

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Kvesić**

**QUALITY ANALYSIS OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED  
TRIALS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, listopad 2023.**

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag.pharm.

## **ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISTRAŽIVANJA U PACIJENATA S ULCEROZNIH KOLITISOM**

Ana Kvesić, broj indeksa: 218112

### **Sažetak**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata s ulceroznim kolitisom te pobliže opisati sve mogućnosti liječenja ulceroznog kolitisa.

**Materijal i metode:** U izradi ovog diplomskog rada korišteni su sažetci randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata s ulceroznim kolitisom koji su dostupni na MEDLINE bazi podataka. Rad je napisan u obliku presječne studije u kojoj je analizirana kvaliteta sažetaka prema smjernicama CONSORT-A.

**Rezultati:** Pretragom radova pronađena su 273 rada od kojih je, uzimajući u obzir određene kriterije, u dajnju analizu ušlo njih 136. Niti jedan rad nije sadržavao svih 17 stavki CONSORT-A liste, dok je više od polovice radova obuhvaćalo minimalno polovinu CONSORT smjernica. Stavke s najvećom učestalošću su jasno navedene intervencije (94,9%) i cilj (86,8%), dok su one s najmanjom sudionici, randomizacija, status istraživanja te izvor financiranja. Uspoređujući učestalost CONSORT stavki između sažetaka čije je istraživanje multicentrično odnosno jednocentrično, dokazana je statistički značajna razlika s vrijednošću  $p < 0,05$  za tri stavke (autori, dizajn istraživanja i raspodjela sudionika) dok su naslov, intervencije, cilj i status istraživanja stavke bez statistički značajne razlike s vrijednošću  $p > 0,05$ .

**Zaključak:** Uzimajući u obzir smjernice CONSORT-A liste, sažetci na temu ulceroznog kolitisa koji su obrađivani u ovom radu umjerene su kvalitete. Potrebno je poboljšanje kako bi se čitateljima osigurali sažetci koji odlikuju transparentnošću i pružaju nova, vjerodostojna saznanja.

**Ključne riječi:** ulcerozni kolitis, randomizirano kontrolirano istraživanje, Consort

**Rad sadrži:** 42 stranice, 5 slika, 1 tablicu i 29 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Doris Rušić- predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Dario Leskur
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić- mentor

**Datum obrane:** 31.10.2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Josipa Bukić, asst. prof., PhD

### QUALITY ANALYSIS OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Ana Kvesić, index number: 218112

#### Summary

**Objectives:** The aim of this study was to assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials in patients with ulcerative colitis and describe all treatment options for ulcerative colitis.

**Material and methods:** Abstracts of randomized controlled trials in patients with ulcerative colitis, which are available on the PubMed database, were used in the preparation of this thesis. It was written in the form of a cross-sectional study in which the quality of abstracts was analyzed according to the CONSORT guidelines.

**Results:** A search of abstracts found 273 papers, of which, taking certain criteria into account, 136 were included in the present analysis. Not a single abstract contained all 17 items of the CONSORT-A list, while more than half of the abstracts included at least half of the CONSORT guidelines. The items with the highest frequency have clearly stated interventions (94,9%) and the goal (86,8%), while those with the lowest frequency are participants, randomization, research status and source of funding. Comparing the frequency of CONSORT items between abstracts whose research is multicenter or single-center, a statistically significant difference with a value of  $p < 0,05$  was demonstrated for three items (authors, research design and distribution of participants), while title, interventions, goal and research status were items without statistical significance significant differences with a value of  $p > 0,05$ .

**Conclusion:** Taking into account the criteria of the CONSORT list, the abstracts on the topic of ulcerative colitis that were discussed in this paper are of moderate quality. There is clearly room for improvement in order to provide readers with summaries that are transparent and provide new, credible insights.

**Key words:** ulcerative colitis, RCT, Consort

**Thesis contains:** 42 pages, 5 figures, 1 table i 29 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Doris Rušić, asst.prof., PhD – chair person
2. Dario Leskur, asst.prof., PhD
3. Josipa Bukić, asst. prof., PhD - supervisor

**Defense date:** 31.10.2023.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. DEFINICIJA.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	3
1.3. PATOFIZIOLOGIJA.....	4
1.4. RIZIČNI FAKTORI.....	5
1.4.1. OBITELJSKA ANAMNEZA.....	6
1.4.2. RAZVIJENOST PODRUČJA.....	6
1.4.3. INFEKCIJE.....	6
1.4.4. OSTALO.....	6
1.5. KLINIČKA SLIKA.....	7
1.5.1. INTESTINALNE MANIFESTACIJE.....	7
1.5.2. EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE.....	7
1.6. LIJEČENJE.....	8
1.6.1. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA.....	8
1.6.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA.....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	13
3. MATERIJALI I METODE.....	15
4. REZULTATI.....	17
5. RASPRAVA.....	22
6. ZAKLJUČAK.....	25
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	27
8. SAŽETAK.....	31
9. SUMMARY.....	33
10. ŽIVOTOPIS.....	35

## **Zahvala**

*Prije svega jedno veliko hvala mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić mag. pharm. na nesebičnom odvajanju svoga vremena i pružanju znanja prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala svim mojim prijateljima Hercegovcima i Dalmatincima koji su mi bili novi dom proteklih pet godina i uljepšavali studentske dane. Nimalo manju zahvalnost zaslužuju i moji Slavonci koji su mi, iako udaljeni kilometrima, svakodnevno bili vjetar u leđa.*

*Ipak, najviše moram zahvaliti svojoj obitelji i dragom Bogu koji su mi pokazali da je uz trud i vjeru sve moguće.*

## **1. UVOD**

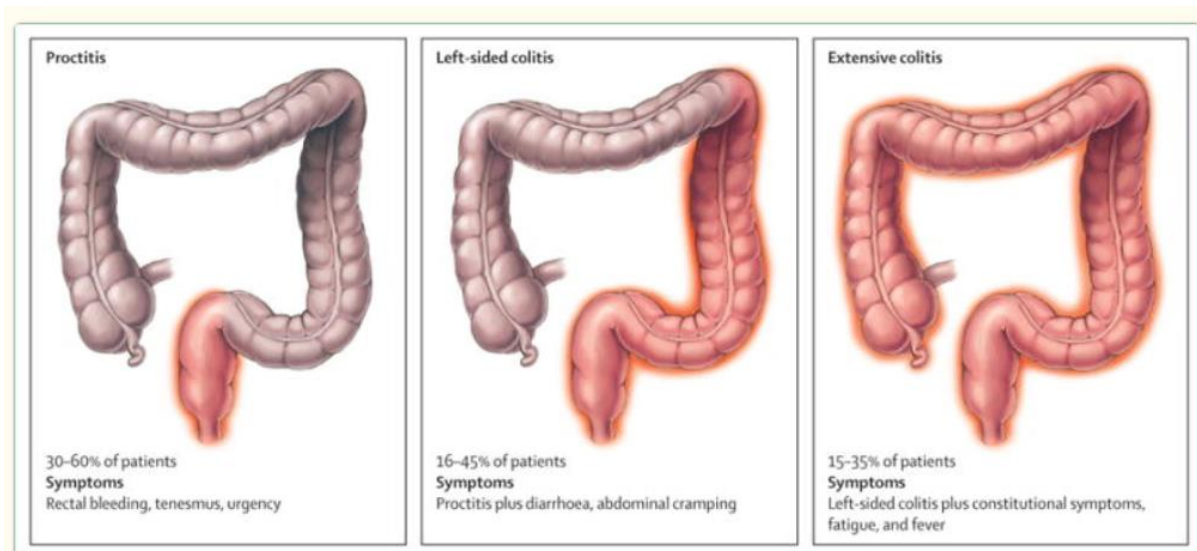
Ako bismo morali izdvojiti nekoliko bolesti današnjice koje karakterizira nagla i rastuća globalna prevalencija, zasigurno bismo među njima spomenuli i upalne bolesti crijeva (1). Upalna bolest crijeva česta je kronična te imunološki posredovana bolest crijeva koju možemo podijeliti na dva podtipa: Crohnova bolest i ulcerozni kolitis (2). Iako je dug period bilo teško razlikovati ove dvije bolesti zbog sličnosti simptoma, kroz godine istraživanja razvile su se kliničke definicije za obje (3). Tako se ulcerozni kolitis definira kao kronična relapsno-remitirajuća bolest koja zahvaća gastrointestinalni trakt, a karakteriziraju je upalni procesi rektuma i debelog crijeva koji zahtijevaju doživotno liječenje (4).

