutnost jedne izvanintestinalne manifestacije povećava rizik od razvoja druge. Simptomi su često paralelni s aktivnošću bolesti i mnogi od njih, poput perifernog artritisa, nodoznog eritema i episkleritisa, reagiraju na liječenje. U kohortnoj švicarskoj studiji, ekstraintestinalni simptomi su bili prisutni kod jedne četvrtine bolesnika prije postavljanja dijagnoze IBD-a (57). Važno je napomenuti da su ekstraintestinalne manifestacije češće kod bolesnika (58).

Artritis je najčešći, te zahvaća do 25% bolesnika. Dvije najčešće kožne lezije povezane s upalnim bolestima crijeva su erythema nodosum i pyoderma gangrenosum. U većini slučajeva erythema nodosum odražava aktivnost osnovne bolesti, dok je pyoderma gangrenosum neovisna o aktivnosti osnovne bolesti (59).

Primarni sklerozirajući kolangitis također je povezan s IBD-om. Češće se pojavljuje kod ulceroznog kolitisa, ali se može pojaviti i kod Crohnove bolesti. Primarni sklerozirajući

kolangitis može biti progresivna bolest s komplikacijama koje uključuju cirozu jetre, portalnu hipertenziju i kolangiokarcinom.

3.1.2. Demografske karakteristike osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva

Brojne studije sugeriraju da je mlađa dob pri postavljanju dijagnoze povezana s nepovoljnim ishodima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa (60). Kod Crohnove bolesti, postavljanje dijagnoze u mlađoj životnoj dobi (do 40 godina) povezano je s povećanim rizikom onesposobljavajuće bolesti 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, uključujući veće stope kirurških zahvata, hospitalizacija, ovisnosti o steroidima i recidiva bolesti (61,62). Kod ulceroznog kolitisa, mlađa dob pri postavljanju dijagnoze povezana je s češćim recidivima, kolektomijom i kolorektalnim karcinomom (63). IBD kod starijih osoba (dijagnosticiran u dobi od 60-65 godina) ima proturječne dokaze o prognozi, sa studijama koje izvješćuju o manjem broju hospitalizacija i rjeđoj potrebi za imunosupresijom (64). Iako se IBD kod starijih osoba rjeđe pojavljuje s komplikacijama, postoje slične ili veće stope kirurških zahvata u usporedbi s ostalom populacijom (65).

Postoje značajne razlike u fenotipu IBD-a i ishodima na temelju rase i etničke pripadnosti, vjerojatno zbog mnoštva čimbenika, kako društvenih tako i bioloških. Komplikirani tijek bolesti i invaliditet povezan s IBD-om češći su u manjinama i skupinama s nižim socioekonomskim statusom (66). U studiji na 770 pacijenata s IBD-om, južnoazijski imigranti koji žive u Ujedinjenom Kraljevstvu imali su veću vjerojatnost ekstenzivnog ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u usporedbi s domaćim stanovništvom, što bi moglo biti povezano i s ograničenim pristupom skrbi (67,68). Svjesnost veće ranjivosti i nepovoljnih ishoda povezanih s IBD-om u tim ranjivim skupinama trebala bi potaknuti pažljivo praćenje tih istih skupina kako bi se ograničili štetni ishodi.

3.2. Crohnova bolest

Crohnovu bolest (engl. *Crohn's disease* - CD) prvi su opisali dr. Burrill B. Crohn i suradnici 1932. godine. Crohnova bolest je kronična bolest s godišnjom incidencijom u rasponu od 3 do 20 slučajeva na 100 000 (69). Medijan početka bolesti je u dobi od 30 godina i ima 2 vrhunca, prvi između 20 i 30 godina, a zatim manji vrhunac oko 50 godina. Crohnova bolest je karakterizirana diskontinuiranim lezijama koje zahvaćaju bilo koji dio gastrointestinalnog trakta od usta do anusa. Upala je klasično transmuralna, što znači da zahvaća sve slojeve

stijenke gastrointestinalnog trakta (70). Simptomi koji se pojavljuju su različiti, ali mogu uključivati proljev, bol u trbuhu, gubitak tjelesne težine, mučninu, povraćanje, a ponekad i vrućicu ili zimicu. Prirodni tijek bolesti čine razdoblja remisije i egzacerbacije. Postoji više različitih oblika bolesti uključujući upalni, strikturni i penetrirajući oblik. Bolesnici mogu imati jedan ili više ovih oblika bolesti, a često napreduju od upalne do strikturne ili penetrirajuće. Nažalost, ne postoji lijek za CD i većina pacijenata zahtijeva najmanje jednu kiruršku resekciju (70). Cilj je postići kliničku i endoskopsku remisiju bez steroida s nadom da će se spriječiti komplikacije i operacije.

3.2.1. Epidemiologija Crohnove bolesti

Kao što je spomenuto, prevalencija CD-a ima učestalost od 3 do 20 slučajeva na 100 000 (69). Crohnova bolest je češća u industrijaliziranom svijetu, osobito u Sjevernoj Americi i Zapadnoj Europi, iako učestalost raste u Aziji i Južnoj Americi (71).

3.2.2. Čimbenici rizika Crohnove bolesti

Čini se da je Crohnova bolest potaknuta promjenama u crijevnom mikrobiomu ili poremećajem crijevnog sluznice (71). Bolesnici s IBD-om često imaju disbiozu koja rezultira smanjenjem raznolikosti crijevnog mikrobioma (72). Točan mehanizam kojim promjene u crijevnom mikrobiomu stvaraju predispoziciju za CD još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.

Gastrointestinalne infekcije, nesteroidni protuupalni lijekovi i antibiotici uključeni su u razvoj IBD-a (73,74). Međutim, nijedna od ovih povezanosti nije potkrijepljena velikim epidemiološkim studijama. U jednoj studiji, pacijenti s crijevnim infekcijama uzrokovanim salmonelom ili kampilobakterom imali su povećani rizik od razvoja IBD-a unutar prve godine bolesti (75). Također, stalna upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova, osobito kod žena, može povećati rizik od IBD-a (73). Kod žena, hormonska nadomjesna terapija i oralni kontraceptivi, također mogu povećati rizik od IBD-a (76,77). Konzumiranje duhanskih proizvoda udvostručuje rizik od razvoja CD-a (78). Taj je rizik povećan i kod sadašnjih i kod bivših pušača (78).

Uloga prehrane u razvoju CD-a ostaje nejasna. Neka su istraživanja pokazala da prehrana bogata šećerom, omega-6 masnim kiselinama, višestruko nezasićenim masnim kiselinama, ukupnim masnoćama, uljem i mesom povećava rizik od CD-a, dok prehrana bogata vlaknima i

voćem smanjuje rizik od CD-a (79,80). Međutim, potrebne su dodatne studije kako bi se razjasnila uloga prehrane u riziku od razvoja CD-a.

Iako obiteljska anamneza ukazuje na povećani rizik, samo 10% do 25% bolesnika s IBD-om ima srodnika u prvom koljenu s tom bolešću. U studijama s blizancima, stope podudarnosti za CD u jednojajčanih blizanaca kreću se od 20% do 50% u usporedbi s 10% u dvojajčanih blizanaca (81,82). Iako se genetski čimbenici rizika još uvijek razjašnjavaju, postoji više od 200 gena koji su povezani s razvojem IBD-a.

3.2.3. Znakovi i simptomi Crohnove bolesti

Simptomi koji se javljaju prilično su različiti. Neki pacijenti mogu imati simptome godinama prije postavljanja dijagnoze CD-a (83). Bolesnici često imaju bolove u truhu i proljev, iako mogu razviti više sustavnih simptoma uključujući gubitak tjelesne težine i umor. Bolesnici sa strikturnim oblikom bolesti često razvijaju crijevne opstrukcije (najčešće tankog crijeva). Bolesnici s penetrantnim oblikom bolesti mogu razviti fistule ili apscese. Kada je prisutan apsces, osim bolova u truhu, pacijenti mogu imati sistemske simptome kao što su vrućica i zimica, te također mogu imati znakove akutnog peritonitisa. Penetrirajući oblik bolesti također može rezultirati simptomima povezanim sa mjestom fistule: proljev u slučajevima enteroenteralne fistule, infekcija urinarnog trakta u slučajevima enterovezikularnih ili enteroureteralnih fistula, izlučivanje stolice iz vagine u slučajevima enterovaginalne fistule ili drenaža iz kože kod enterokutane fistule. U slučajevima teškog CD-a može biti prisutna krvava stolica, ali klasično je to češće vezano uz ulcerozni kolitis (43).

Brojna druga stanja povezana su s CD-om uključujući osteoporozu, psorijazu, depresiju, nedostatak B12, duboku vensku trombozu, kronični bronhitis i poremećeni rast kod djece (84).

3.2.4. Dijagnoza Crohnove bolesti

Dijagnoza CD-a može biti prilično teška s obzirom na to da prisutni simptomi mogu biti podmukli i nespecifični (70). Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma te endoskopskih i radioloških nalaza (43,70). U slučajevima CD-a debelog crijeva ili ileuma, endoskopski nalazi klasično su karakterizirani diskontinuiranim lezijama, s različitim stupnjevima upale (uključujući eritem, erozije i čireve) usporedno s područjima sluznice koja izgleda normalno. Tijekom endoskopije mogu se vidjeti suženja lumena, a rjeđe fistule. Patohistološki klasičan

nalaz CD-a je nekazeozni granulom. Međutim, pojavljuje se u manje od 25% slučajeva i nije jedinstven za CD (85,86).

