

Helicobacter pylori infekcija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Šarić, Željko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:722258>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Željko Šarić

**HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA U BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA
CRIJEVA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

doc. dr. sc. Darko Brnić, dr. med.

Split, srpanj 2024.

ZAHVALA

Veliko hvala mom prijatelju i mentoru, doc. dr. sc. Darku Brniću, na pruženoj pomoći, strpljenju i angažiranosti pri izradi ovog rada, ali i u cjelokupnom periodu studiranja.

Također zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima, bratu i sestri na svemu što su mi u životu omogućili. Uz strpljenje, ljubav i dobru volju, neiscrpan ste izvor motivacije i moj životni uzor.

Posebno zahvaljujem svojoj djevojci Ivani. Naš zajednički put još od srednje škole, preko mature i upisa na fakultet, obogaćen je još jednim uspjehom. Uz takvog suputnika, ne postoji cesta kojom se ne može proći.

Na kraju, zahvaljujem Bogu što me okružio ovim dobrim ljudima i prijateljima, koji su cijelo vrijeme uz mene.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. <i>Helicobacter pylori</i>	2
1.1.1. Epidemiologija <i>H. pylori</i> infekcije	2
1.1.2. Čimbenici virulencije i patogeneza	3
1.1.3. Dijagnoza <i>H. pylori</i> infekcije	5
1.1.4. Liječenje	7
1.2. Upalne bolesti crijeva.....	8
1.2.1. Epidemiologija	10
1.2.2. Etiologija i patogeneza	11
1.2.2.1. Crohnova bolest	11
1.2.2.2. Ulcerozni kolitis.....	13
1.2.2.3. Okolišni čimbenici i mikrobiota	15
1.2.3. Kliničke manifestacije	16
1.2.3.1. Crohnova bolest	16
1.2.3.2. Ulcerozni kolitis.....	18
1.2.3.3. Ekstraintestinalne manifestacije.....	20
1.2.4. Dijagnoza.....	21
1.2.5. Liječenje	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	26
2.1. Ciljevi istraživanja.....	27
2.2. Hipoteze	27
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	28
3.1. Ustroj istraživanja	29
3.2. Ispitanici	29
3.3. Postupci	30
3.4. Statistička analiza podataka	30
4. REZULTATI.....	31
5. RASPRAVA	37
6. ZAKLJUČCI.....	43
7. LITERATURA	45
8. SAŽETAK	56
9. SUMMARY	58

10. ŽIVOTOPIS.....	60
--------------------	----

POPIS KRATICA

ACTH - adrenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*)

APC - anitgen prezentirajuće stanice (engl. *antigen presenting cells*)

BabA - antigen krvne grupe vezujući adhezin (engl. *blood group antigen-binding adhesin*)

CagA - citotoksin-povezani gen A (engl. *cytotoxin-associated gene A*)

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

CDEIS - endoskopski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Crohn's disease endoscopic index of severity*)

CI - interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CRH - kortikotropin-oslobađajući hormon (engl. *corticotropin releasing hormone*)

CRP - C- reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

EIA - enzimski imunoeseja (engl. *enzyme immunoassay*)

HDI – indeks ljudskog razvoja (engl. *Human Development Index*)

HLA - humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

Hsp - protein toplinskog stresa (engl. *heat shock protein*)

IBD - upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

IL - interleukin (engl. *interleukin*)

IND - nedeterminantni kolitis (engl. *indeterminate colitis*)

IPP - inhibitori protonske pumpe (engl. *proton pump inhibitors, PPI*)

KBC – Klinički bolnički centar

MDP - muramil dipeptid(engl. *Muramyl dipeptide*)

MMP – metaloprotein (engl. *metaloprotein*)

NKT - T-stanicama prirodnim ubojicama (engl. *natural killer T cells*)

NOD2 - nukleotid vezujuća oligomerizacijska domena-sadržeci protein 2 (engl. *nucleotidebinding oligomerization domain-containing protein 2*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

OipA - vanjski upalni protein A (engl. *outer inflammatory protein A*)

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

OMP – protein vanjske membrane (engl. *outer membrane protein*)

PAI - otok patogenosti (engl. *pathogenicity island*)

pANCA - perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela (engl. *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies*)

PCR - lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

RR – relativni rizik (engl. *relative risk*)

RTG – rendgen (engl. *X-ray*)

SabA - Sijalična kiselina-vezujući adhezini (engl. *sialic acid binding adhesin*)

SAD - Sjedinjene Američke države

SAT - antigen iz stolice (engl. *stool antigen test*)

SES-CD - jednostavni endoskopski indeks za Crohnovu bolest (engl. *simple endoscopic score for Crohn's disease*)

T4SS - tip 4 sekrecijski sustav (engl. *type 4 secretion system*)

Th - pomagački T limfociti (engl. *T helper cells*)

TLR - Toll-u sličan receptor (engl. *Toll-like receptor*)

TNF - čimbenik nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*)

Treg - regulacijske T stanice (engl. *regulation T-cells*)

UBT - urea izdisajni test (engl. *urea breath test*.)

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

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

VacA - vakuolizirajući citotoksin A (engl. *vacuolating cytotoxin A*)

1. UVOD

1.1. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori je gram-negativni mobilni bacil spiralnog oblika koji preferira mikroaerofilne uvjete s nižom razinom kisika od atmosferske. Vodeći je patogen koji kolonizira ljudski želudac i uzrokuje niz bolesti poput kroničnog aktivnog gastritisa, želučanih i duodenalnih (peptičkih) ulceracija, limfoma povezanih sa želučanom sluznicom (MALT limfomi, engl. *mucosa-assisted lymphoid tissue*) i adenokarcinoma želuca. Druge vrste helikobaktera također mogu inficirati ljudsku ili životinjsku želučanu sluznicu i uzrokovati bolesti, ali su rjeđe pojavnosti (1). Prijašnji naziv *Campylobacter pylori* upućuje na sličnost s tim rodnom bakterijom, ali posebnosti helikobaktera, poput veće pokretljivosti zbog većeg broja bičeva, spiralnog oblika i jakog stvaranja ureaze, čine ga sposobnim za preživljavanje i infekciju želuca te različitim od ostalih vrsta kampilobaktera (2).

1.1.1. Epidemiologija *H. pylori* infekcije

Velikom meta analizom 1748 studija iz 111 zemalja svijeta, Chen i sur. prikazali su svjetske epidemiološke trendove infekcije bakterijom *H. pylori* od 1980. do 2022. godine uključujući gotovo 6 milijuna odraslih osoba i oko 300 tisuća djece i adolescenata. Rezultati ukazuju na svjetski pad prevalencije *H. pylori* infekcije u odraslih s 52,6 na 43,7% u promatranom vremenskom razdoblju, dok je u djece i adolescenata zabilježen rast te prevalencija danas iznosi oko 34,4%. Značajno smanjenje prevalencije *H. pylori* u odraslih može se objasniti poboljšanjem socioekonomskog statusa, opskrbom čistom vodom, boljim sanitarnim i higijenskim uvjetima te proširenjem indikacija za eradikacijsku terapiju, kao što je to slučaj u Japanu (3). Regije s višim indeksom ljudskog razvoja (engl. *Human development index*, HDI) bilježe nešto niže prevalencije, a one u Europi iznose 39,6% za odrasle te 29,1% za djecu i adolescente. S obzirom da je iz Hrvatske uključena samo jedna studija od 30 ispitanika, prevalencija od 13,3% nije pouzdan podatak (3). Slična studija, meta analiza iz 2015. godine, uključivala je 6538 hrvatskih ispitanika s prevalencijom od 52,7% što je u skladu s mediteranskim prosjekom (4). Učestalost infekcije raste s dobi, posebno u razvijenim zemljama, gdje su serološki pokazatelji u djece mlađe od 10 godina vrlo rijetko pozitivni, a maksimalna inficiranost od preko 50% doseže se nakon 60. godine života. Zemlje u razvoju imaju visoku pedijatrijsku prevalenciju, a maksimum inficiranosti od 80% može se očekivati prije 50. godine života (5). Životna prevalencija ulkusne bolesti u zaraženoj populaciji iznosi od 10 do 20%, a godišnja je incidencija oko 1% i raste s dobi. Osim niže učestalosti infekcije, bilježi se i pad incidencije ulkusne bolesti, broja hospitalizacija i intervencija zbog

komplikacija posebno u mlađih muškaraca, što je dovelo do izjednačavanja učestalosti među spolovima u razvijenim zemljama (5). Preko 90% duodenalnih i 80% želučanih ulkusa te do 90% adenokarcinoma želuca u podlozi imaju infekciju *H. pylori*, a rizik za karcinom u oboljelih iznosi oko 2% (5, 6).

1.1.2. Čimbenici virulencije i patogeneza

Želučana sluznica relativno je nepropusna za kiselinu zbog snažnog puferskog kapaciteta. Luminalni je pH nizak (1,0-2,0) i nepovoljan za rast i preživljavanje *H. pylori*, dok je na strani želučanog epitela pH fiziološki (7,4) (7). Zahvaljujući nekoliko glavnih procesa i čimbenika virulencije, *H. pylori* može preživjeti u kiselom mediju, kretati se do mjesta povoljnog pH, vezati se na receptore domaćina i oslobađati toksine koji oštećuju stanice domaćina (**Slika 1**) (8).

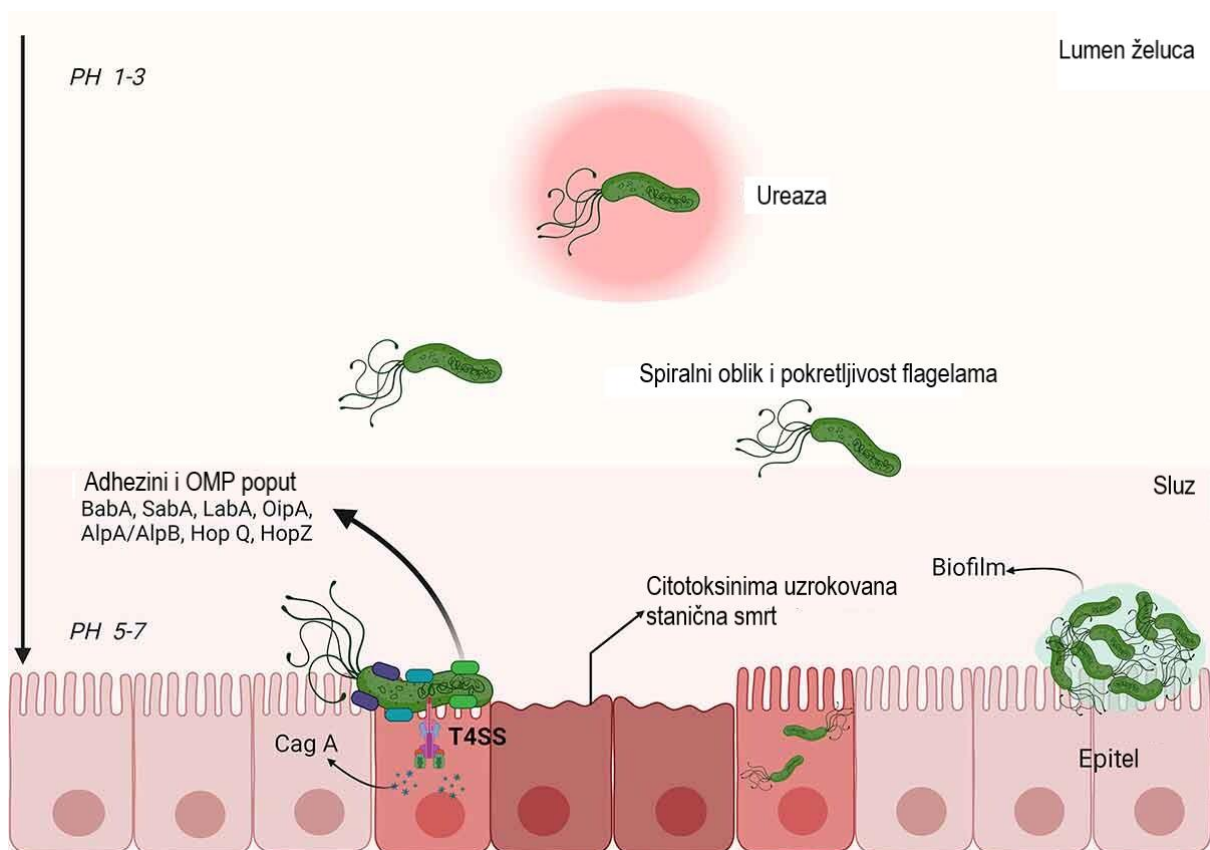
H. pylori sadrži nekoliko gena koji čine adaptivni mehanizam prilagodbe kiselom želučanom mediju, od kojih je najvažniji set od sedam gena povezanih s ureazom. Njih četiri kodiraju nastanak aktivnog oblika enzima ureaze smještene na površini bakterije i unutar nje. Urea krvlju dolazi do želučane sluznice te koristi bakterijama za puferiranje želučane kiseline tvoreći amonijak, koji veže slobodne vodikove ione i na taj način doprinosi alkalizaciji periplazmatskog prostora. Povećanom ekspresijom kiselinom aktiviranih kanala (UreI), *H. pylori* osigurava i ograničava ulazak ureje u citoplazmu bakterije i izlazak amonijaka u periplazmatski prostor samo u kiselom mediju, dok je kod neutralnog pH ovaj kanal zatvoren (9). Osim toga, promjena lokalnog pH oko bakterije dovodi do promjena u sastavu želučane sluzi, koja iz gel-stanja postaje viskozija i na taj način olakšava pokretljivost bakterije, što je drugi bitan čimbenik virulencije *H. pylori* (10).