Temeljni uzroci koji dovode do razvoja IBD-a (engl. *Inflammatory bowel disease*) ni danas nisu u potpunosti razjašnjeni (4). Poznato je da patogeneza bolesti uključuje multifaktorijalne čimbenike zbog čega je i teško u potpunosti shvatiti cjelokupnu pozadinu bolesti (5).

Kako broj oboljelih od IBD-a raste ubrzano, tako je i posljednjih nekoliko godina došlo do progresivnog proširenja terapijskih opcija za liječenje upalnih bolesti crijeva (6). Iako je IBD iscrpljujuća bolest koja utječe i na opće zdravlje, ali i na samu kvalitetu života bolesnika, danas se nudi sve više mogućnosti od kombinacije samonjege do medicinskih tretmana kojima bi se bolesnicima osigurao što kvalitetniji život (3).

## 1.1. DEFINICIJA

Ulcerozni kolitis kronična je, upalna bolest crijeva nepoznate etiologije (7). Karakteriziraju ga remitentne upale sluznice debelog crijeva koje se na samom početku manifestiraju u rektumu, ali se mogu kontinuirano protezati i do proksimalnih segmenata debelog crijeva te zahvatiti cijelo debelo crijevo (5). Da su upale sluznice remitentne, označava da se izmjenjuju periodi relapsa i remisije odnosno pogoršanja i poboljšanja. Klasificira se prema opsegu zahvaćenosti debelog crijeva (5). Prema Montrealskoj klasifikaciji iz 2021. godine, oboljeli od ulceroznog kolitisa mogu se klasificirati u tri skupine. Prva obuhvaća bolesnike koji imaju takozvani proktitis odnosno upalom je zahvaćen samo rektum. Drugu grupu karakterizira upala rektuma i uzlaznog kolona te se naziva ljevostrani kolitis. Zadnjoj te ujedno i klinički najgoroj skupini pripadaju bolesnici kojima je zahvaćen rektum te cijelo debelo crijevo odnosno imaju ekstenzivni kolitis (8). Izbor lijeka i način primjene ovise o mjestu i težini upale sluznice (9). Montrealska klasifikacija prikazana je na Slici 1.



**Slika 1.** Fenotipovi ulceroznog kolitisa prema Montrealskoj klasifikaciji (5).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Tijekom nekoliko posljednjih desetljeća, epidemiologija IBD-a značajno se mijenja (6). Iako pojava Crohnove bolesti ima uzlaznu putanju, veću prevalenciju ipak ima ulcerozni kolitis (10). Novindustrijalizirane urbane sredine imaju značajno veću stopu dijagnosticiranja ulceroznog kolitisa u usporedbi s ruralnim područjima (3). Činjenica da razvijenost područja utječe na pojavnost bolesti sugerira da okolišni čimbenici imaju značajnu ulogu u pojavnosti bolesti. Gledano geografski, sjeverna Europa i Sjeverna Amerika imaju najveću incidenciju i stopu prevalencije dok su istočne zemlje i južna hemisfera najmanje zahvaćene. Bolest karakterizira bimodalni obrazac incidencije. Dijagnoza se najčešće postavlja u pacijenata između 15 i 30 godina, dok je drugi rjeđi, ali ne i manje bitni period između 50 i 70 godina starosti (10).

Prema istraživanju iz 2019. godine, 25% oboljelih od ulceroznog kolitisa su osobe mlađe od 20 godina (3). Kako raste broj mladih oboljelih tako je i povećan pritisak na resurse zdravstvene skrbi (posebice jer je rani početak ulceroznog kolitisa povezan s većim rizikom od razvoja kolorektalnog karcinoma) (11). Ako se uzme u obzir pojava s obzirom na spol, studije nisu pokazale razlike prema određenom spolu, ali ipak postoji blaga veća učestalost u muškaraca. Sve u svemu, pojava ulceroznog kolitisa može utjecati na veliku većinu dijelova života bolesnika, od škole i posla do obiteljskog i društvenog života. Kako je prevalencija izrazito veća u mlađoj životnoj dobi i s obzirom na to da remeti velik dio socijalnog funkcioniranja, vrlo je vjerojatno da će u budućnosti ulcerozni kolitis predstavljati veliki



globalno-zdravstveni problem, posebice ako dijagnostika i farmakoterapija ne bude napredovala (3).

### 1.3.PATOFIZIOLOGIJA

Patogeneza ulceroznog kolitisa je multifaktorijalna. Tako će pojava ulceroznog kolitisa biti rezultat složene interakcije između različitih čimbenika kao što su genetska predispozicija, neodgovarajući imunološki odgovori, okolišni čimbenici, defekti epitelne barijere (npr. poremećaj crijevnog mikrobioma) te način života (5).

Tijek bolesti je specifičan i jedinstven u svakog pojedinca, ali kod svakog je karakterističan početak, a to je zahvaćenost rektuma kao prvog mjesta gdje upala počinje te kasnije konfluentno proširenje upale koje može zahvatiti cijelo debelo crijevo ili samo dio. Ako zahvati samo određeni dio debelog crijeva prisutan je nagli i jasni prijelaz iz upalne u normalnu sluznicu debelog crijeva. Kada je osoba u zdravom stanju, sloj sluzi i čvrsto povezane epitelne stanice održavaju funkcionalnost crijevne barijere te sprječavaju ulazak bakterija ili antigena u cirkulaciju (5,12).

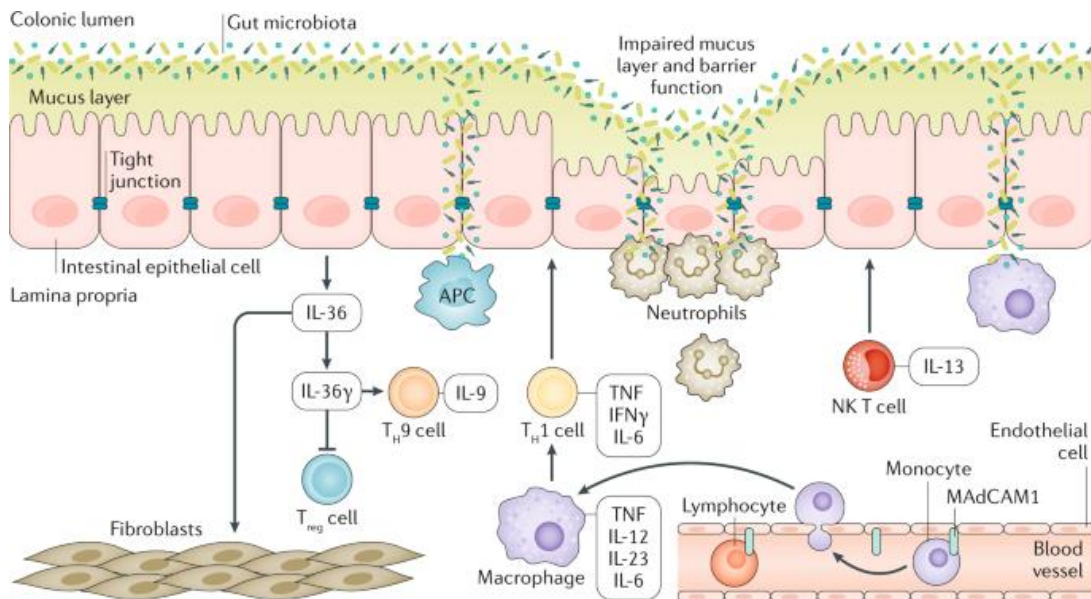
Ulcerozni kolitis dovodi do oštećenja mukozne barijere što omogućava crijevnoj mikroflori da izazove trajni i nenormalni upalni odgovor sluznice u genetskih predisponiranih pojedinaca (5). Kod pacijenata s aktivnim ulceroznim kolitisom potvrđeno je da imaju iscrpljene vrčaste stanice debelog crijeva i propusnu mukoznu barijeru. Upala je ograničena na mukozu, a u teškim slučajevima može zahvatiti i submukozu (10). Zbog upale sluznice stvaraju se edemi, čirevi te dolazi do krvarenja i gubitka elektrolita (12).