U određenim slučajevima, kao što je izolirana bolest jejunuma, zahvaćeno područje neće biti podložno jednostavnoj endoskopskoj procjeni. U tim se slučajevima može izvesti kapsulna endoskopija za procjenu sluznice tankog crijeva (59). Iako je kapsulna endoskopija vrlo osjetljiv test za pronalaženje abnormalne sluznice, ima nisku specifičnost za dijagnosticiranje CD-a i postoji rizik od zadržavanja ili impakcije u slučajevima strikturalnog CD-a (87,88). Rizik od zadržavanja kapsule u slučajevima sumnje na CD prilično je nizak i iznosi 1,6%, no taj se rizik povećava na 13% u slučajevima poznatog CD-a (88).

Slikovne pretrage se također mogu koristiti za dijagnosticiranje CD-a. Kompjutorizirana tomografska enterografija (CTE) i magnetska rezonantna enterografija (MRE) omogućuju vizualizaciju stijenke crijeva, sluznice i ekstraluminalnih komplikacija. CTE i MRE zamijenili su pretrage s barijem u tankom crijevu kao standardni kriterij za dijagnozu i procjenu CD-a (89). U usporedbi s CTE-om, MRE je skuplji, ali što je još važnije, izbjegava izlaganje zračenju i ne koristi jodirani kontrast.

Iako su brojne studije procijenjivale upotrebu seroloških markera u dijagnosticiranju CD-a, nijedan marker ili panel markera nije dovoljno osjetljiv ili specifičan da postavi ili isključi dijagnozu CD-a (90).

3.2.5. Liječenje Crohnove bolesti

Liječenje CD-a ovisi o težini bolesti, lokaciji bolesti i obliku bolesti (tj. upalni, strikturni ili penetrirajući oblik). Cilj medicinske terapije je održavanje što duže remisije bez potrebe za operacijom, ali nakon komplikacija striktura i/ili fistula, operacija može biti neizbježna. Nažalost, budući da operacija nije lijekovita za CD, mnogi će pacijenti trebati višestruke operacije tijekom života.

Postoji niz različitih lijekova koji se koriste za liječenje CD-a. Mesalamin je procijenjen u brojnim studijama, ali se nije pokazalo da učinkovito izaziva ili održava remisiju kod CD-a. Antibiotici se također koriste kod CD-a, ali su dokazi koji podupiru njihovu upotrebu također ograničeni (91). Glavna uloga antibiotika je liječenje gnojnih ili perianalnih komplikacija CD-a. Imunosupresivi azatioprin (AZA)/mekaptopurin (MP) i metotreksat (MTX) već se godinama koriste za liječenje CD-a, ali se zbog sporog početka djelovanja obično koriste za održavanje remisije. U novije vrijeme, ti se lijekovi koriste u kombinaciji s inhibitorima faktora tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor* – TNF). Glavno uporište terapije za CD su anti-TNF

lijekovi, odnosno monoklonska protutijela usmjerena protiv određenih integrina ($\alpha 4$ ili $\alpha 4\beta 7$) ili interleukina (IL-12/IL-23). Prvi antiintegrin odobren za CD bio je natalizumab, ali on je povezan s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML), fatalnom infekcijom mozga (92,93). Vedolizumab je crijevno selektivni antiintegrin koji nije povezan s PML-om i koristi se uglavnom za održavanje remisije kod umjerene do teške CD sa skromnom učinkovitošću u indukciji remisije (94). Nasuprot tome, najnoviji odobreni lijek, ustekinumab, inhibitor IL-12/IL-23, pokazao se vrlo učinkovitim kako u induciranju, tako i održavanju remisije kod umjerene do teške CD (95).

U konačnici, kao što je već spomenuto, cilj medicinske terapije je izazvati i održati kliničku remisiju bez steroida, spriječiti komplikacije i kirurški zahvat te poboljšati kvalitetu života pacijenta (96).

3.3. Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis (engl. *ulcerative colitis* – UC) je kronična upalna bolest koja zahvaća debelo crijevo, a najčešće pogađa odrasle osobe u dobi od 30 do 40 godina (97,98). Bolest je okarakterizirana relapsnom upalom sluznice, koja počinje u rektumu i proteže se do proksimalnih segmenata debelog crijeva. Cilj terapije je izazivanje i održavanje kliničke i endoskopske remisije (98,99). Aminosalicilati su glavni izbor liječenja za blagi do umjereni ulcerozni kolitis (98). Lokalni i sistemski steroidi mogu se koristiti za liječenje pogoršanja ulceroznog kolitisa, dok se imunosupresivi i biološki lijekovi koriste kod umjerene do teške bolesti (98). Kolektomija je potrebna kod 15% pacijenata s UC-om (98). Godišnji izravni i neizravni troškovi povezani s UC-om se procjenjuju na čak 12,5-29,1 milijardi eura u Europi i 8,1-14,9 milijardi dolara u SAD-u (100).

3.3.1. Epidemiologija ulceroznog kolitisa

Kod ulceroznog kolitisa ne postoji spolna dominacija (101,102). Incidencija i prevalencija ulceroznog kolitisa s vremenom se povećava u cijelom svijetu (69). Najviši stupanj incidencije ulceroznog kolitisa je u sjevernoj Europi (24,3 na 100 000), Kanadi (19,2 na 100 000) i Australiji (17,4 na 100 000) (69,102). Čini se da unutar Europe postoje razlike u incidenciji UC-a, pri čemu zemlje koje se nalaze u zapadnoj i sjevernoj Europi imaju veći stupanj incidencije od zemalja u istočnoj Europi (103).

3.3.2. Čimbenici rizika ulceroznog kolitisa

Postotak pacijenata s UC-om koji imaju obiteljsku anamnezu IBD-a iznosi 8-14% (104,105). Židovsko stanovništvo ima više stope ulceroznog kolitisa od drugih nacionalnosti (106). Genetski čimbenici rizika su uglavnom nejasni, ali studije ljudskog genoma su identificirale 200 lokusa rizika za IBD do danas (107,108).

Rastuća učestalost UC-a u svijetu ukazuje na važnost okolišnih čimbenika u njegovom razvoju. Čini se da apendektomija ima zaštitni učinak protiv razvoja UC-a, osobito kada se radi u mladih pacijenata (109). Lijekovi, poput oralnih kontraceptiva, hormonske nadomjesne terapije i nesteroidnih protuupalnih lijekova, povezani su s povećanim rizikom od UC-a, dok izloženost antibioticima nije dokazana kao faktor rizika (76,77,98). Dojenje smanjuje rizik od UC-a, dok gradski život povećava rizik (110,111). Određeni čimbenici rizika UC-a koji su značajni u razvijenim zemljama možda neće imati isti učinak u azijskim ili bliskoistočnim zemljama u razvoju.

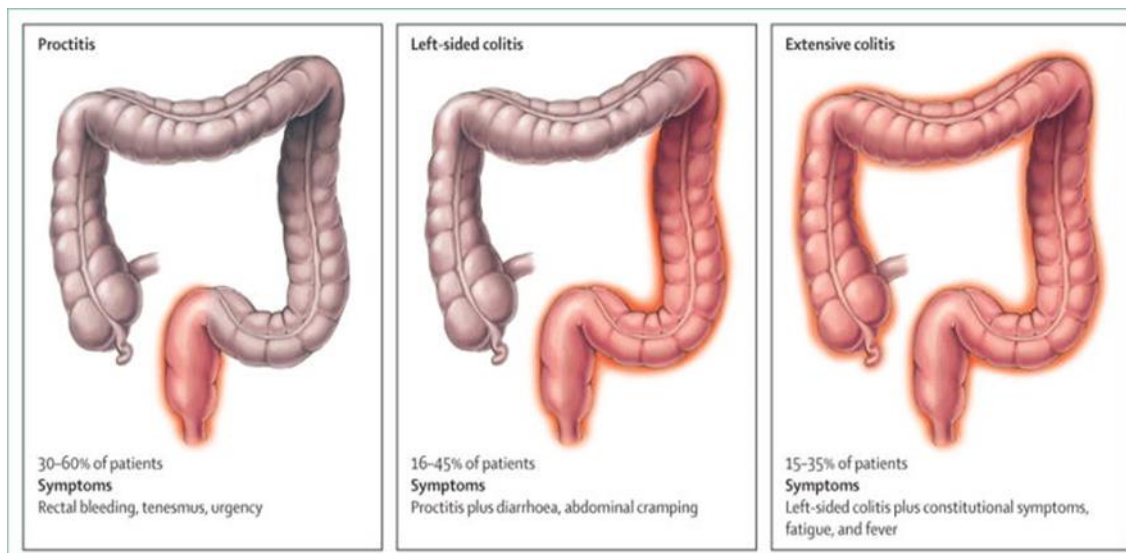
3.3.3. Znakovi i simptomi Ulceroznog kolitisa

UC se najčešće manifestira krvlju u stolici i proljevom. Simptomi mogu uključivati povećanu učestalost pražnjenja crijeva, urgenciju, inkontinenciju, noćne defekacije, umor i nelagodu u trbuhu (grčeve), iako je bol u trbuhu obično manja (98). Vrućica i gubitak tjelesne težine također mogu biti prisutni kod teške bolesti (98).

UC se klasificira prema opsegu zahvaćenosti debelog crijeva. Tri oblika zahvaćenosti debelog crijeva su: proktitis, lijevostrani kolitis i pankolitis, odnosno ekstenzivni kolitis. Prezentacija simptoma može varirati, ovisno o proširenosti bolesti. Bolesnici s proktitisom mogu pretežno imati rektalno krvarenje, urgenciju i tenezme, dok bolesnici s pankolitisom mogu imati izraženiji krvavi proljev, bolove u trbuhu i vrućicu. Pacijenti s UC-om mogu imati analne fisure ili kožne mrlje zbog iritacije od proljeva, ali prisutnost analnih ili perianalnih fistula je karakterističnija kod Crohnove bolesti.