Pokretljivost bakterije najvećim dijelom osiguravaju 4-6 unipolarno smještenih flagela koje omogućavaju njen prolazak kroz sluz do epitelih stanica i područja višeg (neutralnog) pH. Istraživanja ukazuju na važnost flagela kao čimbenika virulencije jer slabije pokretni sojevi teže koloniziraju i inficiraju sluznicu želuca (11). *H. pylori* također sadrži nekoliko gena važnih za kemotaksiju, koji omogućavaju izbjegavanje područja niskog pH i zaslužni su za najčešće sjelo infekcije smještene u antrumu želuca (12). Glavna podjedinica flagelarnog filameta, flagelin (hFlg), dokazano potiče humoralni imunološki odgovor domaćina i potencijalni je antigen djelovanja cjepiva (13).

H. pylori selektivno kolonizira sluznicu želuca koristeći adhezijske molekule na vanjskoj membrani (engl. *outer membrane protein*, OMP) koje prepoznaju peptidoglikane na površini želučanih epitelih stanica. Proces adherencije omogućuje bakterijama preživljavanje

želučane peristaltike i osiguranje hranjivih tvari potrebnih za rast kolonija i stvaranje toksina (8, 14). Među njima ističe se antigen krvne grupe vezujući adhezin (engl. *Blood group antigen-binding Adhesin*, BabA) koji identificira difukozilirani ABO/Lewis b (LeB) antigen prisutan na crvenim krvnim stanicama i epitelnim stanicama gastrointestinalne sluznice (14). Osim za prijanjanje, interakcijom BabA-LeB aktivira se signalizacija stanica domaćina koja dovodi do transkripcije gena ključnih u razvoju upale, intestinalne metaplazije i prekancerozne transformacije (15). Sijalična kiselina-vezujući adhezin (engl. *Sialic acid binding adhesin*, SabA) drugi je adhezin na površini vanjske membrane koji interakcijom s Lewis X (LeX) antigenom sluznice također podržava kroničnu upalu i povezuje se s teškom intestinalnom metaplazijom, atrofičnim gastritisom i karcinomom želuca (16). Ostali OMP prepoznati kao čimbenici virulencije *H. pylori* su proteini toplinskog stresa (engl. *Heat shock protein*, Hsp), vanjski upalni protein A (engl. *Outer inflammatory protein A*, OipA) i lipopolisaharidi (17).

U četvrtu se skupinu čimbenika virulencije važnih u patogenezi *H. pylori* ubrajaju toksini citotoksin-povezani gen A (engl. *Cytotoxin-associated gene A*, CagA) te vakuolizirajući citotoksin A (engl. *Vacuolating cytotoxin A*, VacA). CagA citotoksin kodiran je s 31 genom cag otoka patogenosti (engl. *Pathogenicity Island*, PAI) koji se ubrizgava u epitelne stanice sluznice želuca koristeći tip 4 sekrecijski sustav (engl. *Type 4 Secretion System*, T4SS) (18). Unutar stanice CagA stupa u interakciju s nekoliko proteina i ometa staničnu signalizaciju dovodeći do povećane ekspresije proupalnih citokina, disrupcije citoskeleta i promjena u polarnosti stanica što objašnjava i onkogeni potencijal sojeva koji sadrže cagPAI. Narušavanjem integriteta epitela *H. pylori* lakše dolazi do hranjivih tvari važnih za uspješnu kolonizaciju i daljnju invaziju sluznice želuca (18). VacA citotoksin otpušta se u staničnu membranu domaćina i formira kanale koji provode anione važne za nastajanje velikih kiselih vakuola. Dokazana je njegova mogućnost indukcije apoptoze ciljanjem na mitohondrije što dovodi do oslobađanja citokroma C i kaspaze 3. Također može uzrokovati nekrozu stanica, ometati proces autofagije želučanih stanica, a može imati i imunomodulacijsku ulogu inhibirajući aktivnost i proliferaciju T i B limfocita (19).



Slika 1. Čimbenici virulencije i patogeneza *H. pylori* (Preuzeto i prilagođeno prema: Lai Y, Wei W, Du Y, Gao J, Li Z. Biomaterials for Helicobacter pylori therapy: therapeutic potential and future perspectives. Gut Microbes. 2022;14:2120747. [Pristupljeno: 15. travnja 2024.]

1.1.3. Dijagnoza *H. pylori* infekcije

Pravilna dijagnoza *H. pylori* infekcije ključna je za odgovarajuće liječenje brojnih gastroduodenalnih bolesti. Dvije skupine testova dijele se ovisno o njihovoj invazivnosti, a ni jedan se ne smatra zlatnim standardom. Ipak, neki testovi su se pokazali pouzdaniji od drugih, a izbor metode ovisi i o kliničkim okolnostima (20). S obzirom da kolonizacija *H. pylori* sama po sebi nije bolest, testiranje se preporučuje u slučajevima peptičkog ulkusa, karcinoma ili MALT limfoma želuca niskog stupnja. Ostale su indikacije za testiranje dispepsija, produljena upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova ili aspirina, neobjašnjiva sideropenična anemija i imunološka trombocitopenija (21). Lijekovi iz skupine inhibitora protonske pumpe (IPP) mogu dati lažno negativne nalaze, zbog čega je potrebno barem dva tjedna prije testiranja ukinuti njihovu primjenu (22).

Invazivne metode testiranja uključuju histologiju, kulturu, brzi ureaza test i metodu lančane reakcije polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction*, PCR), a analizirani uzorci su biopati dobiveni tijekom gastroduodenoskopije. Histološkim pregledom rutinski obojanih

preparata može se dokazati prisutnost gastritisa, a specifičnim bojenjima po Giemsi ili srebrom mogu se prikazati savijeni mikroorganizmi spiralnog oblika (7, 20). U slučaju manjeg broja mikroorganizama imunohistokemijsko bojanje može biti od pomoći. Općenito se preporučuje uzimanje po dva uzorka iz područja antruma i korpusa (velika i mala krivina), te jedan iz područja incizure kao čestog mjesta prekanceroznih lezija (7, 20, 23). Visoka osjetljivost (95%) i specifičnost (98%) te mogućnost vizualizacije stupnja oštećenja želučane sluznice, čine histološka bojanja zlatnim standardom za direktno dokazivanje *H. pylori* infekcije (24). Kultivacija se radi ukoliko bolesnici ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju te je potrebno odrediti osjetljivost bakterije prema antibiogramu. Za rast je potrebno 3-6 dana u idealnim uvjetima (inkubacija na 37 °C, koncentracija kisika 2-5%, ugljičnog dioksida 5-10%). Čvrsti mediji koji se rutinski koriste sastoje se od *Columbia* ili *brucella* agara s dodatkom (lizirane) konjske ili ovčje krvi ili, alternativno, na posebnim podlogama s dodatkom antibiotika kao što je Skirrowljev medij (25). Brzim testom za otkrivanje ureaze bioplat želučane sluznice stavlja se u medij koji sadržava ureu i indikator. Prisutnost *H. pylori* dokazuje se promjenom boje medija nakon 1 do 2 sata zbog porasta pH uzrokovanog hidroliziranjem ureje djelovanjem ureaze s površine bakterije (7). PCR se može izvesti kao invazivna metoda, koristeći bioplat želučane sluznice i neinvazivna, koristeći uzorke sline ili stolice. Za amplifikaciju može se koristiti nekoliko različitih gena, a uzorci se smatraju pozitivnim ako postoji amplifikacija barem dva različita gena (26). RT-PCR (engl. *real time*) metoda je izbora kod bolesnika koji uzimaju IPP (27).

Endoskopske pretrage su invazivne i kao takve nose određene rizike za bolesnike, a zbog komorbiditeta, neugodnosti i cijene, nastoje se izbjeći kada je to moguće. Urea izdisajni test (engl. *Urea Breath Test*, UBT) visoke osjetljivosti (95-100%) i specifičnosti (95%) smatra se zlatnim standardom za primarnu dijagnozu *H. pylori* infekcije ili potvrdu njene eradikacije (20). Postupak nalaže ingestiju ureje obilježene radioaktivnim (¹⁴C) ili neradioaktivnim (¹³C) izotopom ugljika. Prisutnost bakterije dokazuje se mjerenjem obilježenog ugljičnog dioksida (¹³CO₂ ili ¹⁴CO₂) u izdahnutom zraku, koji označava hidrolizu obilježene uree na amonijak i najčešće ¹³CO₂ (20). Detekcija antigena *H. pylori* u uzorcima stolice (engl. *Stool Antigen Test*, SAT) također se koristi u potvrdi izlječenja infekcije. Zbog mogućih lažno negativnih nalaza, kod obje navedene metode potrebno je obustaviti primjenu antibiotika barem četiri i IPP-a barem dva tjedna prije provjere (22, 28). Može se provoditi u obliku enzimskog imunoeseja (engl. *Enzyme Immunoassay*, EIA) ili imunokromatografskog testa, koristeći monoklonska ili poliklonska protutijela (20). Najpouzdanijom kombinacijom smatra se EIA s monoklonskim protutijelima s 93% osjetljivosti i 94-100% specifičnosti (29). Serološka testiranja temeljena

na detekciji IgG protutijela kronično zaraženih bolesnika koriste se uglavnom za potvrdu dijagnoze u slučaju ograničenosti drugih metoda zbog lažno negativnih nalaza. Prednosti korištenja serologije ističu se kod uzimanja IPP-a ili antibiotika te prisutnosti krvarenja, atrofičnog gastritisa, karcinoma ili MALT limfoma želuca. Nedostatci poput nemogućnosti potvrde eradikacije, razlikovanja akutne od kronične infekcije uz niže osjetljivosti i specifičnosti, čine ovu metodu rjeđe korištenom u kliničkoj praksi od ostalih (20).