Disbioza se javlja općenito u svih bolesnika, ali nije razjašnjeno je li ona uzrok ili posljedica upale sluznice. Prema prethodnim istraživanjima u pacijenata s ulceroznim kolitisom, zamijećeno je da je prisutan smanjen broj zaštitnih mikroorganizama (*Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae*), a povećan broj upalnih mikroorganizama (*Enterobacteriaceae* i *Fusobacteriaceae*) (10). S vremenom, crijevni mikrobiom postaje sve manje raznolik (1).

U aktivnom ulceroznom kolitisu prisutna je složena imunološka pozadina. Aktivaciji adaptivnog imunološkog odgovora prethodi abnormalni urođeni imunološki odgovor. Njega karakterizira infiltracija neutrofilima i monocitima te njihovim proupalnim citokinima kao što su interleukin-1 (IL), IL-6 i TNF- $\alpha$ . Nakon što je stvoreno upalno područje dolazi do pokretanja stečene imunosti. Ranije studije su pokazale da je za ulcerozni kolitis

karakteristična diferencijacija T stanica u Th2 limfocite koji posljedično proizvode IL-4, IL-5 i IL-13. Međutim, korištenje protutijela koja blokiraju IL-4 (anrukinzumab) i IL-13 (tralokinumab) nije pokazalo uspješnost terapije, dok je pak korištenje mirikizumaba i ustekinumaba koji blokiraju IL-23 pokazalo uspješnost terapije. Takva vijest je otkrila da su u patogenezu ulceroznog kolitisa uključeni i Th17 limfociti čiju diferencijaciju potiče IL-23 (1).

Nadalje, 2014. godine otkriven je podatak da je i IL-9 kojeg proizvode Th9 stanice uključen u patogenezu te isti inhibira popravak i staničnu proliferaciju što ima nepovoljan učinak na funkciju crijevne barijere (5). Iz svega navedenog da se zaključiti da je patofiziologija ulceroznog kolitisa i dalje nejasna i u procesu otkrivanja. Nije istraženo pokreću li B limfociti bolest ili samo reagiraju na poremećaje crijevne sluznice, ali je poznato da su prisutne povišene koncentracije IgM, IgA i IgG protutijela s tim da je koncentracija IgG-a u neproporcionalnom porastu (5). Imunološka pozadina ulceroznog kolitisa prikazana je na Slici 2.



**Slika 2.** Prikaz imunološke pozadine ulceroznog kolitisa (13).

#### 1.4. RIZIČNI FAKTORI

Pojava ulceroznog kolitisa okarakterizirana je bilo kakvim događajima koji narušavaju zdravu ravnotežu crijevne mikrobiote i konzistentnost mukozne barijere te stimuliraju nenormalne imunološke odgovore crijevne sluznice (5).

#### 1.4.1. OBITELJSKA ANAMNEZA

Najvažniji neovisni čimbenik rizika upalne bolesti crijeva je obiteljska anamneza. Prema istraživanju iz 2012. godine dokazano je da osoba ima veću sklonost razvoju ulceroznog kolitisa ako ima rođaka u prvom koljenu koji boluje od istoimene bolesti. Točnije, 5,7-15,5% osoba će u tom slučaju razviti upalu. Monozigotni blizanci imaju stopu podudarnosti u ulceroznom kolitisu od 6 do 13%. Također, na još jednu genetsku vezu upućuje i studija u kojoj je istraženo i dokazano da Aškenaski Židovi imaju 3-5 puta veću stopu incidencije ulceroznog kolitisa u odnosu na bilo koje druge etničke skupine. Iako postoje jasni dokazi da postoji genetska sklonost k razvoju ulceroznog kolitisa, danas se te razlike sve više smanjuju što potvrđuje važnost okolišnih čimbenika u razvoju bolesti (10).

#### 1.4.2. RAZVIJENOST PODRUČJA

Incidencija ulceroznog kolitisa veća je u urbanim područjima nego u nerazvijenim ruralnim (10). Učestalost brzo raste, a zatim usporava (5). Djelomični razlog tomu je što je u razvijenim područjima bolja medicinska dokumentacija pa samim tim i zabilježen veći postotak oboljelih. Drugi razlog je taj što je u industrijaliziranim zemljama higijena na višem nivou zbog čega su djeca manje izložena crijevnim infekcijama što kasnije u budućnosti rezultira neprikladnim imunološkim odgovorom u slučaju izloženosti nekom mikroorganizmu (10). Općenito, vesternizaciju prati novi stil života, a svi ti aspekti pojedinačno doprinose razvoju ulceroznog kolitisa (5).

#### 1.4.3. INFEKCIJE

Ako je osoba prethodno imala infekciju nekim mikroorganizmom (npr. *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*) u tom slučaju udvostručen je rizik od mogućeg razvoja ulceroznog kolitisa. Odnosno, ako je osoba genetski predisponirana za razvoj ulceroznog kolitisa, čak i naizgled obična akutna crijevna infekcija može biti okidač do razvoja promjena u crijevnoj flori, a posljedično i do pojave upale sluznice (10).

#### 1.4.4. OSTALO

Zanimljivo je da pušenje djeluje kao zaštitni čimbenik za ulcerozni kolitis. Točnije,

bolesnici s ulceroznim kolitisom koji puše obično imaju blaži tijek bolesti nego nepušači, a aktivnost bolesti često je povećana u onih koji prestanu pušiti (10).

Također, primjena oralnih kontraceptiva, hormonski nadomjesne terapije i nesteroidnih protuupalnih lijekova jednim dijelom je povezana s nastankom bolesti (5).

## 1.5.KLINIČKA SLIKA

### 1.5.1. INTESTINALNE MANIFESTACIJE

Ulcerozni kolitis karakterizira upala koja je ograničena na rektum i/ili debelo crijevo. Karakteristični simptom bolesti jest dizenterija odnosno teški proljev pri čemu su u stolici prisutne primjese krvi. Osim toga, osobe mogu imati tenezme (bolnu potrebu za pražnjenjem crijeva) te bol u truhu iako je za ulcerozni kolitis karakteristično da oboljeli pate od povremene boli u skladu s pokretima crijeva. Svi prisutni simptomi javljaju se kao odgovor na upalu (3).

Znanstvenik S.H. Danovitch napravio je istraživanje u 27 oboljelih od ulceroznog kolitisa te je opisao bolest kroz tri stadija. Prvi, blagi stadij karakterizira nekoliko simptoma, a to su: rektalno krvarenje, blaga bol te blagi proljev manje od četiri puta dnevno. I u toj fazi potrebno je primati terapiju jer će u suprotnom bolest uznapredovati i dovesti do drugog, umjerenog stadija. U drugom stadiju uz rektalno krvarenje koje je prisutno kroz sva tri stadija, javlja se bolna stolica, anemija, vrućica, blaga bol u truhu te česti vodenasti proljevi. U zadnjem stadiju pacijent je u teškom stanju, ima jake bolove u truhu, povišenu tjelesnu temperaturu i do 40 stupnjeva, gubi na težini, ima jaki umor zbog teške anemije te povećan broj vodenastih stolica i do 10 puta dnevno. U sva tri stadija bol se javlja zbog tzv. *proctalgia fugax* tj. prolazne boli u rektumu koja kratko traje. Iako se na ulcerozni kolitis ne gleda kao na smrtonosnu bolest, učestala krvarenja mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija (14).