Clostridium difficile je važan precipitant pogoršanja i povezan je s povećanim rizikom od operacije i smrtnosti (112,113).

Ekstraintestinalne manifestacije se pojavljuju kod oko trećine bolesnika s UC-om, a četvrtina ima ekstraintestinalne manifestacije prije postavljanja dijagnoze (57,114). Periferni artritis je najčešća ekstraintestinalna manifestacija. Primarni sklerozirajući kolangitis i pyoderma gangrenosum češći su kod UC-a nego kod Crohnove bolesti (57,114).



Slika 3. Klasifikacija ulceroznog kolitisa

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487890/>

3.3.4. Dijagnoza ulceroznog kolitisa

Dijagnoza UC-a temelji se na kliničkoj slici, endoskopskim nalazima, histologiji i nepostojanju alternativnih dijagnoza (115). Svi pacijenti s mogućim UC-om trebaju napraviti mikrobiološku analizu stolice zbog već spomenutih mogućih komplikacija vezanih uz infekciju *Clostridium difficile*.

U laboratorijskim nalazima bolesnici mogu imati anemiju, nedostatak željeza, leukocitozu ili trombocitozu. Hipoalbuminemija se može primijetiti u teškoj bolesti, u kojoj je prediktor kolektomije i slabog odgovora na biološke lijekove (116,117). Marker upale, kao što su C-reaktivni protein, mogu biti povišeni kod teškog UC-a ili normalni kod blage do umjerene bolesti. Fekalni kalprotektin može biti od pomoći u isključivanju upalne bolesti crijeva, budući da pacijenti s niskom razinom fekalnog kalprotektina imaju manje od 1% šanse da boluju od upalne bolesti crijeva (118). Međutim, fekalni kalprotektin ne razlikuje različite crijevne upale pa se ne može koristiti kao konačan dijagnostički alat za UC.

Endoskopija s biopsijama jedini je način postavljanja sigurne dijagnoze ulceroznog kolitisa. Klasični endoskopski nalazi kod UC-a uključuju eritem, gubitak normalnog vaskularnog uzorka, erozije, krvarenje i ulceracije (119). Bolest općenito počinje u rektumu, protežući se proksimalno u kontinuiranom, cirkumferentnom uzorku. Upala sluznice često ima jasnu granicu između upaljene i normalne zdrave sluznice, iako se histološka upala može naći i u normalnoj sluznici (119). Sugestivni patohistološki nalazi uključuju iskrivljenje arhitekture

kripte, skraćivanje kripte, povećanje limfocita i plazma stanica u lamini propriji, smanjenje mucina i metaplaziju Panethovih stanica (120).

Slikovne pretrage imaju ograničenu primjenu u postavljanju dijagnoze. Kod pacijenata s teškim akutnim ulceroznim kolitisom, procjena toksičnog megakolona (definiranog kao dilatacija središnjeg poprečnog kolona veća od 5,5 cm) se izvodi s običnim uspravnim rendgenom abdomena (121). CT i MRI mogu pokazati zadebljani, ahaustralni kolon, ali nisu dovoljno specifični da posluže kao dijagnostički alati (121).

3.3.5. Liječenje ulceroznog kolitisa

Primarni cilj liječenja je postizanje i održavanje remisije s dugoročnim ciljevima prevencije invaliditeta, kolektomije i kolorektalnog karcinoma. Ciljevi remisije su povlačenje kliničkih simptoma, definiranih kao prestanak hematohezije i stabilizacija pražnjena crijeva, te endoskopsko cijeljenje (122).

Odabir lijekova ovisi o težini i proširenosti bolesti. Preporuča se pristup koji se temelji na ozbiljnosti UC-a uz pažljivo praćenje upale crijeva.

Prva linija terapije kod blage do umjerene bolesti je mesalamin koji se može davati u obliku čepića, klistira ili peroralno. Bolesnike s proktitisom se u početku liječi čepićima mesalamina jer oni izravno djeluju na mjesto upale (122). Kod lijevostranog kolitisa, mesalamin se primjenjuje kao klistir umjesto čepića, kako bi se dosegla slezenska fleksura. Za bolesnike s opsežnom bolešću, preporučuje se korištenje oralnog mesalamina u kombinaciji s lokalnim mesalaminom kako bi se izazvala remisija (122). Oralne doze mesalamina od 2 g ili više na dan učinkovitije su od nižih doza kod izazivanja i održavanja remisije (123). Doziranje mesalamina jednom dnevno ima sličnu učinkovitost kao podijeljene doze, a može povećati adherenciju (122). Odgovor na terapiju se obično vidi unutar 14 dana, ali ponekad za ovaj odgovor može biti potrebno i do 8 tjedana (122).

Bolesnici koji ne reagiraju ili ne postignu remisiju uz mesalamin, liječe se kortikosteroidima. Rektalni kortikosteroidi mogu se davati u obliku pjene koje bolesnici s aktivnim distalnim ulceroznim kolitisom često bolje podnose od klistira (122). Oralni kortikosteroidi s minimalnom sistemskom aktivnošću kao što je budesonid učinkoviti su u induciranju remisije (124). Sistemski glukokortikoidi su također učinkoviti u induciranju remisije (125). Tipična početna doza je 40-60 mg prednizona dnevno ili ekvivalentnog oralnog steroida. Odgovor bi trebao biti vidljiv unutar 2 tjedna, a zatim se doza može smanjivati. Ne postoji definiran raspored smanjivanja doze, ali uobičajeni pristup je smanjenje doze za 5-10

mg tjedno dok se ne postigne 20 mg, zatim smanjenje za 2,5-5 mg tjedno do završetka (126). Kortikosteroidi se ne bi trebali koristiti za održavanje remisije zbog nedostatka dugoročne učinkovitosti i rizika od nuspojava (122).

Bolesnike s umjerenim do teškim kolitisom treba liječiti tiopurinima ili biološkim lijekovima, ili oboje. Anti-TNF lijekovi, kao što su infliksimab, adalimumab i golimumab, učinkoviti su u izazivanju i održavanju remisije kod umjerene do teške bolesti (127).

Bolesnici s akutnim teškim UC-om, definiranim kao šest ili više krvavih pražnjenja crijeva dnevno i najmanje jedno od sljedećeg: puls veći od 90 otkucaja u minuti, tjelesna temperatura veća 37,8°C, hemoglobin manji od 10,5 g/dL, trebaju biti primljeni u centar za tercijarnu skrb (128). Akutni teški ulcerozni kolitis povezan je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom od približno 1% (129). Bolesnici se inicijalno liječe intravenskim kortikosteroidima na koje će približno 65% odgovoriti (130). Za pacijente koji ne reagiraju na intravenske kortikosteroide unutar 3 do 5 dana, može se pokušati ciklosporinom ili infliksimabom. Oba lijeka jednako su učinkovita u akutnom teškom UC-u (131). Ako nema odgovora na niti jedan od ovih lijekova, izvodi se kolektomija.

3.4. Pristup skrbi za osobe oboljele od upalnih bolesti crijeva

IBD može imati značajan utjecaj na kvalitetu života pacijenata, s obzirom na kronični tijek bolesti, fluktuacije u simptomima i potrebu za dugoročnim liječenjem. Ishodi IBD-a se poboljšavaju kada postoji cjelovit pristup skrbi za bolesnika, ispreplićući preventivnu skrb, prehranu, psihobihevioralnu skrb i socioekonomsku skrb, kao i poticanje otvorene komunikacije s pacijentom i obitelji (132). Stoga je važno da pacijenti dobiju podršku multidisciplinarnog tima zdravstvenih stručnjaka, uključujući gastroenterologe, kirurge, nutricioniste i psihologe, kako bi se upravljalo bolešću na najbolji mogući način. Postoji potencijal, s porašću telemedicine i alata za daljinsku komunikaciju, da se prošire sveobuhvatne usluge za pacijente s IBD-om na lokacije koje su prije imale problema s pristupom adekvatnoj skrbi (133).

3.4.1. Preventivna skrb

Postoje dobro prihvaćene smjernice za preventivnu skrb kod IBD-a, ali se također pokazalo da se preventivna skrb često zanemaruje (134–136). Važno je da se medicinska sestra ili medicinski tehničar uključi u preventivnu skrb za pacijente s IBD-om, bilo da se radi o

informiranju primarnog liječnika, informiranju pacijenta, poticanju pacijenta da potraži preventivne usluge, ili nudi te iste usluge u svom djelokrugu rada. U ranoj fazi bolesti treba istaknuti preventivnu skrb, posebice cijepljenje, kao strategiju koja je važna za smanjenje rizika od egzacerbacije bolesti i komplikacija povezanih s liječenjem.

3.4.2. Prehrana

Poznato je da pacijenti oboljeli od IBD-a često pate od raznih vrsta malnutricije. Zbog toga je vrlo važno ponuditi usluge i pomoći bolesnicima, kako bi se riješili prehrambeni nedostaci, pružila podrška za enteralnu prehranu (ako je potrebna) i istražile sve specifične zabrinutosti pacijenata u vezi s prehranom. Postoji rastući interes pacijenata za korištenje specijaliziranih dijeta (npr. specifične dijetete s ugljikohidratima i protuupalne dijetete) kao dodatak medicinskoj terapiji (137). Korisno je biti otvoren za raspravu i uputiti pacijenta dobro informiranom nutricionistu kako bi se dobile točne informacije i podrška.