1.1.4. Liječenje

Modaliteti liječenja *H. pylori* infekcije promjenjivi su ponajprije zbog rastuće antimikrobne rezistencije (30). Potreba za postavljanjem jednostavnih smjernica kako bi se osigurala suradnja pacijenta kulminirala je prvim *Maastricht Consensus Report*-om 1997. godine. Tada je predstavljen europski model prve linije eradikacije trojnom terapijom dvama antibiotika, klaritromicinom (500mg, 2× dnevno) i amoksicilinom (1g, 2× dnevno) (u slučaju alergije na penicilin – metronidazol 500mg, 2× dnevno), i jednim antisekrecijskim lijekom, preporučen IPP (omeprazol 20mg, 2× dnevno), tijekom 7 dana (30, 31). *Maastricht 2-2000 Consensus Report* donio je novosti u predstavljanju četverostruke terapije kao druge linije liječenja s primjenom IPP-a, bizmut subsalicilata (2 tablete, 4× dnevno), metronidazola i tetraciklina (500mg, 4× dnevno) (30, 32). Na *Maastricht III Consensus Report* iz 2005. uviđa se potreba za promjenom prve linije liječenja na područjima visoke rezistencije na klaritromicin (15-20%) i uvođenje navedene četverostruke terapije kao prve linije liječenja (30, 33). *Maastricht IV/ Florence Consensus Report*, 2010. uz postojeće preporuke predlaže eradikaciju infekcije kod svih zaraženih bolesnika, neovisno o postojanju organske bolesti, uz produženje terapije na 10 do 14 dana. Također, povećanjem osjetljivosti i specifičnosti neinvazivnih metoda, detekcija UBT-om ili SAT-om četiri tjedna nakon provedene terapije predlaže se kao metoda potvrde eradikacije kako bi se izbjegla nepotrebna endoskopija (30, 34). Zadnji *Maastricht V/ Florence Consensus Report*, 2015. predlaže četverostruku terapiju u područjima visoke dvojne rezistencije na klaritromicin i metronidazol, uz trojnu terapiju s fluorokinolonima kao drugu liniju liječenja (30, 35). Unatoč navedenim smjericama i visokoj rezistenciji na klaritromicin i metronidazol, 66,3% liječnika primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj i dalje prepisuje trojnu terapiju temeljenu na klaritromicinu što doprinosi porastu stope rezistencije na navedene antibiotike (30).

1.2. Upalne bolesti crijeva

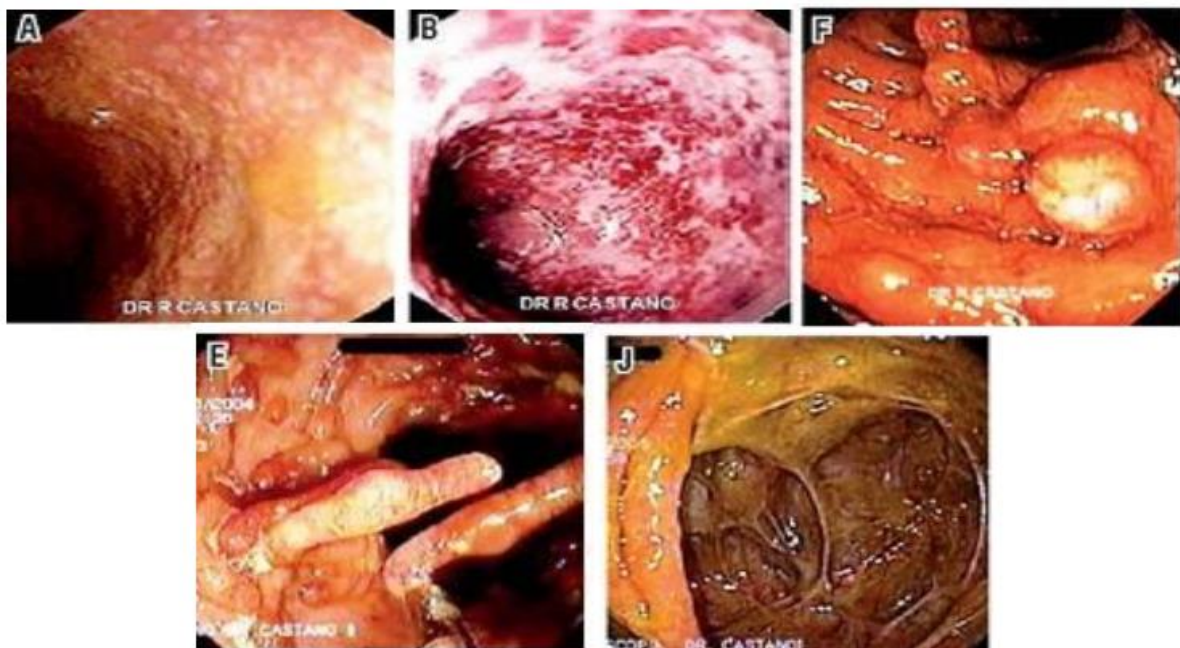
Upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) su kronične idiopatske relapsirajuće upalne bolesti gastrointestinalnog sustava s mogućim ekstraintestinalnim manifestacijama (36). Wilks i Moxon 1875. godine opisali su ulcerozni kolitis (engl. *ulcerative colitis*, UC) i uvrstili ga u medicinsku terminologiju, dok su Crohnovu bolest (engl. *Crohn disease*, CD) 1932. godine opisali Crohn i sur. te prvotno nazvali „regionalni ileitis“ (37, 38). Današnja podjela temelji se na Montrealskoj klasifikaciji iz 2005. godine, gdje je uz Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis dodan i nedeterminantni kolitis (engl. *indeterminate colitis*, IND) s preklapajućim obilježjima dviju bolesti. Razlike u kliničkoj prezentaciji potječu iz različite anatomske lokalizacije, histološke i endoskopske slike (39).

Anatomski, CD može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usne šupljine do anusa, s predominantnim zahvaćanjem terminalnog ileuma i kolona. Karakterizirana je takozvanim preskačućim (engl. *skip*) lezijama, odnosno izmjenama upalno promijenjenih i zdravih dijelova probavne cijevi (40). Histološki, glavna posebnost jest transmuralna granulomatозна upala bez kazeozne nekroze, koja može zahvatiti mezenterijalne te lokalne limfne čvorove. Mezenterij je zadebljan i skraćen s povećanim limfnim čvorovima, a masno tkivo mezenterija prirasta na antimezenterijsku stranu, što je patognomonično za Crohnovu bolest (40). Takav oblik upale preduvjet je za razvoj dviju glavnih komplikacija, strikturiranja zbog fibroze i fistuliranja s drugim dijelovima probavne cijevi, okolnim organima ili kožom. Perianalna bolest, koja uključuje fisure, apscese i fistule, poseban je oblik Crohnove bolesti jako kompliciran za liječenje. Ileokolonoskopski utvrđuje se kaldrmasti izgled sluznice i duboke uzdužne ulceracije (41) (Slika 2).



Slika 2. Endoskopske karakteristike CD. C. Granica zdrave i upaljene sluznice kolona. D. Linearna ulceracija. G. Rektalna stenoza. H. Duodenokolična fistula. (Preuzeto i prilagođeno prema: Castano R. The role of ileocolonoscopy in Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Revista Colombiana de Gastroenterologia*.2010.25.282-94. [Pristupljeno: 4. svibnja 2024.]

Suprotno tome, UC upalom kontinuirano zahvaća isključivo debelo crijevo počevši od rektuma, a prema Montrealskoj klasifikaciji tako se i dijeli: proktitis, lijevostrani kolitis (distalni) i pankolitis (prošireni, cijelo debelo crijevo) (39). Histološki, opisuju se promjene kronične upale s infiltracijom lamine proprije mononuklearnim upalnim infiltratom uz stvaranje limfatičnih nakupina, atrofija kripti, gubitak vrčastih stanica i metaplazija po tipu Panethovih stanica u silaznom kolonu. Aktivna faza upale uključuje nakupljanje neutrofila u kriptama i formiranje kriptapscesa koji erodiraju sluznicu i stvaraju pseudopolipe (40). Ilekolonoskopski opisuju se hiperemija, gubitak vaskularnog crteža, kontaktno krvarenje, ulceracije i prisutnost pseudopolipa (41) (**Slika 3**). „*Backwash ileitis*“ poseban je oblik upale terminalnog ileuma dostupnog ileoskopiji u aktivnoj fazi proširenog ulceroznog kolitisa, odnosno pankolitisa. Upalni infiltrat iz lumena kolona može retrogradno prolaziti kroz valvulu Bauchini i uzrokovati blažu upalu terminalnog ileuma nalik Crohnovoj bolesti zbog čega je važno uzeti biopat za patohistološku analizu (42).



Slika 3. Endoskopske karakteristike UC. A. Blagi oblik bolesti. B. Teški oblik bolesti. E. Pseudopolipi. F. Adematozni polip. J. Cekalna fibroza kao posljedica UC. (Preuzeto i prilagođeno prema: Castano R. The role of ileocolonoscopy in Inflammatory Bowel Disease (IBD). Revista Colombiana de Gastroenterologia.2010.25.282-94. [Pristupljeno: 4. svibnja 2024.]

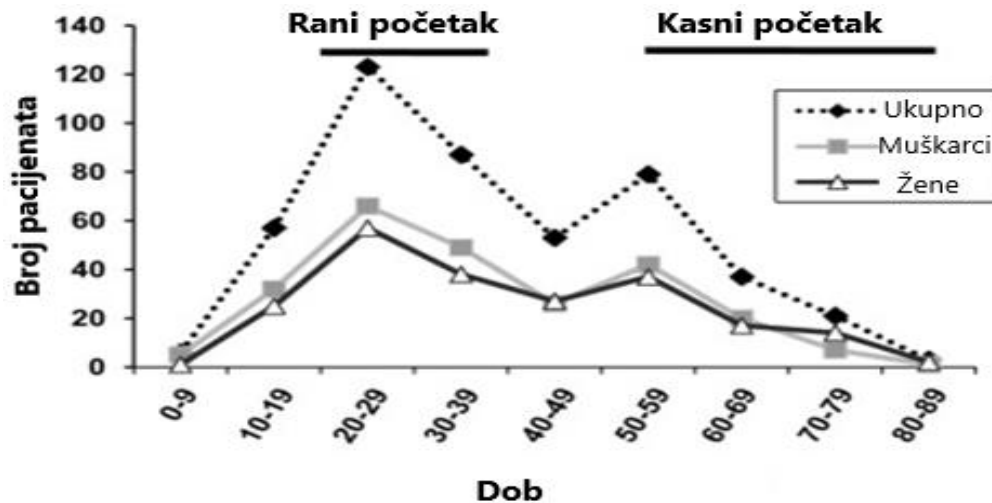
1.2.1. Epidemiologija

Globalno promatrajući epidemiološke trendove upalnih bolesti crijeva može se uočiti porast u gotovo svim segmentima (43). Nekad su smatrane bolestima zapadnog svijeta, a danas se zbog industrijalizacije zemalja u Aziji, Africi i Južnoj Americi prepoznaju kao svjetski problem i veliko opterećenje zdravstva općenito (43). Zapadne zemlje bilježe stabilizaciju incidencije, a prevalencija nastavlja rasti zbog niske dobi početka bolesti, nemogućnosti potpunog izlječenja uz stalan priljev novih slučajeva i relativno mali broj smrtnih slučajeva godišnje u oboljeloj populaciji. Očekuje se porast broja oboljelih osoba u Sjevernoj Americi nešto više od 2 milijuna slučajeva u 2020. godini na 4 milijuna do 2030. godine (43). Incidencija se Crohnove bolesti u Sjevernoj Americi kreće od 6,30/100 000 u Kaliforniji (Sjedinjene Američke Države, SAD), do 23,82/100 000 u Novoj Škotskoj (Kanada). Pojavnost je ulceroznog kolitisa u Sjevernoj Americi od 8,8/100 000 u Olmstedu (SAD), do 23,14/100 000 u Novoj Škotskoj (Kanada) (44). Prevalencija je IBD-a u Kanadi među najvišim na svijetu, a iznosi preko 0,75%, dok u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosi više od 0,45% (44, 45).