### 1.5.2. EKSTRAINTESTINALNE MANIFESTACIJE

U nekim slučajevima bolest mogu obilježiti i ekstraintestinalne manifestacije u usnoj šupljini. Takve oralne manifestacije mogu se javiti kada je već i dijagnosticiran ulcerozni kolitis, ali kod određenog postotka ljudi, simptomi se javljaju i prije gastrointestinalnih tegoba što u nekim slučajevima uvelike olakšava dijagnosticiranje bolesti. Visoko povezana oralna

manifestacija s ulceroznim kolitisom je *pyostomatitis vegetans*. Nju karakteriziraju brojne pustule ispunjene bijelo-žučkastim sadržajem te eritematozna i edematozna podloga (15). Pucanje takve ranjive membrane dovodi do površinskih erozija i čireva, a njihovim spajanjem nastaje karakteristični izgled nalik puževom tragu „snail track“. Druge nespecifične manifestacije, koje se javljaju i u Crohnoj bolesti, su angularni heilitis, aftozni stomatitis, glositis i disfagija (16).

## 1.6. LIJEČENJE

### 1.6.1. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Zlatni standard u liječenju blagog do umjerenog ulceroznog kolitisa su aminosalicilati (5-ASA). Oni se koriste kao prva linija liječenja, ali je prisutna primjena i u terapiji održavanja remisije. Oblik lijeka koji će se dati ovisi o tipu bolesti. Tako će se osobi koja boluje od ljevostranog kolitisa lijek dati u obliku rektalne suspenzije kako bi se mogla doseći fleksura slezene, dok će supozitorije koristiti oni kod kojih je upala ograničena na rektum. Ako upala zahvaća cijeli kolon potrebno je u terapiju uz topičke aminosalicilate uvesti i oralne. Učinkovitost lijeka ovisi o dozi. (5,3).

Minimalna dnevna doza aminosalicilata je 2 g, a doza se može povećati do 4,8 g. Velika prednost u doziranju je ta što pacijenti svu potrebnu dozu mogu uzimati jednom dnevno pri čemu je očuvana ista učinkovitost kao i kad bi uzimali u više podijeljenih doza. Na taj način osigurana je bolja adherencija. Za ostvarivanje terapijskog učinka moguće je čekati i do osam tjedana, ali kod pojedinaca vidljiv je unutar prva dva tjedna liječenja (5). Prvi korišteni aminosalicilat bio je sulfasalazin. Kemijski je građen od 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA) koja je preko diazo veze povezana sa sulfapiridinom. Kada sulfasalazin dođe u debelo crijevo, pod utjecajem bakterijskih enzima azo-reduktaza cijepa se na te dvije komponente. Terapeutski aktivna tvar je 5-ASA, dok sulfapiridin služi samo kao nosač kako bi spriječio apsorpciju 5-ASA u gornjem dijelu probavnog trakta (17).

5-ASA inhibira djelovanje enzima ciklooksigenaze i lipooksigenaze pri čemu blokira metabolizam arahidonske kiseline. Na taj način se blokira nastajanje leukotriena i prostaglandina što rezultira protuupalnim učinkom (6). S druge strane, kasnije studije su otkrile da sulfapiridin ne djeluje kao inertna tvar već je upravo on odgovoran za ozbiljne nuspojave (17). Neke od nuspojava su neplodnost, granulocitoza, fotosenzibilizacija, hemolitička anemija, inhibicija apsorpcije folne kiseline (6). Zbog navedenog započeta su

istraživanja usmjerena na pronalazak alternativnih načina dostave 5-ASA u debelo crijevo kako bi se izbjegle nuspojave sulfapiridina, ali zadržali terapijski učinci aminosalicilata. Tako je došlo do razvoja formulacije mesalazina (17).

Postoji mogućnost ukidanja terapije aminosalicilatima zbog razvoja sindroma akutne intolerancije. Sindrom se može pojaviti unutar prvog do trećeg tjedna od početka terapije, a simptomi su slični simptomima ulceroznog kolitisa (proljev, bolovi u trbuhu, glavobolja, groznica, umor, artralgiya, krvava stolica). Te osobe imaju značajno povećan rizik od razvoja otpornosti na terapiju TNF (engl. *Tumor necrosis factor*) inhibitorima, prijema u bolnicu i kolektomije (18). Ako osoba dobro podnosi aminosalicilate, ali je došlo do pogoršanja bolesti pri čemu je potrebno uvesti druge linije liječenja, još uvijek nije u potpunosti raspravljeno treba li ostati na terapiji aminosalicilatima ili ih ukinuti (19). Nažalost, mali broj pacijenata može unutar prve godine primjene razviti nefrotoksičnost (6).

Ako je bolest progredirala do umjerenog/teškog stadija, oboljele je potrebno liječiti tiopurinima i/ili biološkim lijekovima (7). Tiopurini su u upotrebi od 1960-ih, a koriste se kada su pacijentima potrebne više od 2 godišnje doze steroida zbog čega ih se naziva „sredstvima za uštedu kortikosteroida“ te kada se ne podnosi ili osoba nije uspješno reagirala na terapiju mesalazinom (20,21). Azatioprin, tiopurinski lijek, predlije je koji se metabolizira do svog farmakološki aktivnog metabolita 6-tiogvanin nukleotida (6-TGN). Nadalje, 6-TGN kao analog purina inhibira replikaciju DNA (engl. *deoxyribonucleid acid*) i potiskuje proliferaciju T limfocita što rezultira imunosupresijom. Osim toga, azatioprin inhibira razne gene koji su povezani s crijevnom upalom te infiltracijom leukocita u crijevima (22).

Prije početka terapije tiopurinima, važno je provesti test provjere postoji li genetski polimorfizam enzima TPMT (engl. *thiopurine methyltransferase*) kako bi se izbjegle toksičnosti azatioprina te postigao brži terapijski odgovor (23). Ovisno o genotipu osobe određuje se fenotip, a posljedično i doziranje. Glavna podjela uključuje tri metabolizatora: normalni, srednji ili slabi. Maksimalne doze daju se normalnim metabolizatorima dok je za TPMT srednje metabolizatore potrebno razmotriti niže početne doze od uobičajenih. Kod slabih TPMT metabolizatora daju se značajno smanjene doze ili se razmatra upotreba alternativnog lijeka (24). I povećana i snižena aktivnost TPMT-a snosi posljedice. Povećana aktivnost može dovesti do hepatotoksičnosti dok je snižena sklona poticanju razvoja mijelosupresije. U kliničkoj praksi, najčešće se azatioprin neće koristiti sam u induciranju remisije već u kombinaciji s biološkim lijekovima. Nakon postignute remisije, terapiju je potrebno nastaviti minimalno dvije godine, a prema nekim istraživanjima i do četiri. Ako

pacijent prestane uzimati tiopurine nakon kratkog perioda liječenja, veće su šanse za recidiv. Za održavanje remisije uglavnom se koriste 5-aminosalicilati uz tiopurine (23).

Ako se radi o blagoj do umjerenoj bolesti u kojoj pacijent nije reagirao na terapiju aminosalicilatima, za indukciju remisije mogu se uvesti kortikosteroidi (5). Oni se vežu na receptore unutar stanične jezgre pri čemu blokiraju transkripciju upalnih gena (6). Liječenje se započinje s povećanim dozama (za prednizon 40-60 mg) koje se onda postupno smanjuju, a očekivani terapijski učinak predviđa se unutar dva tjedna liječenja. Važno je napomenuti da nije svejedno koji će se kortikosteroid primjenjivati. Odabrani su oni koji se u velikom postotku metaboliziraju u jetri te tako ostvaruju minimalnu sistemsku aktivnost. Nakon što se postigne remisija, kortikosteroidi se moraju ukinuti zbog njihovog nesigurnog profila pri dugotrajnoj primjeni te neučinkovitosti u održavanju kliničke remisije (5).