3.4.3. Psihobihevioralna skrb

Poznato je da postoji povećanje anksioznosti i depresije u bolesnika s IBD-om, a bolesnici s psihološkim komorbiditetima imaju veću vjerojatnost da će biti hospitalizirani (138). Kada je za pacijente s IBD-om u zapadnoeuropskim zemljama uveden model biopsihosocijalne integrirane skrbi, koji uključuje kognitivnu bihevioralnu terapiju, došlo je do poboljšanja u aktivnosti bolesti (produženje remisije) i kvalitete života, sa značajnim smanjenjem upotrebe opioda i smanjenjem troškova bolničke skrbi. U Hrvatskoj je takav model skrbi u samim začecima, i nije široko dostupan bolesnicima oboljelim od IBD-a.

3.4.4. Pomoć s lijekovima

Lijekove za IBD potrebno je uzimati dugoročno i zahtijevaju visoku razinu pridržavanja kako bi bili učinkoviti. Presudno je razumijevanje pacijenta i prihvaćanje terapije. Klinički farmaceut, ako je dostupan, može olakšati raspravu s pacijentima o ovim lijekovima kako bi se pospješilo razumijevanje i adherencija (139). Pacijenti s IBD-om također obično slijede komplementarne tretmane i, baš kao i s prehranom, važno je sudjelovati s pacijentom u otvorenoj raspravi o tim tretmanima kako bi se potaknuo terapijski odnos i pozitivan stav prema liječenju.

3.4.5. Pružanje podrške osobama s invaliditetom

IBD uzima danak na poslu i u školi. Izostajanje s posla i nastave česti su kod pacijenata s aktivnim IBD-om (140,141). U pedijatriji se treba raspravljati o potrebi prilagodbe u školi i prema potrebi dati plan. Za odrasle, interdisciplinarni tim bi trebao osmisliti plan s pacijentom kako najbolje odgovoriti na njegove brige i potrebe za podrškom na temelju njihove specifične situacije i preferencija.

3.4.6. Komunikacija

Naposljetku, otvorena komunikacija između pacijenta i pružatelja usluga ključna je za uspjeh (142,143). Učinkovito zajedničko donošenje odluka važno je u poticanju zadovoljstva odlukama o liječenju, smanjenju sukoba pri donošenju odluka i žaljenja, te poboljšanju pridržavanja terapijskih mjera.

4. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživačkog rada je ispitati razliku u broju osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) prije i nakon proglašenja pandemije COVID-19.

Specifični ciljevi:

C1: Ispitati demografske karakteristike ispitanika, odnosno spol, dob i mjesto stanovanja.

4.1. Hipoteze istraživanja:

H1: Broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva je veći nakon proglašenja pandemije COVID-19

H2: Broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva je neovisan o spolu.

H3: Broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva je veći kod osoba mlađih od 40 godina.

H4: Broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva je veći u urbanim sredinama

5. ISPITANICI I METODE

5.1. *Ispitanici*

Za potrebe ovog rada provedeno je retrospektivno istraživanje unutar bolničkog informatičkog sustava (BIS-a) Opće bolnice Karlovac. Iz sustava su izvučeni podaci o broju pacijenata s dijagnozom upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) koji su bili liječeni u toj ustanovi. Također su izdvojeni podaci o dobi, spolu i mjestu stanovanja ispitanika. Prikupljeni podaci ne uključuju osobne podatke bolesnika kao što su ime i prezime, osobni identifikacijski broj (OIB), adresa stanovanja i sl.

U svrhu rada koristili su se podaci u vremenskom periodu od ožujka 2017. godine do ožujka 2023. godine. Istraživanje je provedeno u veljači 2024. godine. Kriterij uključenja je dijagnoza Crohnove bolesti (dg. po MKB-10 je K50) i dijagnoza ulceroznog kolitisa (dg. po MKB-10 je K51). Metoda uzorkovanja je prigodni uzorak.

5.2. *Postupak i instrumentarij*

Podaci su prikupljeni iz baze podataka Opće bolnice Karlovac, prikupljanje podataka je vršio autor rada uz pomoć mentora i suradnika koji su stručni i educirani za vođenje baza podataka o pacijentima. Podaci koji su prikupljeni iz baze podataka su broj osoba s dijagnozom Crohnove bolesti (dg. po MKB-10 je K50), broj osoba s dijagnozom ulceroznog kolitisa (dg. po MKB-10 je K51), te njihov spol, dob i mjesto stanovanja. Vremenski period od 3 godine, od ožujka 2017. godine do veljače 2020. godine, sadržava podatke o pacijentima prije proglašenja pandemije COVID-19, a vremenski period od 3 godine, od ožujka 2020. godine do ožujka 2023. godine, sadržava podatke za vrijeme pandemije. Podaci su prikupljeni tijekom 5 radnih dana. Prilikom prikupljanja podataka nije došlo do mogućih predviđenih ograničavajućih čimbenika za provođenje istraživanja, a oni su uključivali greške u bolničkom informatičkom sustavu.

5.3. *Statistička obrada podataka*

Pri obradi podataka koristila se metoda deskriptivne statistike. Za dobivanje rezultata glavnog cilja istraživanja koristio se t-test za nezavisne uzorke, kako bi se utvrdilo postojanje razlike u broju pacijenata s dijagnozom Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa prije pandemije COVID-19 i tijekom pandemije COVID-19. Zavisna varijabla definirana je kao pacijenti s

dijagnozom Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, a nezavisna varijabla vremensko razdoblje umjetno dihotomirano u dvije kategorije: prije pandemije COVID-19 i tijekom pandemije COVID-19. Numerički podaci o dobi i spolu prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom.

Statistička obrada je učinjena u programskom sustavu MedCalc (inačica 14.12.0, MedCalc Software bvba), uz odabranu razinu značajnosti od $\alpha=0.05$.

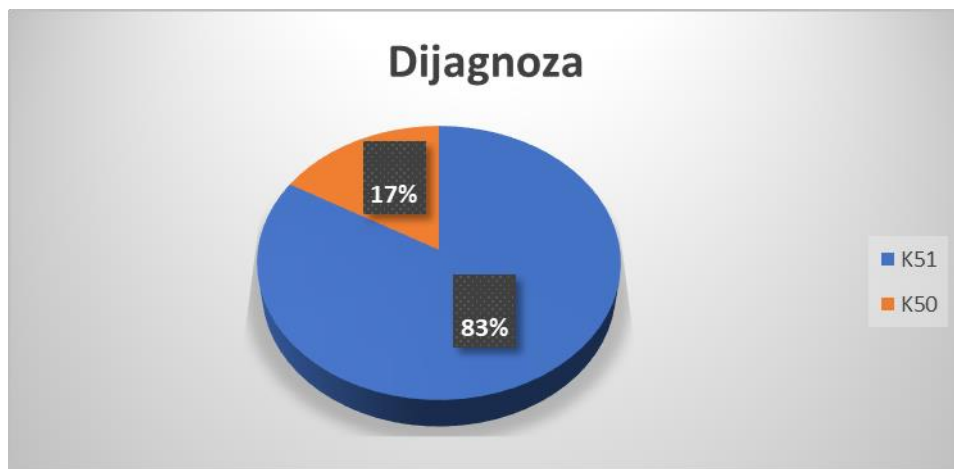
5.4. Etički aspekti istraživanja

Za istraživanje je dobivena suglasnost voditelja Odjela za gastroenterologiju i odobrenje Etičkog povjerenstva Opće bolnice Karlovac. Prikupljanje podataka se provodilo u skladu s važećim propisima za istraživanja, poštujući temeljne etičke i bioetičke principe, te načela dobre kliničke prakse. Svi podaci korišteni za izradu ovog završnog rada su korišteni isključivo za tu svrhu, te neće biti korišteni niti evidentirani igdje drugdje. Istraživanje je u potpunosti anonimno i u skladu s propisima o zaštiti podataka, Zakonom o zdravstvenoj zaštiti RH (NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14) i Zakonom o zaštiti prava pacijenata RH (NN 169/04, 37/08). Voditelj istraživanja se obvezuje da će identitet ispitanika uvijek ostati anoniman.

6. REZULTATI

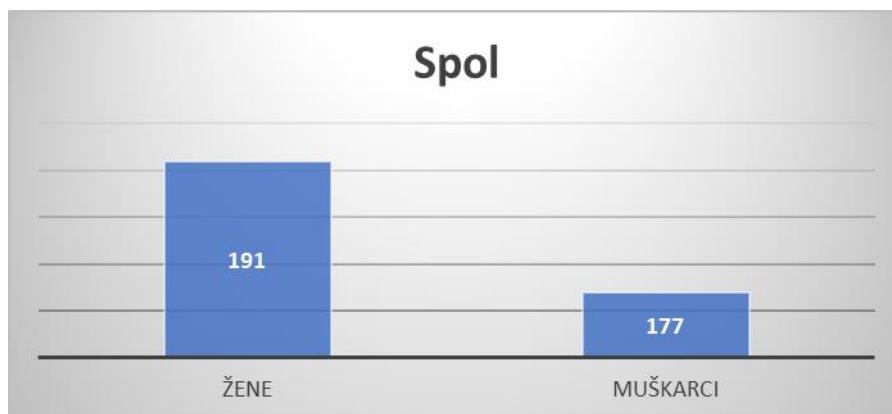
U istraživanje je uključeno 368 pacijenata koji su bili liječeni u Općoj bolnici Karlovac. Pacijenti su liječeni ambulantno, kroz dnevnu bolnicu za internu medicinu i hospitalno (stacionarno). Sukladno tome, podaci su prikupljeni iz ta tri radilišta, odnosno iz gastroenterološke ambulante, Dnevne bolnice za internu medicinu, i stacionarnog Odjela za gastroenterologiju.

Od uključenih 368 pacijenata, njih 61 ima dijagnosticiranu Crohnovu bolest (dg. po MKB-u K50) dok 307 pacijenata ima dijagnosticiran ulcerozni kolitis (dg. po MKB-u K51).