Unutar Europe, učestalost IBD-a znatno varira među regijama. Najveća incidencija CD-a zabilježena je u Nizozemskoj 22,8/100 000, dok je najniža incidencija prijavljena u Moldaviji 0,4/100 000 (45). Najveća incidencija UC-a prijavljena je na Farskim otocima 44,0/100 000, dok je najniža incidencija utvrđena u Rumunjskoj 2,5/100 000. Kao i na globalnoj razini, u Europi također postoji gradijent istok-zapad i jug-sjever, pri čemu sjeverna i zapadna Europa i svijet imaju veći broj oboljelih od južnih i istočnih zemalja (45).

Dobna raspodjela početka bolesti bimodalnog je oblika. Najveća je pojavnost u dobi između 20 i 30-40 godina, a drugi vrhunac u osoba iznad 50-60 do 70-80 godina, ovisno o promatranoj studiji (46) (**Slika 4**). Iako se obje bolesti mogu prvi put pojaviti u gerijatrijskoj populaciji, ona češće obolijeva od ulceroznog kolitisa. Općenito, na Zapadu mlađe žene češće obolijevaju od Crohnove bolesti, a stariji muškarci od ulceroznog kolitisa. Na Istoku prevladavaju muškarci bez obzira na dob i oblik bolesti (47).

Prema nacionalnom registru za IBD u Republici Hrvatskoj incidencija u djece do 18 godina iznosi 7,05/100 000 djece po godini (2,63 za Crohnovu bolest, 3,87 za ulcerozni kolitis te 0,55 za neklasificiranu kroničnu upalnu bolest crijeva). Tako visoka pedijatrijska incidencija odgovara incidencijama visoko razvijenih zemalja Europe i svijeta (48). Iako ne postoje podaci za cijelu hrvatsku populaciju, procjene su da je incidencija CD porasla na 10-15/100 000 stanovnika godišnje, a prevalencija je 2010. iznosila 106,5/100 000 stanovnika (49).



Slika 4. Dob pri postavljanju dijagnoze ulceroznog kolitisa. (Preuzeto i prilagođeno prema Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54. [Pristupljeno: 6. svibnja 2024.]

1.2.2. Etiologija i patogeneza

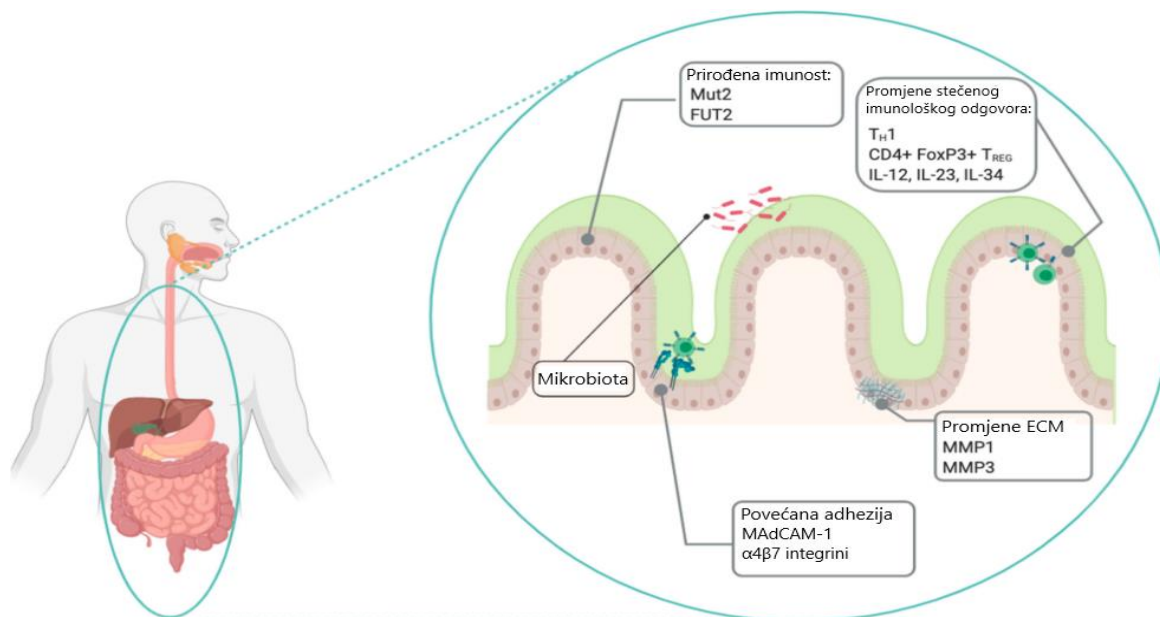
Unatoč dugogodišnjoj povijesti, velikom broju oboljelih i brojnim istraživanjima, etiologija i patogeneza ostaju nerazjašnjene. Danas se neadekvatan imunološki odgovor genetski predisponiranog pojedinca smatra glavnim uzrokom nastanka bolesti, a predmet istraživanja ostaju i brojni okolišni čimbenici (50). Njihovo potpuno razumijevanje potencijalno bi moglo pridonijeti otkrivanju novih načina liječenja, postizanju dužih remisija te bolje kvalitete života pacijenata (50).

1.2.2.1. Crohnova bolest

Najbolje istraženi čimbenici rizika su genetski. Do danas se identificiralo preko 200 gena odgovornih za nastanak Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, od kojih se većina preklapa (50). Studije blizanaca, obiteljske i etničke studije ukazuju na važnost genetske podloge, a dokazuju i veću ulogu genetike kod Crohnove bolesti, gdje je stopa podudarnosti 36% kod monozigotnih blizanaca (51). Također, značajna podudarnost monozigota s CD prijavljuje se u obliku lokalizacije i dobi dijagnoze bolesti, pri čemu se u oko 57% slučajeva bolest razvije unutar dvije godine kod drugog blizanca. Ulcerozni kolitis ima stopu podudarnosti od 14% kod monozigotnih blizanaca, a za obje bolesti kod dizigotnih blizanaca iznosi oko 4% (51). NOD2 (engl. *Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2*) prvi je otkriveni gen važan za patogenezu Crohnove bolesti, a nalazi se na 16.

kromosomu (52). On kodira unutarstanični protein koji prepoznaje MDP (engl. *Muramyl dipeptide*) antigen prisutan u peptidoglikanu gram pozitivnih i gram negativnih bakterija (52). Takva interakcija potiče lučenje antimikrobnog proteina defenzina i autofagiju koja kontrolira bakterijsku replikaciju, razgradnju i recikliranje citosolnog sadržaja i organela. Osim toga smatra se također važnim u regulaciji T-staničnog odgovora neovisnog o MDP (52). Druga dva gena važna u procesu autofagije i Crohnovoj bolesti su ATG16L1 (engl. *Autophagy related 16 like 1 locus*) i IRGM (engl. *Immunity-related GTPase family M protein*) (53). Gen IL23R kodira receptor za citokin IL23 (interleukin) koji regulira odgovor pomagačkih CD4+ Th17 (engl. *T-helper*) i CD8+ Tc17 stanica. Brojni aleli tog gena mogu imati različite uloge u nastanku IBD-a pri čemu je bitna uloga alela Arg381Gln gdje glutamin djeluje protektivno za razvoj obje bolesti (53). Mutacija NOD2 gena povezana je s lokalizacijom i povećava rizik za bolest ileuma, a isto tako je i rizični čimbenik za strikturirajući tip kod zapadne populacije. Ovakva se povezanost ne nalazi kod Azijata gdje je povezanost sa strikturirajućim tipom utvrđena kod mutiranog gena JW1 (54). Razlike postoje i za varijacije gena ATG16L1 i IL23R koji također nemaju takvog utjecaja na istočnu populaciju u odnosu na zapadnu. Gen NOD2 koristi se pri razlikovanju CD od UC i povezan je s većim rizikom od kirurške intervencije, a ATG16L1 s ranijim početkom bolesti i težom kliničkom slikom, pogotovo u pušača (49).

Kod Crohnove bolesti postoji poremećaj i urođene i stečene imunosti. Poremećaj urođene imunosti odnosi se na nedostatke u mukoznoj barijeri zbog promjena Mut2 i FUT2 gena (engl. *fucosyltransferase 2*) (55). Stečena imunost posredovana Th1 limfocitnim odgovorom i regulacijskim T stanicama (engl. *regulation T-cells*, Treg) dovodi do porasta citokina poput faktor tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor- α* , TNF- α), IL12, IL34 i IL23 (55). Povećana propusnost epitelne barijere omogućuje mikroorganizmima i toksinima prolazak do anitgen prezentirajućih stanica (engl. *antigen presenting cells*, APC), što dovodi do prezentacije antigena i aktivacije limfocita T (55). U zdravih osoba ovaj proces završi kontroliranom, ograničenom upalom, to jest imunom tolerancijom. Gubitkom funkcije Treg kod oboljelih od CD-a imunostna tolerancija se ne postiže, što predisponira nastanku kronične upale (55). Povećana migracija na mjesta upale također je određena preoblikovanjem izvanstaničnog matriksa kroz djelovanje metaloproteina (MMP-1 i MMP-3) i prekomjernom ekspresijom adhezijskih molekula kao što su MAdCAM-1 (engl. *mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*) i integrina $\alpha 4\beta 7$. Interakcija domaćina i patogena mikrobiote preko crijevnog epitela povezana je s evolucijom bolesti, a mikrobiota može također utjecati na ekspresiju gena domaćina podržavajući kroničnu upalu (55) (**Slika 5**).

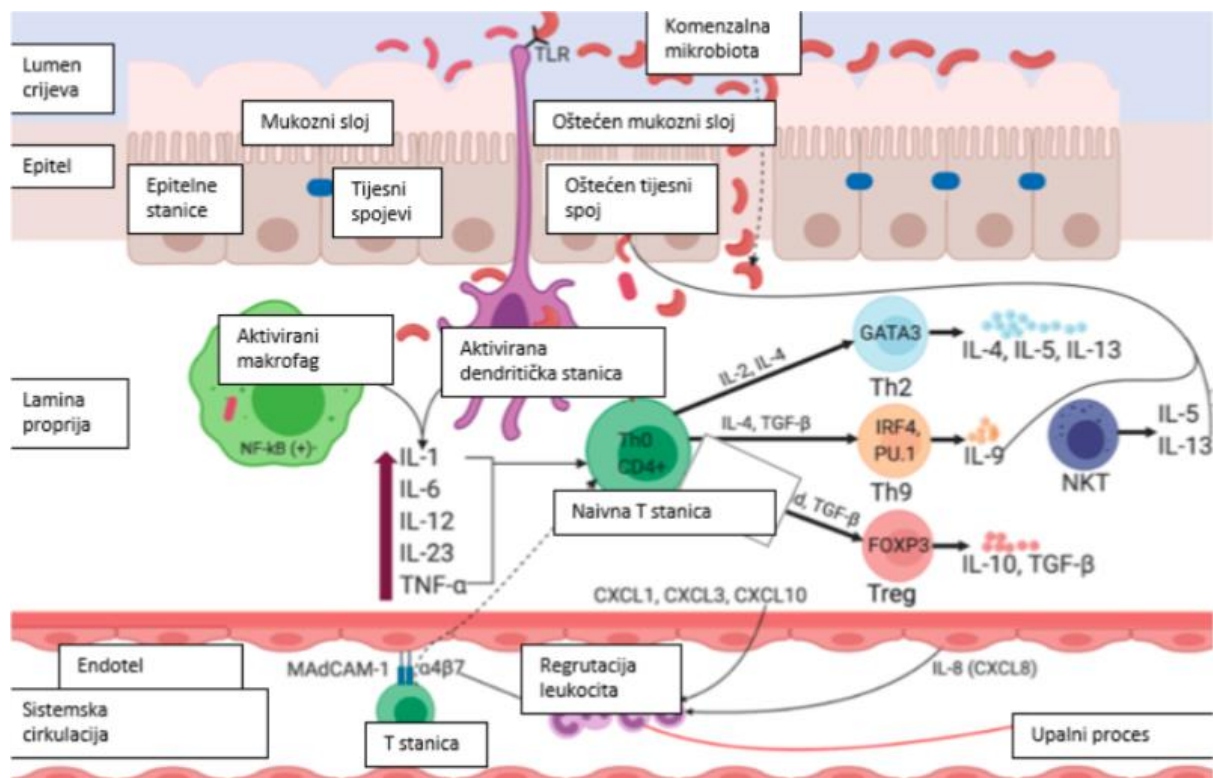


Slika 5. Patogeneza Crohnove bolesti. (Preuzeto i prilagođeno prema: Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A i sur. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Biol Direct. 2020;15:23. [Pristupljeno: 8. svibnja 2024.]