Posljedice dugotrajne primjene su brojne, a neke od njih su osteoporoza, glaukom, katarakta, dijabetes melitus, oportunističke infekcije, venska tromboembolija, povećan rizik od prijeloma... Također, u slučaju pogoršanja stanja, prisutne su česte promjene raspoloženja. Zbog svega navedenog, preporuka je što manje koristiti kortikosteroide iz prve generacije kao što su prednizon i prednizolon, a u terapiju uvesti budezonid. On je steroid koji djeluje ciljano na mjesto upale zbog čega su nuspojave svedene na minimum (6). Ako pacijent mora uzimati steroide minimalno dva puta godišnje ili ne može smanjiti dozu potrebno je prijeći na jaču terapiju. Sljedeći korak je uvođenje tiopurina ili bioloških lijekova (5).

Ulcerozni kolitis karakterizira intestinalna infiltracija citokinima. Biološka terapija usmjerena je na selektivnu inhibiciju uzročnika upale. Glavni predstavnik velike obitelji proupalnih citokina je TNF- $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor alpha*) čija intenzivna ekspresija dovodi do razvoja teške kronične upale. Monoklonska protutijela koja inhibiraju njegov učinak su infliksimab, golimumab i adalimumab (5,6). Infliksimab je najčešće korišteni biološki lijek u terapiji ulceroznog kolitisa. Često se koristi s azatioprinom radi indukcije kliničke remisije. Prednost zajedničkog korištenja je veći postotak zacjeljenja sluznice te smanjenje mogućnosti razvoja imunološke reakcije na protutijelo. Osim induciranja remisije, inhibitori TNF- $\alpha$  koriste se i za njezino održavanje (5).

U terapiji ulceroznog kolitisa koriste se i blokatori integrina koji će spriječiti moć integrina u usmjeravanju leukocita te će se tako sluznica zaštititi od intestinalne upale. Glavnu ulogu ima  $\alpha 4\beta 7$  integrin. Vedolizumab se pokazao sigurnim i podnošljivim lijekom iz ove skupine. Pretpostavlja se da je razlog toga što ostvaruje selektivni učinak unutar crijevne

sluznice što sprječava razvoj sistemskih nuspojava. Koristi se ako nema odgovora na inhibitore TNF- $\alpha$ . Drugi lijek iz te skupine je etrolizumab koji selektivno cilja na  $\beta 7$  podjedinicu. Biološka terapija ima velike prednosti među kojima je visoka stopa učinkovitosti, selektivnost te jako mala toksičnost, nažalost terapija iziskuje veliku količinu novca te i u slučaju učinkovitosti postoji mogućnost sekundarnog gubitka odgovora (6). Ona je primjer terapije budućnosti jer je usmjerena na personalizaciju terapije. Takva terapija bi u budućnosti mogla smanjiti neuspjeh liječenja i smanjiti troškove ako se gleda dugoročno (25).

Pitanje koje je aktualno kada se razmatra patofiziologija ulceroznog kolitisa je uzrokuje li poremećeni crijevni mikrobiom bolest ili je njezina posljedica (11). Cilj transplantacije fekalne mikrobiote je obnoviti crijevnu mikrofloru upaljene sluznice odnosno povećati raznolikost i brojnost crijevne mikrobiote (26). Kao izvor fekalne mikrobiote koristila bi se stolica zdravog donora. Primjerice, 2015. godine provedena je studija gdje je 7 od 9 pacijenata postiglo privremenu remisiju, a od tih 7 njih 5 ostalo je u produljenoj remisiji (11). Iako ova terapija ima visok potencijal potrebno je ispitati načine na koje će se vršiti transplantacija, utvrditi kriterije za odabir donora, koliko često će biti potrebno vršiti transplantaciju, ali odgovoriti i na mnoga druga brojna pitanja kako bi se mogao definirati dugoročni ishod i sigurnost primjene (26).

Postoje mnogobrojni terapijski cijevi na čijem se ostvarivanju aktualno radi. Male oralne molekule mogle bi biti od velikog značaja u budućnosti. Među njih ubrajamo inhibitore JAK-STAT signalnog puta (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) te pozitivne alosteričke modulatore sfingozin 1 fosfat receptora (ozanimod i etrasimod). *Per os* terapija raspolaže mnogim prednostima kao što su jednostavnost primjene, smanjenje troškova te veća prihvatljivost pacijenata. Ipak, ti lijekovi moraju proći kroz još kliničkih faza istraživanja kako bi se svrstali u redovitu terapiju liječenja ulceroznog kolitisa (6).

## 1.6.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Prehrana ima ključnu ulogu u određivanju sastava crijevne mikroflore (6). Kako vesternizacija sa sobom nosi loše prehrambene navike, tako i kao posljedicu nosi porast učestalosti upalnih bolesti crijeva (4). Iako su dosadašnja istraživanja pokazala da hrana nije nužno uzročnik ulceroznog kolitisa, regulacija prehrane ima važnu ulogu u razvoju bolesti (6). Namirnice poput kave, gaziranih pića, alkohola, masne i začinjene hrane, orašastih plodova,



sjemenki, mliječnih proizvoda, crvenog mesa te sirovog voća i povrća jedne su od najučestalijih namirnica koje dovode do pogoršanja bolesti (3). Za pacijenta je teško odrediti dijetu koje bi se trebao pridržavati zbog čega bi prije preporuke specifične dijetete bilo korisno procijeniti disbiozu te prema tome napraviti individualni pristup prehrani. Jedna od preporuka primjena je protuupalne dijetete. Ona se bazira na unosu protuupalnih začina i fitonutrijenata među kojima se ističe povećan unos omega 3 polinezasićenih masnih kiselina (4).

Za oboljele je od velikog značaja podrška bliskih ljudi. Dugotrajno uzimanje velike količine lijekova, pogoršanja simptoma te otežani društveni život samo su neki od razloga razvoja depresije ili tjeskobe. Za pacijente je važno da se za vrijeme aktivnosti bolesti odmaraju te ako je ikako moguće izbjegavaju psihičke napore jer stres pogoršava stanje bolesti. Predlaže se i učenje tehnika upravljanja stresom kako bi došlo do poboljšanja (6).

Fizička aktivnost ima sklonost poboljšanju kvalitete života u oboljelih. Niz je pozitivnih stavki kao što su poboljšanje psihičkog stanja, jačanje izgubljene mišićne mase i snage, poboljšanje imunološkog odgovora te mineralne gustoće kostiju. Studije su pokazale da čak i umjerena tjelovježba može dovesti do velikih poboljšanja. Važno je da se intenzitet vježbanja postupno povećava kako ne bi došlo do pogoršanja bolesti (27).

Obzirom na porast učestalosti ulceroznog kolitisa te kompleksnu farmakoterapiju i nefarmakološke mjere, važno je da svim zdravstvenim radnicima uključenim u liječenje ove bolesti budu dostupna najnovija istraživanja iz područja upalnih bolesti crijeva. Nadalje, obzirom na njihov ograničen raspored, poželjno je da sažetci istraživanja sadrže sve relevantne informacije koje će poslužiti zdravstvenim radnicima kao izvor informacija o ulceroznom kolitisu.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata s ulceroznim kolitisom te pobliže opisati mogućnosti liječenja ulceroznog kolitisa.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Ovaj diplomski rad napisan je u obliku presječnog istraživanja u kojem je analizirana kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih ispitivanja u pacijenata s ulceroznim kolitisom. Navedeni sažeci dostupni su na medicinskog bibliografskoj bazi podataka Medline. Prilikom pretraživanja baze postavljeno je nekoliko uvjeta. Pretraživani su radovi u periodu od 2018.-2022. uz uvjet da je tip istraživanja RCT (engl. *Randomized controlled trial*) tj. randomizirani kontrolirani klinički pokus. Dodatni postavljeni filtar je dostupnost sažetaka.