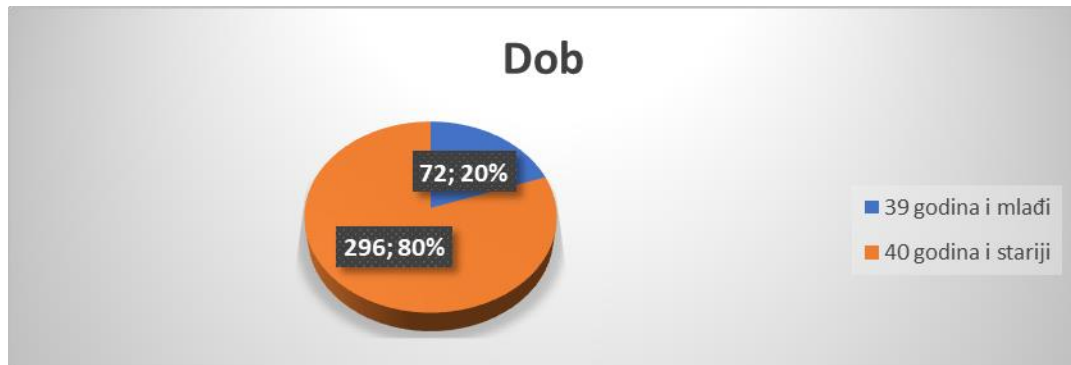
Dijagram 1. Pacijenti podijeljeni po dijagnozi ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.

Od demografskih podataka, iz bolničkog informatičkog sustava uzeti su sljedeći podaci: spol, dob i mjesto stanovanja. Iz grafičkog prikaza ispod teksta vidljivo je da je u istraživanju sudjelovalo 191 žena i 177 muškaraca.



Dijagram 2. Pacijenti podijeljeni po spolu.

Prema dobnoj strukturi, ispitanici su svrstani u dvije kategorije, oni do 40 godina i oni s 40 godina i stariji, što je prikazano i na grafičkom prikazu ispod teksta. Najmlađi pacijent uključen u istraživanje ima 18 godina dok najstariji ima 88 godina.



Dijagram 3. Pacijenti podijeljeni po dobi.

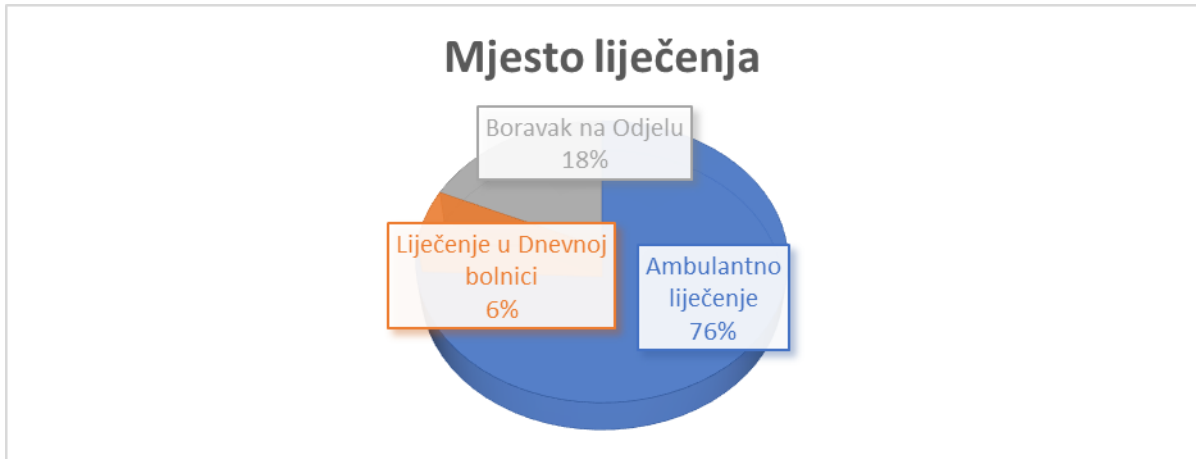
Prema mjestu stanovanja pacijenti su podijeljeni na one koji žive u urbanoj sredini i one koji žive u ruralnoj sredini. Na grafikonu ispod je prikazano da u urbanoj sredini živi 292 pacijenta, dok u ruralnoj sredini živi 76 pacijenata uključenih u istraživanje.



Dijagram 4. Pacijenti podijeljeni po mjestu stanovanja.

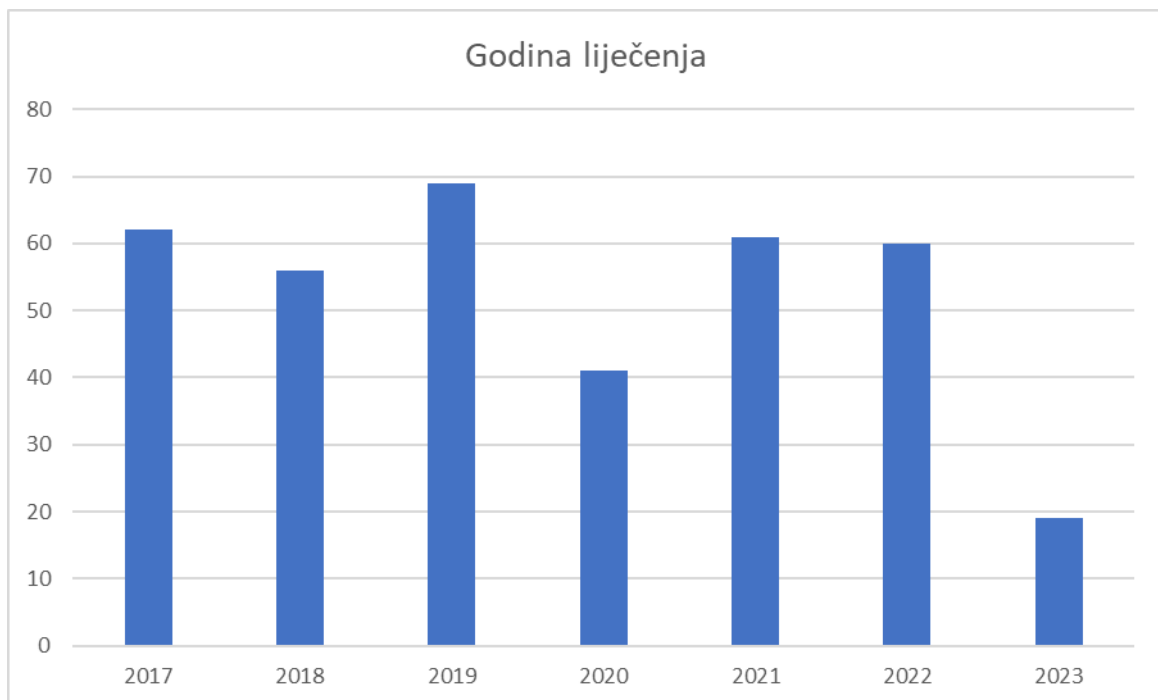
Od anamnestičkih podataka, iz bolničkog informatičkog sustava uzeti su sljedeći podaci: radilište kroz koje su liječeni i godina liječenja. S obzirom na radilište, kroz Dnevnu

bolnicu za internu medicinu liječeno je 23 pacijenta, dolaskom u internističku ambulantu 278 pacijenata, te hospitalizacijom na Odjelu za gastroenterologiju 67 pacijenata. U grafičkom prikazu ispod teksta vidljiv je omjer pacijenata s obzirom na radilište na kojem su liječeni.



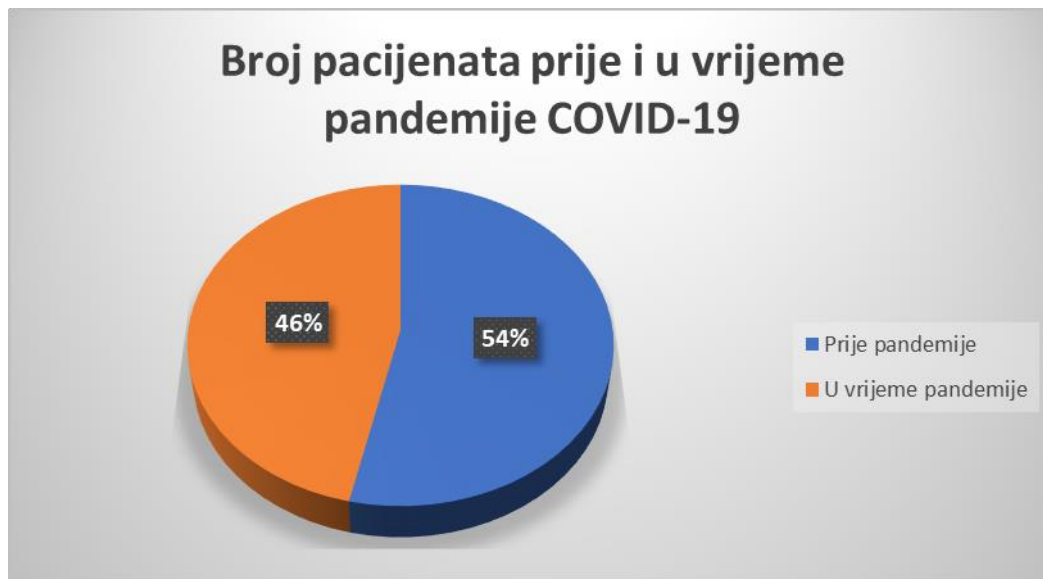
Dijagram 5. Pacijenti podijeljeni po mjestu liječenja.

Omjer pacijenata prema godini u kojoj su liječeni je prikazan u sljedećem grafikonu. Uzeti su podaci iz bolničkog informatičkog sustava Opće bolnice Karlovac od ožujka 2017. godine do ožujka 2023. godine.



Dijagram 6. Omjer pacijenata po godini liječenja.