1.2.2.2. Ulcerozni kolitis

Genetske predispozicije za nastajanje ulceroznog kolitisa uključuju varijacije gena CHD1 (engl. *Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 1*) i LAMB1 (engl. *Laminin Subunit Beta 1*) važnih za održavanje funkcije epitelne barijere debelog crijeva, gena koji kodiraju citokine ili njihove receptore (IL1R2, IL8RaIRB, i IL7R), te onih koji kodiraju upalne markere (TNFRSF15, TNFRSF9) (56). Zdrave epitelne stanice debelog crijeva međusobno su povezane tijesnim spojevima i prekrivene mucinoznim slojem koji djeluje kao fizička barijera prolasku luminalnih mikroorganizama i toksina u stijenku crijeva, a zbog prisutnosti antimikrobnih proteina (defenzini) ima i imunološku ulogu (57). Kod UC-a smanjena je sinteza mucina 2, podtipa mucina važnog u tvorbi mucinoznog sloja, što uz disrupciju tijesnih spojeva omogućava prolazak mikroorganizama do dendritičkih stanica i makrofaga (APC) u lamini proprij i aktivaciju imunološkog sustava (57). APC signalizaciju vrše preko TLR (engl. *Toll-like receptors*) i NOD-like receptora, a dendritičke stanice svoje izdanke šalju preko epitelno sloja do lumena crijeva. Zdrave stanice antigene prezentiraju uglavnom preko TLR3 i TLR5 podtipova receptora, dok je kod UC-a glavni podtip TLR4 (57). Vežanje antigena na APC preko TLR receptora aktivira i prirodni i stečeni imunološki odgovor, dovodi do sinteze nuklearnog faktora- κ B čija je funkcija aktivacija i preživljavanje makrofaga i T-stanica (57). Nadalje, postoji i poremećaj u homeostazi između imunosne aktivacije preko Th2 i Th17

stanica i imunosne tolerancije preko Treg (57). Dokazi upućuju da je ulcerozni kolitis povezan s atipičnim Th2 odgovorom posredovanim ne-klasičnim T-stanicama prirodnim ubojicama (engl. *Natural Killer T cells*, NKT-cells) koje proizvode interleukine 4, 5, 10 i 13 (58). IL13 posebno je važan zbog svoje citotoksičnosti za epitelne stanice, inducirajući apoptozu i promjenu sastava tijesnih spojeva. NKT stanice koje ga proizvode preplavljaju laminu propriju i zbog toga se smatraju ključnima u patogenezi nastanka ulceroznog kolitisa (58). Makrofagi i druge stanice stvaraju kemokine, posebno CXCL8 (engl. *C-X-C Motif Chemokine Ligand 8*) koji je najsnažniji kemoatraktant za privlačenje neutrofila na mjesto upale (59). Na taj način neutrofil, kao najvažnije stanice akutne upale, stižu cirkulacijom do crijeva. Pod utjecajem se proupalnih citokina prikazuju adhezijske molekule MAdCAM-1 koje kroz interakciju s $\alpha 4\beta 7$ integrinom, posreduju usmjeravanje limfocita do limfoidnog tkiva povezanog s crijevima tijekom upale (60) (Slika 6).



Slika 6. Patogeneza ulceroznog kolitisa. (Preuzeto i prilagođeno prema: Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting inflammatory bowel disease: Pathology, treatments, challenges and emerging therapeutics including drug leads from natural products. *J Clin Med.* 2020;9:1273. [Pristupljeno: 11. svibnja 2024.]

1.2.2.3. Okolišni čimbenici i mikrobiota

Bolesti gastrointestinalnog sustava gotovo su uvijek povezane s okolišnim čimbenicima, bili oni poznati današnjoj medicini ili ne (61). Zbog izloženosti vanjskom svijetu, činjenici da kroz probavni sustav prosječnog čovjeka prođe 60 tona hrane i da u probavnom sustavu živi 10 puta više stanica mikroorganizama nego svih ljudskih stanica uz 100 puta duži genom od ljudskog, jasno je i zašto (61). S obzirom da vaginalni porod i carski rez daju novorođenčadi različite mikrobiote, uloge okolišnih faktora promatraju se već od najranije dobi, pa čak i prenatalno. Ipak, Bernstein i sur. dokazali su da porod carskim rezom nije rizični čimbenik za razvoj IBD-a (62). Osobe s IBD-om imaju manju raznovrsnost mikrobiote, uz porast određenih vrsta bakterija kao što su *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* i *Fusobacteriaceae*, uz smanjenu količinu *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales*, i *Clostridiales* (63). Dojenje je prepoznato kao protektivni čimbenik za nastanak IBD-a, na način što je dijete duže dojeno (3, 6 ili 12 mjeseci), manji je rizik za razvoj bolesti (64). Isto tako upotreba antibiotika u ranoj životnoj dobi bitno utječe na razvoj crijevne mikrobiote i pojavu bolesti. Što ranije započne primjena antibiotika, veći je rizik za razvoj Crohnove bolesti, ali ne i ulceroznog kolitisa (65). Gastroenteritisi uzrokovani *Salmonella spp*, *Shigella spp*, i *Campylobacter spp* također su se pokazali važnim rizičnim čimbenicima jer patogene bakterije uvijek mijenjaju crijevnu floru na štetu korisnih mikroorganizama (66, 67). Povezanost između višeg socioekonomskog statusa i IBD-a može se objasniti higijenskom hipotezom. Ona predlaže da smanjenje zaraznih bolesti i infestacije parazitima, veća uporaba cijepljenja i antibiotika osobito rano u životu te opća poboljšanja u hrani, vodi i stambenim sanitarnim uvjetima povećavaju rizik od razvoja autoimunih i kroničnih upalnih bolesti (68).

Rezultati brojnih studija upućuju da je apendektomija zbog upale crvuljka u ranoj životnoj dobi prije razvoja ulceroznog kolitisa protektivan čimbenik ne samo za nastanak bolesti, već smanjuje rizik od hospitalizacije i kolektomije (69, 70). Nasuprot tome, apendektomija nakon utvrđene bolesti povećava rizik i bolničkog liječenja i kirurškog zahvata (68). Kod Azijata se ne nalazi ovakva povezanost, a rezultati čak pokazuju i da je uporaba antibiotika na Istoku protektivna za razvoj obje bolesti (64, 71).

Pušenje je također vrlo važan okolišni čimbenik u IBD-u, a mehanizmi kojim pušenje ostvaruje učinak nisu sasvim razjašnjeni. Glavnom se aktivnom supstancom smatra nikotin koji utječe na crijevnu permeabilnost, stanični i humoralni imunitet, promjenu cirkulacije te stvaranje sluzi (41). Pušenjem se povećava rizik za razvoj Crohnove bolesti i to najviše kod mlađih žena na oralnoj kontracepciji, a smanjuje za ulcerozni kolitis (72, 73). Također, pušači

uglavnom imaju blaži oblik ulceroznog kolitisa, a prestanak pušenja u odrasloj dobi povećava rizik za nastup bolesti (74).

Psihički stres bitan je faktor koji utječe na probavu. Kod mnogih uzrokuje mučninu, povraćanje, nadutost, proljev ili opstipaciju, IBS (sindrom iritabilnog crijeva) i važan je u nastajanju te relapsiranju IBD-a (75). Pod utjecajem stresa oslobađa se kortikotropin-oslobađajući hormon iz hipotalamusa (engl. *corticotropin releasing hormone*, CRH) i adrenokortikotropni hormon hipofize (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), koji u nadbubrežnoj žlijezdi uzrokuje sintezu i otpuštanje glukokortikoida (76). CRH se veže na receptor u mastocitima probavnog sustava i uzrokuje njihovu degranulaciju, oslobađajući proupalne citokine IL1 i TNF- α , a glukokortikoidi smanjuju ekspresiju tijesnih spojeva što narušava funkciju epitelne barijere i podržava kroničnu upalu (76).

Prehrana bogata biljnim vlaknima povećava raznovrsnost mikrobiote, povećava volumen stolice i ima pozitivan učinak na epitel crijevne sluznice poticanjem stvaranja sluzi (77). Nedostatak vlakana uz prehranu baziranu na proteinima životinjskog podrijetla negativno djeluje na homeostazu u crijevima i uzrokuje disbiozu, zbog čega se smatra čimbenikom za razvoj IBD-a. Unatoč tome, ne postoje specifični oblici dijeta koji bi mogli pozitivno ili negativno djelovati na simptome bolesti (78).

1.2.3. Kliničke manifestacije

1.2.3.1. Crohnova bolest

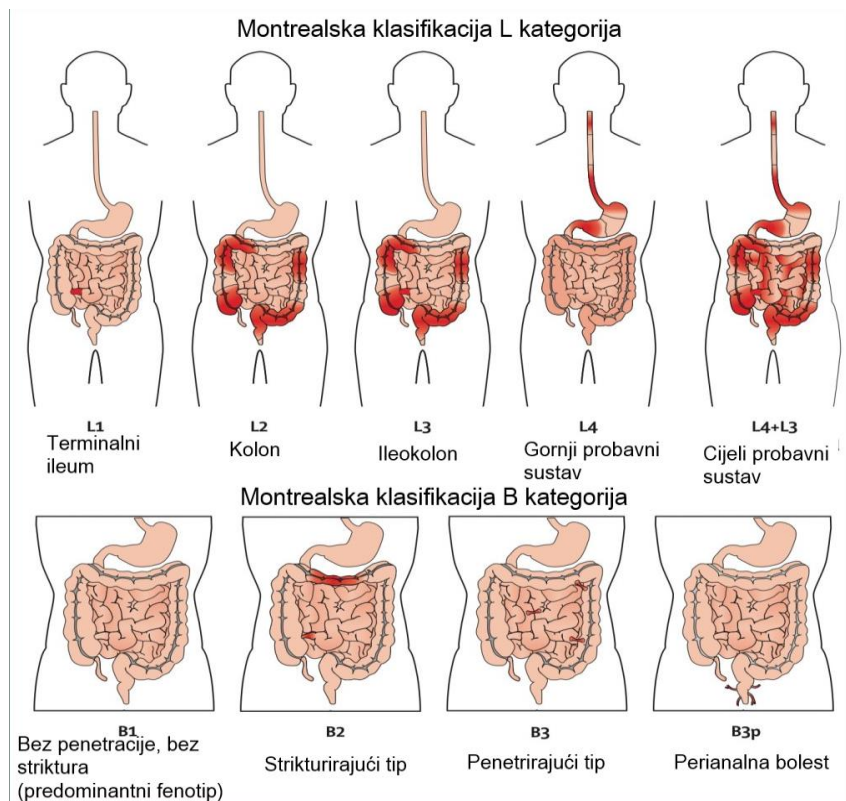
Kliničke manifestacije Crohnove bolesti su raznovrsne, a dijele se na simptome akutne i kronične faze. Oni uvelike ovise o lokalizaciji, s obzirom na moguću zahvaćenost cijelog probavnog trakta te intestinalnim i ekstraintestinalnim komplikacijama (42, 49, 79, 80).