Prilikom ocjenjivanja kvalitete sažetaka korištene su CONSORT-A smjernice za sažetke (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) koje bi trebali pratiti svi istraživači prilikom pisanja sažetaka. CONSORT-A smjernice prikazane su na Slici 3. Istraživanje je provedeno u srpnju 2023. godine.

STAVKA	OPIS
1.naslov	1.određivanje istraživanja kao randomiziranog
2.autori	2.kontakt podaci za odgovarajućeg autora
3.dizajn ispitivanja	3.opis dizajna ispitivanja (npr. paralelno, cluster ispitivanje...)
4.ispitanici	4.kriteriji prihvatljivosti za ispitivanje i mjesto gdje su prikupljeni podaci
5.intervencije	5.intervencije koje se odnose na svaku pojedinu grupu
6.cilj	6.jasno naveden cilj ili hipoteza istraživanja
7.ishod	7.jasno definiran primarni ishod istraživanja
8.randomizacija	8.kako su sudionici raspodijeljeni u pojedine grupe
9.zasljepljivanje	9.zasljepljenost ispitanika i/ili voditelja istraživanja
10.raspodjela ispitanika	10.broj ispitanika u svakoj pojedinoj skupini
11.regirutacija	11.status istraživanja
12.broj analiziranih ispitanika	12.broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod
13.ishod	13.rezultati primarnog ishoda za svaku pojedinu skupinu te procijenjena veličina učinka i njegova preciznost
14.štetni učinci	14.važni neželjeni događaji ili nuspojave
15.zaključak	15.interpretacija rezultata istraživanja
16.registracija istraživanja	16.broj registracije i ime registra
17.financiranje	17.izvor financiranja

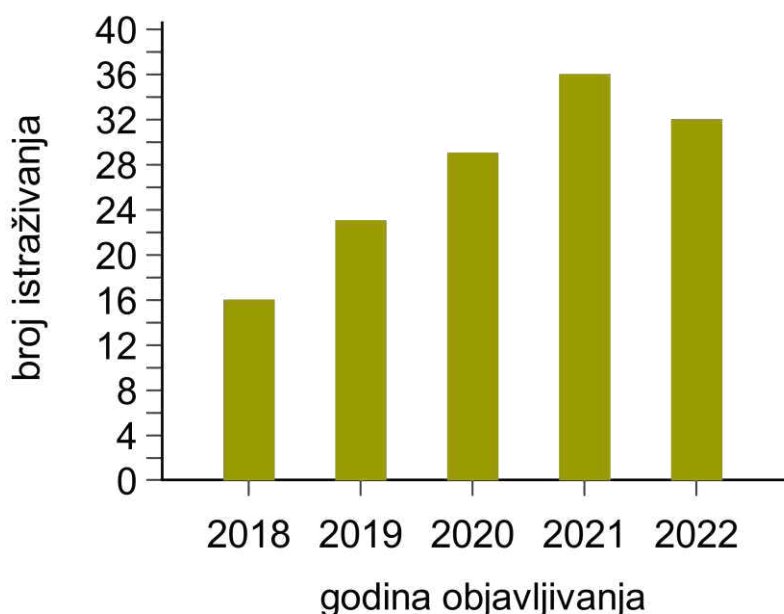
**Slika 3.** CONSORT kategorije uključene u procjenu kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja (27).

U programu Microsoft Office Excel zabilježeni su podaci koji su prikazani u proračunskoj tablici. Koristeći Windows alat MedCalc (v.11.5.1.0, MedCalc Software, Ostend, Belgija) pomoću hi-kvadrat testa napravljena je statistička analiza (28). Uspoređivana je razlika učestalosti CONSORT stavki u sažetcima koja su multicentričnog ili jednocentričnog karaktera. Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi, udjeli te p-vrijednost.

## **4. REZULTATI**

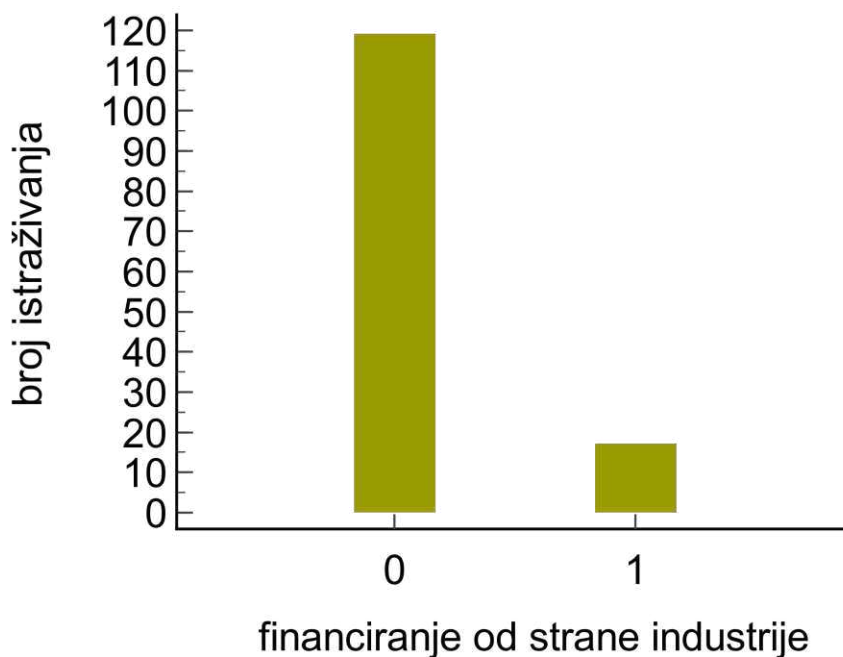
Kao izvor sažetaka znanstvenih istraživanja korištena je baza podataka Medline. Uz pomoć PubMed tražilice, koristeći „ulcerative colitis“ kao ključnu riječ pretraživanja uz kriterij uključenja svih sažetaka koji su objavljeni u periodu od 2018. – 2022., ponuđena su 273 sažetka na pregled. U daljnju statističku analizu prema CONSORT-A smjericama ušla je polovica sažetaka odnosno njih 136. Ostalih 137 radova nije odgovaralo značajkama potrebnim za analizu stoga nisu uključeni u daljnju evaluaciju. Razlog isključenja četiri istraživanja odsustvo je sažetka, dva istraživanja su animalnog tipa, 106 istraživanja nije ustrojeno kao randomizirano kontrolirano istraživanje, njih 24 tematski ne obrađuju samo ulcerozni kolitis već veliku važnost pridodaju Crohnovoj bolesti ili nekim drugim sistemskim bolestima te jedan rad nije uključen zbog toga što je članak povučen.

Na slici 4. nalazi se graf koji prikazuje ovisnost broja istraživanja i godine njihova objavljivanja. Vidljivo je kako se s godinama broj istraživanja povećava iako je 2022. godine prisutno zanemarivo odstupanje od kontinuiteta porasta objavljivanja radova koje je za 3% manje od onog maksimalnog iz 2021. godine. Najveći broj radova na ovu temu, njih 36 od ukupnih 136, objavljen je u 2021. godini što čini 26,5% svih objavljenih radova.



**Slika 4.** Ukupan broj sažetaka istraživanja ulceroznog kolitisa u promatranom vremenskom period

Slika 3. prikazuje prisustvo odnosno odsustvo podatka o financiranju od strane neke industrije. Značajno je veliki razmjer između prethodne dvije navedene mogućnosti. Čak 119 radova, od njih 136, nisu imali navedenu financijsku potporu što obuhvaća 87,5% radova. Za samo 12,5% radova bilo je navedeno da su financirani.