Glavni cilj ovog istraživačkog rada bio je ispitati razliku u broju osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva (Chronova bolest i ulcerozni kolitis) prije i nakon proglašenja pandemije COVID-19. Metodom jednostavne deskripcije dobiveni su rezultati koji ukazuju da je broj pacijenata uključenih u liječenje u Općoj bolnici Karlovac prije pandemije COVID-19 bio 197 pacijenata, dok je za vrijeme pandemije COVID-19 bio liječen 171 pacijent, čime nismo potvrdili našu hipotezu.



Dijagram 7. Broj pacijenata prije i u vrijeme pandemije COVID-19.

Specifični ciljevi su se sastojali od ispitivanja demografskih karakteristika ispitanika, odnosno spol, dob i mjesto stanovanja.

Metodom jednostavne deskripcije ispitano je postoji li razlika u broju osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva s obzirom na spol, te je potvrđena hipoteza da je broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva neovisan o spolu. Ne postoji statistički važna razlika u broju žena i broju muškaraca kojima je dijagnosticirana upalna bolest crijeva.

Tablica 1. Deskriptivni podaci za spol pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva.

	Muškarci	Žene
Spol	177	191

Metodom jednostavne deskripcije ispitano je postoji li razlika u broju osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva s obzirom na dob i dobiveni su rezultati koji ukazuju da je broj osoba s upalnim bolestima crijeva koji imaju 40 ili više godina veći u odnosu na broj osoba s istom bolesti koji imaju 39 ili manje godina čime nije potvrđena hipotezu da je broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva veći kod osoba mlađih od 40 godina.

Tablica 2. Deskriptivni podaci za dob pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva.

	39 godina i mlađi	40 godina i stariji
Dob	72	296

Metodom jednostavne deskripcije ispitano je postoji li razlika u broju osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva s obzirom na mjesto stanovanja i dobiveni rezultati ukazuju da je broj osoba s upalnim bolestima crijeva veći u urbanoj sredini u odnosu na broj osoba s upalnim bolestima crijeva u ruralnoj sredini čime je potvrđena hipoteza da je broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva veći u urbanim sredinama.

Tablica 3. Deskriptivni podaci za mjesto stanovanja pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva.

	Urbana sredina	Ruralna sredina
Broj osoba s dijagnozom IBD	292	76

7. RASPRAVA

Istraživanje je uključivalo 368 pacijenata s dijagnozom upalnih bolesti crijeva. Manje je bilo pacijenata s dijagnozom Crohnove bolesti, svega 68, odnosno samo 17% od ukupnog broja pacijenata, dok je dijagnozu ulceroznog kolitisa imalo 307 pacijenata, odnosno 83%. Ti rezultati su u skladu s istraživanjem koje je proveo M. Žulja, gdje su se koristili retrospektivni podaci u vremenskom periodu od 2000. godine do 2014. godine u Osiječko-baranjskoj županiji. U tom istraživanju je od ukupno 517 pacijenata 63,6% imalo dijagnozu ulceroznog kolitisa, a 36,4% dijagnozu Crohnove bolesti (144). Slične rezultate istraživanja su imali i K. Vadstrup i suradnici 2015. godine u Danskoj gdje je od 48 074 osoba s upalnim bolestima crijeva, 16 737 pacijenata imalo Crohnovu bolest, a 31 337 ulcerozni kolitis (53). Međutim, u istraživanju T. Burgmann i suradnika koje je provedeno 2006. godine u kanadskoj provinciji Manitobi, na puno manjem uzorku od 112 pacijenata, postotak osoba s Crohnovom bolesti je iznosio 58%, dok je ulcerozni kolitis imalo 37% (83). Slični rezultati su dobiveni i u istraživanju S. Vavricke i suradnika koje je provedeno 2011. godine u Švicarskoj gdje je od ukupno 950 uključenih pacijenata 61% imalo Crohnovu bolest, a 39% ulcerozni kolitis (57). Iz rezultata svih tih istraživanja može se zaključiti da ne postoji točno utvrđena veća ili manja pojavnost pojedine upalne bolesti crijeva u ukupnom broju oboljelih.

Rezultati istraživanja su pokazali da je od ukupnog broja pacijenata uključenih u istraživanje, 54% liječeno prije proglašenja pandemije COVID-19 čime je opovrgnuta hipoteza da je broj osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva veća nakon proglašenja pandemije. Samim time je dokazano da ne postoji direktna povezanost između COVID-19 pandemije i upalnih bolesti crijeva.

Rezultati su prikazali da unatoč nešto većem broju žena (51,9%), nema statistički značajne spolne dominacije, čime je potvrđena hipoteza da je dijagnoza upalnih bolesti crijeva neovisna o spolu. Ti rezultati su u skladu s istraživanjem S. Vavricke i suradnika koje je provedeno 2015. godine u Švicarskoj gdje je od 1249 pacijenata, 49,8% bilo ženskog spola (114.). Malo veća razlika među spolovima je dobivena u istraživanju K. Vadstrup i suradnika provednog 2015. godine u Danskoj gdje je 43,5% osoba bilo muškog spola, a 56,5% ženskog spola (53).

Prosječna dob osoba uključenih u istraživanje je 53,9 godina, što nije u skladu s istraživanjem S. Vavricke koje je provedeno 2015. godine u Švicarskoj gdje je na uzorku od 1249 pacijenata prosječna dob iznosila 40 godina (114). Također, rezultati nisu u skladu ni sa istraživanjem provedenim 2016. godine u Medicinskom centru Pittsburgh u saveznoj državi

Pennsylvaniji u S.A.D.-u, gdje je na uzorku od 322 pacijenta prosječna dob iznosila 34,6 godina (132). Taj nesklad u rezultatima bi se moglo pripisati općenitoj starijoj populaciji koja gravitira Općoj bolnici Karlovac, jer većina stanovnika grada Karlovca pripada starosnoj skupini od 55 do 59 godina (145).

Rezultati istraživanja o mjestu stanovanja osoba s dijagnozom upalnih bolesti crijeva prikazuju da velika većina, odnosno 79% osoba uključenih u istraživanje stanuje u urbanoj sredini, dok svega 21% stanuje u ruralnoj sredini. Ti rezultati su u skladu s istraživanjem M. Žulja provedenim u Osiječko-baranjskoj županiji gdje su rezultati prikazali da 55,9 % ispitanika stanuje u urbanoj sredini (144).

Zanimljivi rezultati istraživanja dobiveni analizom podataka pokazuju da je stacionarno, hospitalizacijom na Odjelu za gastroenterologiju liječno 18% osoba uključenih u istraživanje, a to su bili isključivo bolesnici u egzacerbaciji upalnih bolesti crijeva s komplikacijama. Ti rezultati su u skladu s istraživanjem M. Žulja provedenim u Osiječko-baranjskoj županiji gdje su komplikacije zabilježene u 12% pacijenata.

8. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 368 osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva koje su liječene u Općoj bolnici Karlovac. Usporedba broja pacijenata prije i nakon proglašenja pandemije COVID-19 je pokazala da je veći broj osoba s tim bolestima liječen prije pandemije, čime je dokazano da nema izravne povezanosti između COVID-19 pandemije i upalnih bolesti crijeva. Dokazano je da su upalne bolesti crijeva neovisne o spolu, te da su puno češće u urbanim nego u ruralnim sredinama, i to u omjeru 4:1. Rezultati su također pokazali da je 80% osoba uključenih u istraživanje starije od 40 godina, što možemo pripisati općenito starijoj populaciji grada Karlovca, kojem je Opća bolnica Karlovac glavni pružatelj usluga sekundarne zdravstvene zaštite. Istraživanje je također prikazalo trend deinstitucionalizacije pri pružanju zdravstvenih usluga, te nedvojbeni učinak pandemije COVID-19 na dostupnost zdravstvene zaštite.

Sve u svemu, upalne bolesti crijeva su kompleksna skupina bolesti koje zahtijevaju pažljivo praćenje, upravljanje i podršku kako bi se pacijentima omogućio što bolji život unatoč dijagnozi. S obzirom na izazove koje mogu predstavljati buduće pandemije, razumijevanje povezanosti COVID-19 i upalnih bolesti crijeva može pomoći u potencijalnom boljem upravljanju pacijentima ako ponovno dođe to takvog scenarija. Također, treba potaknuti daljnja istraživanja kako bi se produbilo naše razumijevanje ovih složenih zdravstvenih pitanja.

9. LITERATURA

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Dostupno na: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>.
2. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. Reumatizam, 2013.; 60(2).
3. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). Sci Rep. 01. prosinac 2020.;10(1).
4. Müller-Wieland D, Marx N, Dreher M, Fritzen K, Schnell O. COVID-19 and Cardiovascular Comorbidities. Sv. 130, Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. Georg Thieme Verlag; 2022. str. 178–89.
5. Hua S, Yang Y, Zou D, Li J, Yan K, Xu Y, i ostali. COVID-19 and metabolic comorbidities: An update on emerging evidences for optimal therapies. Sv. 140, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
6. Ahmad A, Ishtiaq SM, Khan JA, Aslam R, Ali S, Arshad MI. COVID-19 and comorbidities of hepatic diseases in a global perspective. Sv. 27, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2021. str. 1296–310.
7. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. Sv. 16, Nature Reviews Rheumatology. Kolovoz 2020. str. 413-414.
8. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. Sv. 33, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. str. 155–62.
9. Schmidt AF, Rubin A, Milgraum D, Wassef C. Vitiligo following COVID-19: A case report and review of pathophysiology. JAAD Case Rep. 01. travanj 2022.;22:47–9.
10. Phong CH, Babadjouni A, Nguyen C, Kraus CN, Mesinkovska NA. Not just thinning: A case of alopecia universalis after mild COVID-19. JAAD Case Rep. 01. srpanj 2022.;25:1–3.
11. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. Sv. 16, PLoS Pathogens. Public Library of Science; 2020.
12. Gong S ran, Bao L lin. The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models. Sv. 1, Animal Models and Experimental Medicine. John Wiley and Sons Inc; 2018. str. 125–33.

13. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. Sv. 14, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2016. str. 523–34.
14. Wilder-Smith A, Telesman MD, Heng BH, Earnest A, Ling AE, Leo YS. Asymptomatic SARS Coronavirus Infection among Healthcare Workers, Singapore [Internet]. Dostupno na: www.who.int/csr/sars/country/table2003
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, i ostali. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 15. veljača 2020.;395(10223):507–13.
16. Jartti L, Langen H, Söderlund-Venermo M, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. New Respiratory Viruses and the Elderly. Sv. 5, *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2011.
17. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. Sv. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2020.
18. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. Sv. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. str. 275–7.
19. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Sv. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. str. 141–54.
20. Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. Sv. 18, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2020.
21. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, i ostali. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 20. veljača 2020.;382(8):727–33.
22. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, i ostali. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 15. veljača 2020.;395(10223):514–23.
23. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. Sv. 46, *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc.; 2020. str. 584–95.

24. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, i ostali. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* (1979). 20. lipanj 2003.;300(5627):1966–70.
25. Drosten C, Meyer B, Müller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, i ostali. Transmission of MERS-Coronavirus in Household Contacts. *New England Journal of Medicine*. 28. kolovoz 2014.;371(9):828–35.
26. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Jane Morwitzer M, Creager H, Santarpia GW, i ostali. Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center. Dostupno na: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Sv. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. str. 1033–4.
28. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, i ostali. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 01. srpanj 2020.;21(7):893–903.
29. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang JW, Lu HW, Chai YH, i ostali. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. Sv. 318, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA [Internet]*. 07. travanj 2020.;323(13):1239–42. Dostupno na: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
31. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, i ostali. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 30. travanj 2020.;382(18):1708–20.
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, i ostali. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15. veljača 2020.;395(10223):497–506.
33. Winchester N, Calabrese C, Calabrese LH. The intersection of COVID-19 and autoimmunity: What is our current understanding? *Pathog Immun*. 2021.;6(1):31–54.

34. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. Sv. 11, Viruses. MDPI AG; 2019.
35. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. Crit Rev Microbiol [Internet]. 04. srpanj 2019.;45(4):394–412. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1614904>
36. Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? Nat Rev Immunol [Internet]. 2009.;9(4):246–58. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/nri2527>
37. Getts DR, Chastain EML, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. Immunol Rev [Internet]. 01. rujan 2013.;255(1):197–209. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/imr.12091>
38. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, i ostali. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. Clin Rheumatol [Internet]. 2020.;39(7):2095–7. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05180-7>
39. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D’Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. Autoimmun Rev [Internet]. 2021.;20(9):102883. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221001567>
40. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User’s Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. Sv. 161, Gastroenterology. W.B. Saunders; 2021. str. 47–65.
41. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Sv. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. str. 1756–70.
42. Peyrin-Biroulet L, Loftus EVJ, Colombel JF, Sandborn WJ. The Natural History of Adult Crohn’s Disease in Population-Based Cohorts. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2010.;105(2). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2010/02000/the_natural_history_of_adult_crohn_s_disease_in.9.aspx

43. Baumgart DC, Sandborn WJ. Gastroenterology 2 Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies [Internet]. Sv. 369, www.thelancet.com. 2007. Dostupno na: www.thelancet.com
44. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, i ostali. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. Sv. 13, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2015. str. 1042-1050.e2.
45. Zhao M, Lo BZS, Vester-Andersen MK, Vind I, Bendtsen F, Burisch J. A 10-year follow-up study of the natural history of perianal Crohn's disease in a danish population-based inception cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 18. lipanj 2019.;25(7):1227–36.
46. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, i ostali. Severity of Inflammation Is a Risk Factor for Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2004.;126(2):451–9.
47. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, i ostali. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases.
48. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, i ostali. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. Sv. 17, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011. str. 1415–22.
49. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010.;139(4):1147–55.
50. Walker GJ, Lin S, Chanchlani N, Thomas A, Hendy P, Heerasing N, i ostali. Quality improvement project identifies factors associated with delay in IBD diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 01. kolovoz 2020.;52(3):471–80. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/apt.15885>
51. Schoepfer A, Santos J, Fournier N, Schibli S, Spalinger J, Vavricka S, i ostali. Systematic Analysis of the Impact of Diagnostic Delay on Bowel Damage in Paediatric Versus Adult Onset Crohn's Disease. 2019.; Dostupno na: <https://doi.org/10.7892/boris.130276>
52. Blackwell J, Saxena S, Jayasooriya N, Bottle A, Petersen I, Hotopf M, i ostali. Prevalence and Duration of Gastrointestinal Symptoms Before Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and

- Predictors of Timely Specialist Review: A Population-Based Study. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. veljača 2021.;15(2):203–11. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa146>
53. Vadstrup K, Alulis S, Borsi A, Gustafsson N, Nielsen A, Wennerström ECM, i ostali. Cost burden of crohn s disease and ulcerative colitis in the 10-year period before diagnosis-A danish register-based study from 2003 2015. *Inflamm Bowel Dis*. 01. rujan 2020.;26(9):1377–82.
54. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D’Haens GR, i ostali. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 01. srpanj 2020.;159(1):139–47.
55. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2019.;114(3). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2019/03000/acg_clinical_guideline_ulcerative_colitis_in.10.aspx
56. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The Prevalence of Extraintestinal Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2001.;96(4). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2001/04000/the_prevalence_of_extraintestinal_diseases_in.35.aspx
57. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, i ostali. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2011.;106(1). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2011/01000/frequency_and_risk_factors_for_extraintestinal.19.aspx
58. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJJ, Dijkstra G, Löwenberg M, Hoentjen F, i ostali. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 18. svibanj 2018.;24(6):1298–306. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy004>
59. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013.;10(10):585–95. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.117>

60. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, i ostali. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *The Lancet*. 29. travanj 2017.;389(10080):1710–8.
61. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, i ostali. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 01. siječanj 2009.;44(4):431–40. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/00365520802600961>
62. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006.;130(3):650–6.
63. Roth LS, Chande N, Ponich T, Roth ML, Gregor J. Predictors of disease severity in ulcerative colitis patients from Southwestern Ontario. *World J Gastroenterol*. 14. siječanj 2010.;16(2):232–6.
64. Heresbach D, Alexandre JL, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, Dartois-Hoguin M, i ostali. Crohn's disease in the over-60 age group: a population based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004.;16(7). Dostupno na: https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2004/07000/crohn_s_disease_in_the_over_60_age_group_a.5.aspx
65. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, Law CCY, Sung JJY, Chan FKL, i ostali. Systematic review and meta-analysis: Phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016.;10(10):1224–36.
66. Galoosian A, Rezapour M, Liu B, Bhuket T, Wong RJ. Race/Ethnicity-specific Disparities in In-Hospital Mortality and Hospital Charges Among Inflammatory Bowel Disease-related Hospitalizations in the United States. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2020.;54(7). Dostupno na: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2020/08000/race_ethnicity_specific_disparities_in_in_hospital.2.aspx
67. Walker DG, Williams HRT, Kane SP, Mawdsley JE, Arnold J, McNeil I, i ostali. Differences in Inflammatory Bowel Disease Phenotype between South Asians and Northern Europeans Living in North West London, UK. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2011.;106(7). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2011/07000/differences_in_inflammatory_bowel_diseas_e.17.aspx

68. Agrawal M, Burisch J, Colombel JF, C. Shah S. Viewpoint: Inflammatory Bowel Diseases Among Immigrants From Low- to High-Incidence Countries: Opportunities and Considerations. *J Crohns Colitis* [Internet]. 10. veljača 2020.;14(2):267–73. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz139>
69. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, i ostali. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* [Internet]. siječanj 2012.;142(1):46-54.e42. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511013783>
70. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA* [Internet]. 22. svibanj 2013.;309(20):2150. Dostupno na: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.4466>
71. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004.;126(6):1504–17.
72. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014.;146(6):1489–99.
73. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, i ostali. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: A Cohort Study. 2012.; Dostupno na: www.annals.org
74. GARCÍA RODRÍGUEZ LA, GONZÁLEZ-PÉREZ A, JOHANSSON S, WALLANDER MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 01. kolovoz 2005.;22(4):309–15. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02564.x>
75. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased Short- and Long-Term Risk of Inflammatory Bowel Disease After Salmonella or Campylobacter Gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009.;137(2):495–501.
76. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, i ostali. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2012.;143(5):1199–206.
77. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Official journal of the*

- American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2008.;103(9). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2008/09000/the_risk_of_oral_contraceptives_in_the_etiology_of.36.aspx
78. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2012.;107(9). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2012/09000/a_prospective_study_of_cigarette_smoking_and_the.22.aspx
 79. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2011.;106(4). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2011/04000/dietary_intake_and_risk_of_developing_inflammatory.3.aspx
 80. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, i ostali. Imbalances in Dietary Consumption of Fatty Acids, Vegetables, and Fruits Are Associated With Risk for Crohn's Disease in Children. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2007.;102(9). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2007/09000/imbbalances_in_dietary_consumption_of_fatty_acids..27.aspx
 81. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: A long- term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 01. srpanj 2003.;124(7):1767–73.
 82. M. Orholm T. I. A. Sørensen L. P. Rasmussen K. O. Kyvik VB. Concordance of Inflammatory Bowel Disease among Danish Twins: Results of a Nationwide Study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 01. siječanj 2000.;35(10):1075–81. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/003655200451207>
 83. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, i ostali. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: Prolonged Symptoms Before Diagnosis-How Much Is Irritable Bowel Syndrome? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. svibanj 2006.;4(5):614–20.

84. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, i ostali. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. ožujak 2016.;10(3):239–54. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
85. Chambers TJ, Morson BC. The granuloma in Crohn's disease. *Sv. 20, Gut*. 1979.
86. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, i ostali. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Sv. 54, Gut*. 2005. str. 215–22.
87. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A, i ostali. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy [Internet]. Dostupno na: www.gutjnl.com
88. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, i ostali. The Risk of Retention of the Capsule Endoscope in Patients with Known or Suspected Crohn's Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2006.;101(10). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2006/10000/the_risk_of_retention_of_the_capsule_endoscope_in.10.aspx
89. Dambha F, Tanner J, Carroll N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: What is the new gold standard? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2014.;28(3):421–36. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691814000547>
90. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic Testing with ANCA, ASCA, and Anti-OmpC in Children and Young Adults with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Diagnostic Value and Correlation with Disease Phenotype. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2004.;99(11). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2004/11000/serologic_testing_with_anca_asca_and_ant_i_ompc.26.aspx
91. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, i ostali. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. siječanj 2017.;11(1):3–25. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>

92. Van Assche G, Ranst M Van, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, i ostali. brief report Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease [Internet]. 2005. Dostupno na: www.nejm.org
93. Sandborn WJ, Frédéric Colombel J, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, i ostali. Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease [Internet]. Sv. 18, N Engl J Med. 2005. Dostupno na: www.nejm.org
94. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, i ostali. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 22. kolovoz 2013.;369(8):711–21. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215739>
95. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, i ostali. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 18. listopad 2012.;367(16):1519–28. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1203572>
96. PANACCIONE R, RUTGEERTS P, SANDBORN WJ, FEAGAN B, SCHREIBER S, GHOSH S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 01. rujan 2008.;28(6):674–88. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03753.x>
97. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T, i ostali. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. Gut [Internet]. 01. ožujak 2013.;62(3):368. Dostupno na: <http://gut.bmj.com/content/62/3/368.abstract>
98. Lazarić M, Juraj J. Krvarenja iz gornjeg i donjeg probavnog sustava [Internet]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:708268>
99. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, i ostali. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2015.;110(9). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2015/09000/selecting_therapeutic_targets_in_inflammatory.18.aspx

100. COHEN RD, YU AP, WU EQ, XIE J, MULANI PM, CHAO J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 01. travanj 2010.;31(7):693–707. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x>
101. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011.;140(6):1785-1794.e4.
102. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, i ostali. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2006.;101(7). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2006/07000/the_epidemiology_of_inflammatory_bowel_disease_in.24.aspx
103. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, i ostali. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* [Internet]. 01. travanj 2014.;63(4):588. Dostupno na: <http://gut.bmj.com/content/63/4/588.abstract>
104. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2015.;110(4). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2015/04000/familial_risk_of_inflammatory_bowel_disease_a.19.aspx
105. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K, i ostali. Family and twin studies in inflammatory bowel disease [Internet]. 2006. Dostupno na: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/3668.asp>
106. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A Population-Based Case Control Study of Potential Risk Factors for IBD. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2006.;101(5). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2006/05000/a_population_based_case_control_study_of_potential.14.aspx
107. Liu JZ, Van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, i ostali. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 27. kolovoz 2015.;47(9):979–86.

108. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, i ostali. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 01. studeni 2012.;491(7422):119–24.
109. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2016.;111(2). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2016/02000/the_link_between_the_appendix_and_ulcerative.4.aspx
110. Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis2. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004.;80(5):1342–52. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522036966>
111. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2012.;12(1):51. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-51>
112. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A National Survey of the Prevalence and Impact of Clostridium difficile Infection Among Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2008.;103(6). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2008/06000/a_national_survey_of_the_prevalence_and_impact_of.25.aspx
113. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* [Internet]. 01. veljača 2008.;57(2):205. Dostupno na: <http://gut.bmj.com/content/57/2/205.abstract>
114. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, i ostali. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*

- [Internet]. 01. kolovoz 2015.;21(8):1794–800. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>
115. Higgins PDR, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015.;13(2):316–21.
116. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, i ostali. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 01. svibanj 2004.;19(10):1079–87. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x>
117. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* [Internet]. 01. kolovoz 1975.;16(8):579. Dostupno na: <http://gut.bmj.com/content/16/8/579.abstract>
118. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 01. listopad 2015.;149(5):1275-1285.e2.
119. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, i ostali. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 15. prosinac 2013.;7(12):982–1018. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>
120. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, i ostali. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease☆. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. studeni 2013.;7(10):827–51. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>
121. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, i ostali. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. kolovoz 2013.;7(7):556–85. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020>
122. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, i ostali. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology*. 01. svibanj 2015.;148(5):1035-1058.e3.

123. Lie MRKL, Kanis SL, Hansen BE, van der Woude CJ. Drug Therapies for Ulcerative Proctitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 01. studeni 2014.;20(11):2157–78. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000141>
124. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, Nuño JLC, Goldis A, Tkachenko E, i ostali. Oral Prolonged Release Beclomethasone Dipropionate and Prednisone in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: Results From a Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2015.;110(5). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2015/05000/oral_prolonged_release_beclomethasone_dipropionate.18.aspx
125. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, i ostali. Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2011.;106(4). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2011/04000/glucocorticosteroid_therapy_in_inflammatory_bowel.6.aspx
126. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, i ostali. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. prosinac 2012.;6(10):991–1030. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
127. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, i ostali. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005.;128(7):1805–11.
128. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, i ostali. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. prosinac 2012.;6(10):965–90. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
129. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott IDR. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 01. listopad 2013.;38(8):935–45. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/apt.12473>

130. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. siječanj 2007.;5(1):103–10.
131. Duijvis NW, ten Hove AS, Ponsioen CIJ, van den Brink GR, Buskens CJ, Bemelman WA, i ostali. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Ciclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis* [Internet]. 01. srpanj 2016.;10(7):821–7. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw031>
132. Regueiro M, Click B, Anderson A, Shrank W, Kogan J, McAnallen S, i ostali. Reduced Unplanned Care and Disease Activity and Increased Quality of Life After Patient Enrollment in an Inflammatory Bowel Disease Medical Home. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 01. studeni 2018.;16(11):1777–85.
133. Habashi P, Bouchard S, Nguyen GC. Transforming Access to Specialist Care for Inflammatory Bowel Disease: The PACE Telemedicine Program. *J Can Assoc Gastroenterol*. 09. listopada 2019.;2(4):186–94.
134. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, i ostali. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. srpanj 2012.;55(1):93–108.
135. Lester R, Lu Y, Tung J. Survey of Immunization Practices in Patients With Inflammatory Bowel Disease Among Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 01. srpanj 2015.;61(1):47–51. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000730>
136. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane S V. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG [Internet]. 2017.;112(2). Dostupno na: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2017/02000/acg_clinical_guideline_preventive_care_in.15.aspx
137. Damas OM, Garces L, Abreu MT. Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Review and Update of the Latest Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol*. lipanj 2019.;17(2):313–25.
138. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases.

- Inflamm Bowel Dis [Internet]. 01. ožujak 2016.;22(3):752–62. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000620>
139. Tiao DK, Chan W, Jeganathan J, Chan JT, Perry J, Selinger CP, i ostali. Inflammatory Bowel Disease Pharmacist Adherence Counseling Improves Medication Adherence in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 01. kolovoz 2017.;23(8):1257–61. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001194>
140. Manceur AM, Ding Z, Muser E, Obando C, Voelker J, Pilon D, i ostali. Burden of Crohn's disease in the United States: long-term healthcare and work-loss related costs. J Med Econ [Internet]. 02. listopad 2020.;23(10):1092–101. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1789649>
141. Eloi C, Foulon G, Bridoux-Henno L, Breton E, Pelatan C, Chaillou E, i ostali. Inflammatory Bowel Diseases and School Absenteeism. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 01. travanj 2019.;68(4):541–6. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002207>
142. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, i ostali. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 01. rujan 2020.;18(10):2244-2255.e9.
143. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compernelle G, Tops S, i ostali. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 01. prosinac 2018.;16(12):1937-1946.e8.
144. Žulj M. EPIDEMIOLOŠKE OSOBITOSTI, KLINIČKE MANIFESTACIJE I BIOKEMIJSKI POKAZATELJI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U ODRASLIH STANOVNIKA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE U PERIODU 2000. – 2014. GODINE [Disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2023 [pristupljeno 20.02.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:737542>
145. Demografska slika Grada Karlovca kao odraz gospodarskih prilika nakon Domovinskog rata [Internet]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:845134>

10. PRILOZI

Slika 1. Prikaz prijenosa SARS-CoV-2.....	4
Slika 2. Dob kao glavni faktor rizika	5
Slika 1.5.3. Klasifikacija ulceroznog kolitisa.....	15
Dijagram 1. Pacijenti podijeljeni po dijagnozi ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.....	23
Dijagram 2. Pacijenti podijeljeni po spolu.	23
Dijagram 3. Pacijenti podijeljeni po dobi.....	24
Dijagram 4. Pacijenti podijeljeni po mjestu stanovanja.	24
Dijagram 5. Pacijenti podijeljeni po mjestu liječenja.	25
Dijagram 6. Omjer pacijenata po godini liječenja.....	25
Dijagram 7. Broj pacijenata prije i u vrijeme pandemije COVID-19.	26
Tablica 1. Deskriptivni podaci za spol pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva.	27
Tablica 2. Deskriptivni podaci za dob pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva.....	27
Tablica 3. Deskriptivni podaci za mjesto stanovanja pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva.	28