Najčešći oblik uključuje terminalni ileitis i ileokolitis (40-50%) kojih prati bol u obliku kolika. Bol je lokalizirana u desnom donjem abdominalnom kvadrantu, najjača prije defekacije, a nakon nje nastupi smirenje. Može se naći palpabilna rezistencija zbog upalno promijenjenog zadebljanog ileuma, mezenterija i limfnih čvorova Peyerove ploče, koja se ponekad zamijeni s apendicitisom. Uglavnom se javlja malaksalost, noćno znojenje, subfebrilitet i febrilitet, posebno u večernjim satima i proljev bez primjesa krvi, osim ako nije zahvaćen kolon. Gubitak tjelesne mase, elektrolita i dehidracija su također prisutni, ali značajniji kod CD tankog crijeva (42, 49, 79, 80).

Zbog gubitka apsorpcijske površine upalno deformiranih crijevnih resica u jejunoileitisu često se nađe malapsorpcijski sindrom praćen steatorejom, hipoalbuminemijom, poremećajem elektrolita i megaloblastičnom anemijom zbog nedostatka vitamina B12 (42, 49,

79, 80). Crohnov kolitis nalazi se u oko 20% pacijenata i kod takvih simptomi jako nalikuju na ulcerozni kolitis. Grčevite abdominalne boli, krvavo-sluzavi proljevi češći u odnosu na druge oblike bolesti, tenezmi, a u kroničnoj fazi stolica suženog promjera poput olovke (42, 49, 79, 80). CD želuca i dvanaesnika očituje se bolovima u epigastriju, mučninom i povraćanjem zbog stenoze pilorusa, a moguća je i pojava kroničnih ulkusa koji mogu uzrokovati masivna krvarenja i perforaciju stijenke s kliničkom slikom akutnog abdomena (42, 49, 79, 80). Bolest u ustima karakterizirana je specifičnim lezijama u obliku ispucale i natečene bukalne sluznice kaldrmastog izgleda, bijelih induracija mrežastog izgleda i mukogingivitis sa ili bez ulceracija. Najčešća nespecifična lezija je aftozni stomatitis (81). Perianalna bolest javlja se u oko 25% oboljelih, a u 5% kao jedina manifestacija Crohnove bolesti. Mogu se javiti apscesi, fistule, fisure i hemeroidi, a može se očitovati i inkontinencijom stolice (42, 49, 79, 80).

Intestinalne komplikacije Crohnove bolesti posljedice su različitih oblika bolesti; po Montrealskoj klasifikaciji: strikturirajućeg i penetrirajućeg (39, 42, 49, 79, 80) (**Slika 7**). Stenoza i opstrukcija u akutnoj se fazi javljaju zbog upalnog edema stijenke crijeva i spazma mišića, a u kroničnoj fazi kao rezultat fibroznog cijeljenja. Ovakvo stanje u početku paradoksalno može uzrokovati proljev, jer je tekući sadržaj jedini koji može proći uz grčevite abdominalne kontrakcije, a kasnije dolazi do opstipacije zbog mehaničkog ileusa (42, 49, 79, 80). Kod penetrirajućeg oblika dolazi do širenja upalnog procesa kroz stijenk crijeva i stijenk susjednih organa pa mogu nastati enteroenteralne, enterokolične, enterovezikalne, enterouterine ili enterokutane fistule. Ovisno s čime crijevo fistulira komplikacije mogu biti sindrom kratkog crijeva i malapsorpcija, fekalurija i pneumaturija s recidivnim uroinfekcijama, fekalni vaginalni iscjedak s dipareunijom i upalnom bolesti zdjelice (42, 49, 79, 80). Osim fistula, penetrirajući oblik može dovesti do stvaranja intraabdominalnih apscesa praćenih bolnošću, palpabilnom rezistencijom i visokim intermitentnim temperaturama. Moguća je komplikacija i perforacija te izlivanje gnojnog sadržaja u peritonej sa difuznim peritonitisom i kliničkom slikom akutnog abdomena. Sve navedene komplikacije indikacije su za kirurški zahvat (49).

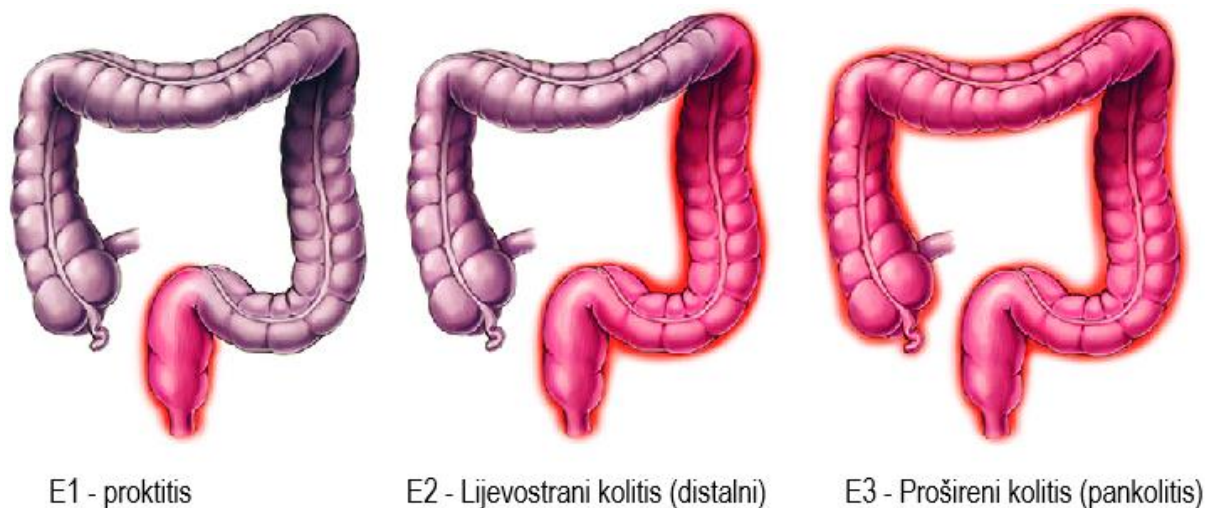


Slika 7. Montrealska B i L kategorija Crohnove bolesti (Preuzeto i prilagođeno prema: Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet. 2012;380:1590-605. [Pristupljeno: 15. svibnja 2024.]

1.2.3.2. Ulcerozni kolitis

S obzirom na to da je ulcerozni kolitis bolest uglavnom sluznice debelog crijeva koja započinje u rektumu i širi se prema proksimalno, klinička je slika manje varijabilna u odnosu na CD (42, 49, 79, 80). Po Montrealskoj klasifikaciji UC se dijeli prema težini simptoma (engl. *severity* – S) na S0 kao bolest u remisiji, S1 – blagi, S2 – umjereni i S3 – teški kolitis; i ekstenzivnosti bolesti (engl. *extent* – E) (39) (**Slika 8**).

Blaga bolest (S1) karakterizirana je blažim rektalnim krvarenjem uz stolicu do četiri puta dnevno i oblik je od kojeg boluje većina pacijenata. Upalni su parametri u granicama normale, a za ovu kategoriju potrebno je i odsustvo općih simptoma. Kod umjerene bolesti (S2) javljaju se minimalni znakovi sistemske toksičnosti uz više od četiri stolice dnevno. Teški oblik bolesti (S3) uključuje barem šest krvavih stolica dnevno, puls iznad 90 otkucaja u minuti, temperaturu iznad 37.5°C, hemoglobin niži od 105g/L i sedimentaciju eritrocita barem 30 mm na sat (39).



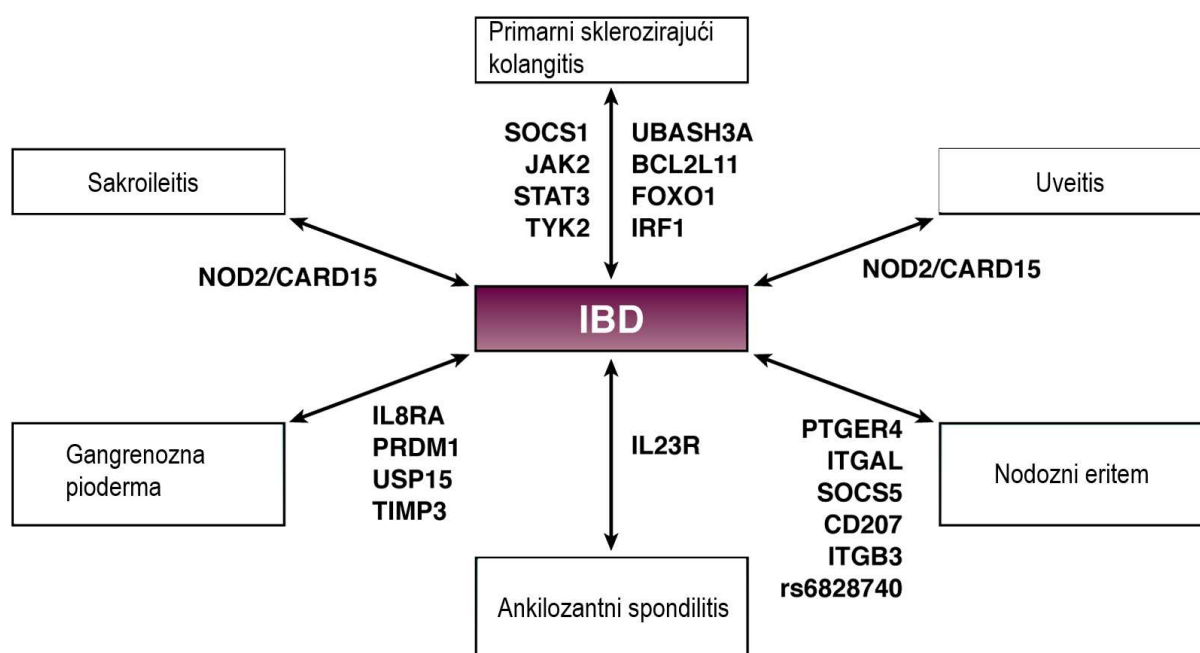
Slika 8. Montrealska klasifikacija ekstenzivnosti ulceroznog kolitisa (Preuzeto i prilagođeno prema: Soheilipour M, Kazemi M, Taheri B, Adibi P, Abdollahpour I. Feasibility study and design of registration system for upper gastrointestinal bleeding patients in Isfahan province. *Adv Biomed Res.* 2023;12:115. [Pristupljeno: 15. svibnja 2024.]

Općenito, bolest je karakterizirana grčevitim abdominalnim bolovima i tenezmima uz inkontinenciju te krvavo-sluzavim proljevima kojih može biti i preko 20 dnevno, ovisno o intenzitetu. Gubitak na tjelesnoj masi, dehidracija, metabolički poremećaj, sideropenična anemija i hipoalbuminemija također su odlike težih oblika bolesti, a izrazito iscrpljujuće za pacijenta. Zbog oštećene epitelne barijere i doticaja krvi s luminalnim mikroorganizmima i toksinima moguća je i vrućica, uglavnom blažeg intenziteta (42, 49, 79, 80).

Ulcerozni kolitis također ima intestinalne komplikacije koju mogu uključivati i perianalnu bolest, rjeđe nego kod Crohnove bolesti. Najozbiljnija je akutna komplikacija toksični megakolon koji nastaje zbog zahvaćanja mijenteričkog živčanog spleta upalom i dovodi do paralize mišića kolona te opstrukcije protoka fekalija. Očituje se visokim febrilitetom iznad 38°C, tahikardijom, leukocitozom i hipoalbuminemijom. Smrtnost je izrazito visoka (30%) i posljedica je perforacije ili septičkog šoka(42, 49, 79, 80). Kolorektalni karcinom moguća je kronična komplikacija ulceroznog kolitisa, koji nosi veći rizik za njegovu pojavu od Crohnove bolesti. Zbog toga se preporučuju redovne kontrolne kolonoskopije s biopsijom svih suspektnih lezija i u fazi remisije (42, 49, 79, 80).