**Slika 5.** Ukupan broj sažetaka istraživanja ulceroznog kolitisa financirani od strane industrije.

U nešto više od polovice istraživanja (N=81, 59,6%) broj ispitanika bio je manji od 100. Bolnica se, kao mjesto provođenja istraživanja, navodi u samo 18,4% (N=25) dok za čak 83,1% sažetaka nije navedena zemlja u kojoj se provodilo istraživanje. Ipak, zasigurno se može izdvojiti Japan u kojem je provedeno najviše istraživanja, njih 5,1% te Kina s 2,9%.

Uzimajući u obzir svih 17 stavki CONSORT-A dobivena je vrijednost medijana za zbroj svih stavki koja iznosi 9, dok je interkvartilni raspon 7-11. Najveći broj ispunjenih stavki je 16 dok je najmanji 2 iz čega proizlazi zaključak da nijedno istraživanje nije sadržavalo 100% potrebnih stavki koje su pripisane CONSORT-A listom odnosno nijedno nije imalo svih 17 stavki.



**Tablica 1.** Razlike učestalosti CONSORT-A stavki prisutnih u istraživanjima o ulceroznom kolutisu između istraživanja koji su provedeni u više centara ili u jednom.

	N (%) 136	N (%) 41	N (%) 95	p vrijednost*
	ukupno	multicentrični	jednocentrični	
Naslov	87 (64,0)	31 (75,6)	56 (58,9)	0,064
Autori	65 (47,8)	25 (61,0)	40 (42,1)	0,044
Dizajn istraživanja	16 (11,8)	9 ( 22,0)	7 (7,4)	0,016
Sudionici	12 (8,8)	10 (24,4)	2 (2,1)	< 0,001
Intervencije	129 (94,9)	39 (95,1)	90 (94,7)	0,926
Cilj	118 (86,8)	35 (85,4)	83 (87,4)	0,753
Ishod	87 (64)	36 (87,8)	51 (53,7)	<0,001
Randomizacija	8 (5,9)	6 (14,6)	2 (2,1)	0,005
Zasljepljivanje	76 (55,9)	30 (73,2)	46 (48,4)	0,008
Raspodjela sudionika	64 (47,1)	26 (63,4)	38 (40,0)	0,012
Status istraživanja	14 (10,3)	7 (17,1)	7 (7,4)	0,089
Broj analiziranih ispitanika	55 (40,4)	27 (65,9)	28 (29,5)	<0,001
Primarni ishod	87 (64,0)	36 (87,8)	51 (53,7)	<0,001
Štetni učinci	35 (25,7)	18 (43,9)	17 (17,9)	0,002
Zaključak	103 (75,7)	22 (53,7)	81 (85,3)	<0,001
Registracija	67 (49,3)	29 (70,7)	38 (40,0)	0,001
Izvor financiranja	17 (12,5)	14 (34,1)	3 (3,2)	< 0,001

\*hi-kvadrat test

Kao što je već prethodno spomenuto, kako bi se rad više vrednovao te smatrao kvalitetnijim i pouzdanijim, potrebno je pratiti CONSORT smjernice. U tablici 1 za svaku pripadajuću stavku iz CONSORT-A prikazan je broj odnosno postotak od ukupnog broja radova (N= 136) koji ju posjeduje. Generalno gledano, većina sažetaka uključuje jasno navedene intervencije (94,9%) i ciljeve (86,8%) dok je pojavnost stavki kao što su sudionici (8,8%), randomizacija (5,9%), status istraživanja (10,3%) te izvor financiranja (12,5%) drastično manja. Između ostalog, u tablici je prikazana pojavnost stavki ovisno o tome je li istraživanje multicentrično ili jednocentrično. Gotovo trećina istraživanja multicentričnog je karaktera (30,1%) dok je ostalih 69,9% istraživanja provedeno u jednom centru. Interkvartilni raspon za multicentrična istraživanja je 9-12,25, a za jednocentrična 7-10 dok vrijednost medijana iznosi 12 za multicentrična i 9 za jednocentrična istraživanja. Od sveukupno 17 stavki, tri su pokazale statističku značajnost s vrijednošću  $p < 0,05$ , a to su autori, dizajn istraživanja i raspodjela sudionika. Naslov, intervencije, cilj i status istraživanja stavke su koje nemaju statistički značaju razliku s vrijednošću  $p > 0,05$ . Sve preostale stavke imaju jaku statističku razliku čija je p-vrijednost  $p < 0,01$ , a to su: sudionici, ishod, randomizacija, zasljepljivanje, broj analiziranih ispitanika, primarni ishod, štetni učinci, zaključak, registracija te izvor financiranja. Svi navedeni podatci iz tablice 2 dobiveni su pomoću hi-kvadrat testa u MedCalc programu.

## **5. RASPRAVA**

Izuzetno je važno da znanstveni radovi odlikuju transparentnošću, jasnoćom i sažetcima koji pružaju dovoljnu količinu informacija potrebnih za donošenje određenih zaključaka o istraživanoj temi. Upravo zbog toga, kako bi se autorima olakšao put do objavljivanja kvalitetnog sažetka, ali i čitateljima osiguralo pouzdanje u publicirane informacije, razvijen je skup smjernica pod nazivom CONSORT. Njih bi svaki autor trebao uzeti u obzir prilikom pisanja i objavljivanja randomiziranog kontroliranog istraživanja. Sama kvaliteta sažetaka ima značajnu važnost jer velik broj čitatelja procjenjuje istraživanje isključivo na temelju informacija koje su prisutne u sažetku, pri čemu uopće ne pristupaju punoj verziji rada (29). Čest razlog toga je i taj što popriličan broj radova nema besplatan pristup za potpunu verziju ili nedostatak vremena za iscrpnije proučavanje.

Od pregledanih 136 radova na temu ulceroznog kolitisa niti jedan sažetak nije u potpunosti obuhvatio svih 17 stavki CONSORT-a. Može se izdvojiti samo jedan rad koji sadržava 16 smjernica, dok su radovi s 9 i 10 smjernica najučestaliji (s postotcima od 16,9% i 14,7%). Rad sa 16 stavki CONSORT-a, objavljen u području *Gastroenterology & Hepatology* u časopisu *Lancet*, za 2023. godinu, ima čimbenik odjeka 35,7 te se nalazi u prvom kvartilu.

Više od polovice radova, njih 63,2 %, sadrži barem pola potrebnih sastavnica. Stavke s najvećim postotkom odstupanja u svih 136 radova su: sudionici i tip randomizacije dok su se u analizi radova podijeljenih na multicentrične odnosno jednocentrične istakle i druge stavke. Kod jednocentričnih istraživanja to su sudionici, randomizacija, status istraživanja i izvor financiranja, a dizajn, randomizacija i status istraživanja kod multicentričnog tipa. Rezultati ovog rada prikazali su veću prisutnost komponenti CONSORT-a kod istraživanja koja su provedena u više centara. Važno je istaknuti specifičnost ovih studija, a to je ta da nisu pratila „trend“ snižavanja stope provođenja istraživanja o ulceroznom kolitisu za vrijeme pandemija COVID-19 kada je značajan broj znanstvenika zaustavio svoja tadašnja istraživanja i preusmjerio ih tadašnjem aktualnom globalnom problemu. Ta činjenica potvrđuje da je ulcerozni kolitis i dalje nedovoljno istražena bolest o čijoj se patofiziologiji i farmakologiji još puno toga mora spoznati.

Na temelju provedenih statističkih analiza, kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja o ulceroznom kolitisu može se opisati kao djelomična sljedivost CONSORT-A smjernica. Točnije, dostupni sažetci prisutni na *PubMed-u* mogu doprinijeti zdravstvenim radnicima, kao i laicima, u novim saznanjima o samoj bolesti, ali uz određenu dozu sumnjičavosti i potrebnu provjeru aktualnih saznanja iz dodatnih izvora. Prostor za

napredak je itekako prisutan i potreban jer je ulcerozni kolitis bolest koja je uhvatila zamah te se prema velikoj većini dosadašnjih istraživanja očekuje povećanje prevalencije u budućnosti, a samim time i potreba za novim saznanjima kako bi terapije liječenja i održavanja remisije bile što uspješnije, život oboljelih što kvalitetniji, a financijsko opterećenje zdravstva što manje.

Kao i sva istraživanja i ova studija posjeduje određena ograničenja. Prilikom pretraživanja tražilice na PubMed-u koristeći „*ulcerative colitis*“ kao ključnu riječ uz naznačene filtre za radove koji su isključivo randomizirana kontrolirana istraživanja te posjeduju sažetak, dostupan je relativno mal broj istraživanja (N=136). Upravo zbog toga nedostatan broj sažetaka jedno je od ograničenja ovog rada. Ipak, ako se održi jednaka zainteresiranost znanstvenika za temu ulceroznog kolitisa, broj radova trebao bi porasti u bliskoj budućnosti. Drugo ograničenje korištenje je samo jedne baze podataka, MEDLINE-a, kao izvora svih prikazanih informacija. Iako je MEDLINE izrazito kvalitetna bibliografska baza podataka s radovima iz područja biomedicine, preporuka je koristiti veći broj pouzdanih izvora informacija kako bi na samom kraju rad odlikovao što većom kvalitetom.

## **6. ZAKLJUČAK**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. Uzimajući u obzir analizu kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja prema CONSORT-A smjernicama, sažetci prikazani u ovoj studiji ne mogu se okarakterizirati kao niskokvalitetni, ali isto tako ne prikazuju ni zavidnu kvalitetu.
2. Niti jedan istraženi sažetak nije sadržavao svih 17 potrebnih sastavnica s CONSORT-A liste.
3. Prisutan je porast broja istraživanja u promatranom vremenu.
4. Stavka s najmanjom zastupljenošću, neovisno radi li se o multicentričnom istraživanju ili ne, je način randomizacije ispitanika.
5. Najčešće zastupljene stavke su jasno opisane intervencije i cilj istraživanja.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020;9:294.
2. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16-27.
3. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-22.
4. Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):944.
5. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
6. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765474.
7. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B i sur. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
8. Jonathan P Segal, Jean-Frédéric LeBlanc, Ailsa L Hart. *Clinical Medicine*. 2021;21(2):135-9.
9. Adams SM, Close ED, Shreenath AP. Ulcerative Colitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2022;105(4):406-11.
10. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
11. de Lange KM, Barrett JC. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *J Autoimmun*. 2015;64:91-100.
12. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory bowel disease. 2023. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 10. srpnja 2023.]
13. Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C. sur. al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers* 6, 74 (2020).
14. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989;18(1):73-82.

15. Jajam M, Bozzolo P, Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(10):1242-8.
16. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-67.
17. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD000544.
18. Mikami Y, Tsunoda J, Suzuki S, Mizushima I, Kiyohara H, Kanai T. Significance of 5-Aminosalicylic Acid Intolerance in the Clinical Management of Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2023;104(1):58-65.
19. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):363-78.
20. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000478.
21. Magro F, Cordeiro G, Dias AM, Estevinho MM. Inflammatory Bowel Disease - Non-biological treatment. *Pharmacol Res*. 2020;160:105075.
22. Mallick B, Malik S. Use of Azathioprine in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022;14(5):24874.
23. Alamilla-Sanchez ME, Alcalá-Salgado MA, Alonso-Bello CD, Fonseca-Gonzalez GT. Mechanism of Action and Efficacy of Immunosuppressors in Lupus Nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021;14:441-58.
24. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). [Internet] CPIC Guideline for Thiopurines and TPMT and NUDT15. [pristupljeno 22. listopada 2023.]; Dostupno na: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/>.
25. Bhattacharya A, Osterman MT. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):717-29.
26. Matsuoka K. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Immunol Med*.

2021;44(1):30-34.

27. Kim B, Chae J, Kim EH, Yang HI, Cheon JH, Kim TI i sur. Physical activity and quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(27):26290.
28. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG i sur.;CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5(1):20.
29. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG i sur.; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;22;5(1).

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata s ulceroznim kolitisom te pobliže opisati mogućnosti liječenja ulceroznog kolitisa.

**Materijal i metode:** U izradi ovog diplomskog rada korišteni su sažetci randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata s ulceroznim kolitisom koji su dostupni na MEDLINE bazi podataka. Rad je napisan u obliku presječne studije u kojoj je analizirana kvaliteta sažetaka prema smjernicama CONSORT-a.

**Rezultati:** Pretragom radova pronađena su 273 rada od kojih je, uzimajući u obzir određene kriterije, u dajnju analizu ušlo njih 136. Niti jedan rad nije sadržavao svih 17 stavki CONSORT-A liste, dok je više od polovice radova obuhvaćalo minimalno polovinu stavki CONSORT-A smjernica. Stavke s najvećom učestalošću su jasno navedene intervencije (94,9%) i cilj (86,8%), dok su one s najmanjom sudionici, randomizacija, status istraživanja te izvor financija. Uspoređujući učestalost CONSORT stavki između sažetaka čije je istraživanje multicentrično odnosno jednocentrično dokazana je statistički značajna razlika s vrijednošću  $p < 0,05$  za tri stavke (autori, dizajn istraživanja i raspodjela sudionika) dok su naslov intervencije, cilj i status istraživanja stavke bez statistički značajne razlike s vrijednošću  $p > 0,05$ .

**Zaključak:** Uzimajući u obzir smjernice CONSORT-A liste, sažetci na temu ulceroznog kolitisa koji su obrađivani u ovom radu umjerene su kvalitete. Potrebno je poboljšanje kako bi se čitateljima osigurali sažetci koji odlikuju transparentnošću i pružaju nova, vjerodostojna saznanja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Quality analysis of abstracts of randomized controlled trials in patients with ulcerative colitis

**Objectives:** The aim of this study was to assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials in patients with ulcerative colitis and describe all treatment options for ulcerative colitis.

**Materials and methods:** Abstracts of randomized controlled trials in patients with ulcerative colitis, which are available on the PubMed database, were used in the preparation of this thesis. It was written in the form of a cross-sectional study in which the quality of abstracts was analyzed according to the CONSORT guidelines.

**Results:** A search of abstracts found 273 papers, of which, taking certain criteria into account, 136 were included in the present analysis. Not a single abstract contained all 17 items of the CONSORT-A list, while more than half of the abstracts included at least half of the CONSORT-A guideline's items. The items with the highest frequency have clearly stated interventions (94,9%) and the goal (86,8%), while those with the lowest frequency are participants, randomization, research status and source of funding. Comparing the frequency of CONSORT items between abstracts whose research is multicenter or single-center, a statistically significant difference with a value of  $p < 0,05$  was demonstrated for three items (authors, research design and distribution of participants), while title, interventions, goal and research status were items without statistical significance significant differences with a value of  $p > 0,05$ .

**Conclusion:** Taking into account the criteria of the CONSORT-A list, the abstracts on the topic of ulcerative colitis that were discussed in this paper are of moderate quality. There is clearly room for improvement in order to provide readers with summaries that are transparent and provide new, credible insights.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: [REDACTED]
- Datum i mjesto rođenja: [REDACTED]
- Državljanstvo: [REDACTED]
- Adresa stanovanja: [REDACTED]
- E-mail: [REDACTED]

**Obrazovanje:**

- 2006. – 2014. Osnovna škola Ivan Meštrović, Vrpolje
- 2014. – 2018. IV. Klasična gimnazija fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti, Sl. Brod
- 2018. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- 20.2.2023. – 25.8.2023. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Lučac te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski A razina