1.2.3.3. Ekstraintestinalne manifestacije

Poseban problem kvalitete života bolesnika s IBD-om predstavljaju ekstraintestinalne manifestacije. U svojoj etiologiji i patogenezi više ili manje dijele iste čimbenike rizika s osnovnom bolesti, od čega su genetski najbolje istraženi (82) (**Slika 9**). Prevalencija kod oboljelih iznosi od 6% do 47%, a moguća je istovremena prisutnost više ovakvih manifestacija. Različite studije donose oprečne podatke o pedijatrijskoj prevalenciji, pri čemu neke studije govore u prilog višoj, a neke nižoj prevalenciji u odnosu na odrasle osobe (82).



Slika 9. Geni koje upalne bolesti crijeva dijele s određenim ekstraintestinalnim manifestacijama (Preuzeto i prilagođeno prema: Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161:1118-32. [Pristupljeno: 17. svibnja 2024.]

Najčešće su koštano-mišićno-zglobne manifestacije s prevalencijom do 40% (83). Po lokalizaciji dijele se na periferne i aksijalne. Periferne uključuju periferni spondiloartritis (pauciartrikularni i poliartikularni), daktilitis, tenosinovitis i entezitis. Moguće su i artralgijske bez potvrđenog artritisa (82). Aksijalne obuhvaćaju sakroileitis, često asimptomatski – neke studije navode da čak 50% bolesnika sa CD ima radiološki vidljivu upalu tog zgloba, a simptomatski oko 8%; i ankilozirajući spondilitis. Potonji je kod oboljelih od IBD-a rjeđe povezan sa HLA-B27 (engl. *human leukocyte antigen*) (50-70%), u odnosu na idiopatski oblik (90%) (82).

Moguće kožne manifestacije su nodozni eritem, gangrenozna pioderma i kožni oblik Crohnove bolesti (kožni granulomi); a očne konjuktivitis, uveitis, episkleritis i iritis (82). Osim toga, IBD je prepoznat kao hiperkoagulabilno stanje s mogućim trombozama i plućnom embolijom (84).

Vrlo su važne i česte hepatobilijarne manifestacije, a obuhvaćaju nealkoholnu masnu jetru, autoimuni hepatitis, kolelitijazu i kolangiokarcinom. Do 80% oboljelih od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa ima upalnu bolest crijeva u podlozi, uglavnom ulcerozni kolitis (prevalencija oko 5%). Autoimuni pankreatitis i pneumonitis su također ozbiljne, ali srećom rijetke ekstraintestinalne manifestacije IBD-a (82).

1.2.4. Dijagnoza

Patognomoničan test za dijagnozu upalnih bolesti crijeva i definiranje oblika bolesti još uvijek ne postoji, tako da se dijagnoza postavlja na temelju kliničke procjene bolesti te laboratorijskih, radioloških i endoskopskih pretraga uz patohistološku analizu preparata. Ključno je uzeti detaljnu anamnezu i napraviti temeljit fizikalni pregled. Potrebno je obratiti pozornost na obiteljsku anamnezu, podatke o abdominalnim bolovima, promjene izgleda, konzistencije i učestalosti stolice te utvrditi mogući gubitak tjelesne mase ovisno o duljini trajanja simptoma. Fizikalni pregled mora uključivati uzimanje antropometrijskih mjera, procjenu hidracije i općeg stanja bolesnika uz inspekciju, palpaciju i auskultaciju trbuha. Inspekcija perianalne regije i digitorektalni pregled posebno su važni radi isključenja perianalne bolesti (42, 49, 79, 80).

Laboratorijske pretrage kompletne i diferencijalne krvne slike mogu ukazivati na anemiju (najčešće sideropeničnu, ali može biti i normocitna i megaloblastična) i leukocitozu sa skretanjem ulijevo (42, 49, 79, 80, 85). Ubrzana sedimentacija eritrocita i povišen CRP (C-reaktivni protein) u krvi upućuju na upalu, a može se utvrditi i deficit albumina, kalija i kalcija (42, 49, 79, 80). Serumski markeri upale često mogu biti unutar referentnih vrijednosti. Tada je koristan fekalni kalprotektin koji govori u prilog migracije neutrofila u crijevo, a njegovo mjerenje služi praćenju dinamike bolesti i odgovora na terapiju (86). Prije endoskopskih pretraga stolicu je potrebno i mikrobiološki obraditi, kako bi se isključila eventualna infektivna patologija (86). ASCA (engl. *anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*), anti-CBir1 i OmpC-IgG kao serološki markeri prediktori su nastanka bolesti i mogu pomoći u dijagnozi Crohnove bolesti. Povišene vrijednosti ASCA upućuju na Crohnovu bolest, a povišena perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela (engl. *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies*, pANCA) na ulcerozni kolitis (87-89).

Endoskopske pretrage, ponajprije ileokolonoskopija, tijekom kojih se uzimaju biopsiji za patohistološku analizu (minimalno po 2 uzorka za svako pregledano područje) su temelj postavljanja konačne dijagnoze (48). Kako bi se olakšalo praćenje bolesnika i interpretacija liječnicima koji nisu upoznati s endoskopijom koriste se klasifikacijski indeksi engl. *Mayo score* (**Tablica 1**) ili *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) za ulcerozni kolitis te engl. *Crohn's Disease endoscopic index of severity* (CDEIS) ili *Simple Endoscopic Score for CD* (SES-CD) (**Tablica 2**) za Crohnovu bolest (48).

Tablica 1. engl. *Mayo Score Disease Activity Index* (DAI) za ulcerozni kolitis

	0	1	2	3
Učestalost stolice (iznad prosjeka)	Normalan broj stolica u danu	1-2 stolice više	3-4 stolice više	>5 stolica više
Rektalno krvarenje	Nema	Blago - krv prisutna u manje od polovine svih stolica	Umjereno – krv prisutna u većini stolica	Teško – krv prisutna u svakoj stolici ili čista krv bez stolice
Endoskopski nalaz	Normalan – inaktivni kolitis	Eritem, blaži gubitak vaskularnog crteža i blago krvarenje na dodir	Izraženiji eritem i krvarenje na dodir uz potpuni gubitak vaskularnog crteža i vidljive erozije	Prisutne ulceracije i spontano krvarenje
Sveukupna procjena liječnika	Bez aktivne bolesti	Blagi kolitis	Umjereni kolitis	Teški kolitis
Dnevne aktivnosti	Normalne	Blaže ograničene	Znatno ograničene	Izrazito ograničene

Tablica 2. engl. *Simple Endoscopic Score (SES-CD)* za Crohnovu bolest

	0	1	2	3
Ulceracije	Nema	Aftozne, <0,5 cm	Velike, 0,5-2 cm	Jako velike, >2 cm
Površina zahvaćena ulceracijama	Nema	<10%	10 – 30%	>30%
Površina zahvaćena bolešću	Nema	<50%	50 – 75%	>75%
Stenoze	Nema	Jedna prohodna	Više prohodnih	Neprohodna

Radiološke pretrage također imaju svoje mjesto u dijagnozi upalnih bolesti crijeva i njihovih mogućih komplikacija. RTG snimka nativnog abdomena može se koristiti za dokaz perforacije ili opstrukcije crijeva, a RTG s barijevim kontrastom može služiti za prikaz morfoloških promjena tankog crijeva. Danas se uglavnom koriste naprednije metode kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonance (MR) za procjenu proširenosti bolesti, a CT s peroralnim kontrastom ili MR enterografija za prikaz strikutra ili fistula s drugim dijelovima crijeva. MR fistulografija metoda je izbora za prikaz rektalnih fistula. Prednosti ultrazvuka poput neinvazivnosti, brzine, pristupačnosti, sigurnosti za pacijenta i snimke u realnom vremenu uz današnje visoke rezolucije slike čine ga izrazito korisnim u dijagnozi IBD-a i njihovih komplikacija poput opstrukcije ili perforacije (42, 49, 79, 80).

1.2.5. Liječenje

Upalne bolesti crijeva kronične su bolesti i ne postoji ciljana terapija koja bi ih mogla potpuno izliječiti. Prvi je terapijski cilj postizanje remisije u što kraćem vremenu, a kasnije njeno održavanje uz minimalan broj lijekova kako bi se izbjegle štetne nuspojave. Terapijski pristup pacijentu treba biti individualan, ovisno o lokalizaciji i proširenosti bolesti te težini simptoma. U posljednje vrijeme neki predlažu takozvani „*top down*“ ili ubrzani „*step-up*“ oblik pristupa za mlađe pacijente s težom kliničkom slikom, u nastojanju smanjenja oštećenja crijeva, broja i trajanja hospitalizacija, kirurških zahvata te invaliditeta kojeg komplikacije mogu uzrokovati (90, 91). Ovakav način primjene lijekova uključuje ranije uvođenje

imunosupresivne i biološke terapije, a pokazao se superioran u odnosu na konvencionalni „step-up“ pristup glede boljeg cijeljenja sluznice crijeva, indukcije remisije bez steroida te prevencije hospitalizacije (91).

Sulfasalazin i mesalazin lijekovi su iz skupine aminosalicilata, a mogu se uzimati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za uvod i održavanje remisije. Mesalazin noviji je lijek češće korišten zbog pretežno topikalnog djelovanja u crijevu, uz mali postotak sistemski apsorbiranog lijeka, što rezultira manjim brojem neželjenih nuspojava. Indukcija remisije ovim lijekovima moguća je uglavnom kod blažih oblika bolesti. Način primjene može biti oralni u obliku tableta ili granula te rektalni u obliku supozitorija ili klizmi (92).

Kortikosteroidi su također često korišteni lijekovi, uglavnom za uvođenje u remisiju zbog teških nuspojava prilikom dugotrajnog uzimanja. Način primjene steroida uvelike ovisi o obliku bolesti i težini simptoma. Topikalni preparat hidrokortizona ili budezonida za blaže oblike bolesti koristan je zbog pretežno lokalnog djelovanja; nakon apsorpcije 80% do 90% lijeka metabolizira se i inaktivira prvim prolaskom kroz jetru. Oralni se preparati (prednizon, prednizolon) koriste za uvod srednje teških slučajeva u remisiju, a ponekad je potrebna i hospitalizacija uz primjenu intravenskih steroida (metilprednizolon). Prekid terapije treba biti postupan uz dodavanje imunomodulatora kako bi se izbjegla insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde i povrat osnove bolesti nakon postizanja remisije (93-95).

Tiopurini (azatioprin, 6-merkaptopurin) lijekovi su iz skupine imunomodulatora koji usporavaju i smanjuju sintezu T i B limfocita stvarajući analoge purina. Oni se ugrađuju u DNA (engl. *deoxyribonucleic acid*) i RNA (engl. *ribonucleic acid*) stanica koje se najviše dijele, a u autoimunim upalama su to T i B limfociti. Osim toga, mogu usmjeriti T stanice i druge mononuklearne stanice u apoptozu (programiranu staničnu smrt). Ovaj način djelovanja zahtjeva vremenski period od barem 3 mjeseca da se lijekom postigne učinak. Do tada su pacijenti uglavnom na terapiji kortikosteroidima (96, 97). Drugi su korišteni lijekovi iz skupine imunomodulatora metotreksat i ciklosporin, i to kada ni nakon 6 mjeseci terapije azatioprinom nije postignut željeni učinak (98).

Napredak u liječenju i poboljšanju kvalitete života bolesnika s autoimunim bolestima koje nisu odgovarale na postojeće oblike liječenja postignut je otkrićem i uvođenjem bioloških lijekova (99, 100). Danas postoji širok spektar specifičnih protutijela koji uz izrazitu učinkovitost te rijetku pojavu sistemskih komplikacija omogućuju pacijentima prelazak na drugi biološki lijek u slučaju nedjelovanja ili prestanka djelovanja prethodnog lijeka (101).

Kimerično mišje-ljudsko monoklonsko protutijelo klase IgG1 za TNF- α , infliksimab, prvi je biološki lijek primijenjen u liječenju bolesnika s umjereno teškim do teškim oblikom

IBD-a (102). Adalimumab i golimumab su rekombinantni humani oblici ovog protutijela s nešto lošijim kliničkim odgovorom (103). Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje učink ostvaruje inhibirajući za crijevo-selektivni $\alpha 4\beta 7$ integrin (104). Za podjedinice tog integrina se također vežu i rjeđe korišteni natalizumab (zbog slučajeva progresivne multifokalne leukoencefalopatije) i etrolizumab, koji Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) još nije odobrila (105, 106). Ustekinumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo koje se veže za p40 podjedinicu IL12 i IL23, važnih citokina u patogenezi IBD-a (107). Sličan učinak ostvaruje i posljednji lijek odobren za liječenje UC-a od strane FDA, mirikizumab, koji se također veže na IL23. U budućnosti se očekuje odobrenje za još neke lijekove iz ove skupine (108).

Potporna terapija uključuje nadoknadu tekućine, elektrolita, albumina i derivata krvi. Bitnu ulogu u predoperativnoj pripremi bolesnika s CD imaju posebno definirana enteralna i parenteralna prehrana pothranjenih bolesnika (49). Kirurško liječenje CD-a potrebno je u slučaju komplikacija, karcinoma ili neuspjeha medikamentozne terapije (49). Zanimljivo je da se kirurškim uklanjanjem upalom najviše zahvaćenog područja (najčešće ileocekalni dio) smiruje upala i u drugim djelovima crijeva, a povlače se i ekstraintestinalne manifestacije, uz iznimku ankilozantnog spondilitisa. Najčešće se resekira zahvaćeni dio crijeva uz ileokoličnu anastomozu, a kod slabije uhranjenih bolesnika s lošim općim stanjem izvodi se ileostoma ili kolostoma (49). Kirurški zlatni standard kod bolesnika s UC je protokolektomija s ileoanalnom „*J-pouch*“ anastomozom. Ovakvim se zahvatom postiže potpuno izliječenje UC, a glavna je prednost formiranja analnog rezervoara („*pouch*“) održavanje funkcije analnog sfinktera i odsutnost stome, čime se postiže bolja kvaliteta života bolesnika (49).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi pojavnost *Helicobacter pylori* infekcije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva liječenih na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.

Sporedni ciljevi ovog istraživanja su:

- utvrditi razlike pojavnosti infekcije između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom te
- istražiti postoji li razlika među bolesnicima liječenih konvencionalnom terapijom ili biološkim lijekovima.

2.2. Hipoteze

- Prevalencija *H. pylori* infekcije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva manja je u odnosu na opću populaciju.

- Ne postoji razlika prevalencije *H. pylori* infekcije među bolesnicima s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

- Ne postoji razlika prevalencije *H. pylori* infekcije među bolesnicima liječenih konvencionalnom i biološkom terapijom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Podatci za ovo istraživanje presječnog oblika su dobiveni retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije bolničkog informacijskog sustava (BIS) Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split. Prikupljeni su periodu od 12 mjeseci, od ožujka 2023. do ožujka 2024. godine. Ovo je istraživanje odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (Datum: 24.05.2024., Klasa: 520-03/24-01/130) poštujući odredbe o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbe Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravila Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

3.2. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 64 ispitanika (29 oboljelih od Crohnove bolesti i 35 od ulceroznog kolitisa; 36 muškaraca i 28 žena) liječenih u sklopu Dnevne bolnice Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split zbog upalnih bolesti crijeva. Među ispitanicima 13 muškaraca i 16 žena ima dijagnosticiranu Crohnovu bolest, a 23 muškarca i 12 žena ulcerozni kolitis. 44 ispitanika uzima biološku terapiju (23 muškarca i 21 žena), dok je na konvencionalnoj terapiji 20 ispitanika (13 muškaraca i 7 žena). Dijagnoze upalnih bolesti crijeva postavljene su na temelju anamnestičkih, kliničkih, endoskopskih, histoloških i radioloških kriterija u skladu sa smjernicama Europskog društva za Crohn i kolitis (ECCO).

Kriteriji za uključenje bolesnika:

- dob iznad 18 godina
- trajanje bolesti najmanje dvije godine
- stabilna bolest u proteklih 6 mjeseci.

Kriteriji za isključenje bolesnika:

- prethodno uzimanje eradikacijske terapije zbog *H. pylori* infekcije.
- uzimanje antibiotika (amoksicilin, metronidazol, klaritromicin), antisekretornih lijekova (IPP, H2 antagonisti) ili bizmuta u zadnjih mjesec dana.
- prisutnost dijagnoza koje upućuju na *H. pylori* infekciju (ulkusna bolest, kronični aktivni gastritis, karcinom ili MALT limfom želuca).

3.3. Postupci

Svim ispitanicima retrospektivno je pregledana medicinska dokumentacija bolničkog informacijskog sustava (BIS) koja je uključivala:

- anamnestičke i demografske podatke (dob, spol, podatak o pušenju, dijagnoza upalne crijevne bolesti, lijekovi) i
- rezultate laboratorijskog testa prisutnosti antigena *H. pylori* u stolici (imunokromatografski test temeljen na monoklonskim protutijelima).

Podatci su prikupljeni na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split te Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC-a Split.

3.4. Statistička analiza podataka

Za sve statističke analize korišten je program Statistica (verzija 14.0.0.15). Podaci su prikazani kao postotci/proporcije, cijeli brojevi, sume i aritmetičke sredine. Obzirom da su istraživanjem prikupljeni kategorijalni podaci, u analizama su korišteni neparametrijski postupci. Za ispitivanje razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije u odnosu na opću populaciju te između bolesnika različite upalne bolesti crijeva i različitog tipa terapije, korišteni su Z-testovi. Razlike u prevalenciji infekcije s obzirom na točan tip terapije i pušački status provjerene su Kruskal-Wallis ANOVA testovima. Kako bi se dobio detaljniji uvid u prirodu razlika između pušača, nepušača i bivših pušača u prevalenciji *H. pylori* infekcije, provedena je multipla dvosmjerna usporedba P vrijednosti. Također, povezanost između dobi i prevalencije *Helicobacter pylori* infekcije utvrđena je računanjem Kendall Tau koeficijenta korelacije. Na koncu, spolne razlike u prevalenciji infekcije provjerene su Mann Whitney U testom. Kao kriterij za statističku značajnost rezultata uzeta je vrijednost $P < 0,05$.

4. REZULTATI

Kao prvi korak statističke analize izračunati su deskriptivni parametri promatranih varijabli prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. Deskriptivni podaci vrste terapije, prevalencije pušenja i prevalencije *H. pylori* infekcije na čitavom uzorku te posebno za bolesnike s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom (N= 64)

	vrsta terapije	Pušenje	<i>H. pylori</i> infekcija
čitav uzorak	20 (31,25%) konvencionalna 22 (34,38%) Infliximab 5 (7,81%) Adalimumab 9 (14,06%) Vedolizumab 7 (10,93%) Ustekinumab 1 (1,56%) Tofacitinib	14 (21,88%) pušači 44 (68,75%) nepušači 6 (9,38%) bivši pušači	7 (10,94%)
oboljeli od Crohnove bolesti	7 (24,14%) konvencionalna 12 (41,38%) Infliximab 1 (3,45%) Adalimumab 4 (13,79%) Vedolizumab 5 (17,24%) Ustekinumab 0 (0,00%) Tofacitinib	7 (24,14%) pušači 19 (65,52%) nepušači 3 (10,34%) bivši pušači	3 (10,34%)
oboljeli od ulceroznog kolitisa	13 (37,14%) konvencionalna 10 (28,57%) Infliximab 4 (11,43%) Adalimumab 5 (14,29%) Vedolizumab 2 (5,71%) Ustekinumab 1 (2,86%) Tofacitinib	7 (20,00%) pušači 25 (71,43%) nepušači 3 (8,57%) bivši pušači	4 (11,43%)

U svrhu računanja razlike u prevalenciji *H. pylori* infekcije kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva u odnosu na opću populaciju proveden je Z-test, a rezultati su prikazani u Tablici 4. Kao referentna vrijednost za opću populaciju u Republici Hrvatskoj uzet je podatak 52,7% (4), a za opću populaciju u Europi podatak 39,6% (3).

Tablica 4. Rezultati testiranja razlika prevalencije *H. pylori* infekcije u odnosu na opću populaciju Republike Hrvatske Z-testom ($N=64$)

	P (Hrvatska)	P (Europa)
čitav uzorak	<0,001	<0,001
oboljeli od Crohnove bolesti	<0,001	<0,001
oboljeli od ulceroznog kolitisa	<0,001	<0,001

Utvrđena je statistički značajna razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem i opće populacije. Bolesnici u ovom istraživanju, oboljeli od Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa promatrani i zajedno i zasebno, imaju statistički značajno nižu prevalenciju *Helicobacter pylori* infekcije od opće populacije i u Republici Hrvatskoj i u Europi (Tablica 4).

S namjerom utvrđivanja razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom te među bolesnicima liječenih konvencionalnom i biološkom terapijom izračunati su Z-testovi. Rezultati su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5. Rezultati testiranja razlika prevalencije *H. pylori* infekcije između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom te između bolesnika liječenih konvencionalnom i biološkom terapijom dobiveni Z-testom ($N=64$)

promatrane razlike	P
<i>H. pylori</i> infekcija između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom	0,843
<i>H. pylori</i> infekcija između bolesnika liječenih konvencionalnom i biološkom terapijom	<0,001

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom. Nadalje, utvrđena je statistički značajna razlika u *H. pylori* infekciji između bolesnika liječenih konvencionalnom i

biološkom terapijom. Svi *H. pylori* pozitivni ($N=7$) su liječeni biološkom terapijom (Tablica 5).

Provjerom razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije s obzirom na vrstu biološke terapije nije utvrđena statistički značajna razlika među promatranim varijablama. Budući da lijekovi Infliximab i Adalimumab imaju isto djelovanje (oba su TNF- α blokatori), stavljeni su u istu skupinu prilikom analize, a rezultati su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Prikaz rezultata Kruskal-Wallis ANOVA-e prevalencije *H. pylori* infekcije s obzirom na vrstu biološke terapije kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva ($N=64$)

	<i>N</i>	suma rangova	aritmetička sredina ranga
Infliximab + Adalimumab	27	645,00	23,89
Vedolizumab	9	193,00	21,44
Ustekinumab	7	133,00	19,00
Tofacitinib	1	19,00	19,00
H (3, 44) =2,42 P =0,491			

Nadalje, kako bi se provjerila povezanost dobi sudionika i prevalencije *H. pylori* infekcije izračunat je Kendall Tau koeficijent korelacije te je dobivena statistički značajna niska povezanost. Porastom dobi ispitanika raste i stopa infekcije s *Helicobacter pylori*. Rezultati su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7. Prikaz Kendall Tau koeficijenta korelacije između dobi i prevalencije *Helicobacter pylori* infekcije ($N=64$)

	Dob	antigen <i>H. pylori</i>
dob	1,00	0,19
antigen <i>H. pylori</i>	0,19	1,00

** Napomena: statistička značajnost uz $P=0,027$

U svrhu provjere odnosa (ne)pušenja i prevalencije *Helicobacter pylori* infekcije izračunata je Kruskal-Wallis ANOVA (Tablica 8).

Tablica 8. Prikaz rezultata Kruskal-Wallis ANOVA-e u svrhu provjere razlika u infekciji s *H. pylori* između pušača, nepušača i bivših pušača ($N=64$)

	<i>N</i>	suma rangova	aritmetička sredina ranga
nepušači	44	1308,00	29,73
pušači	14	534,00	38,14
bivši pušači	6	238,00	39,67
$H(2, 64) = 10,78$ $P = 0,005$			

Dobivena je statistički značajna razlika između pušača, nepušača i bivših pušača u prevalenciji *H. pylori* infekcije. Kako bi se dobio detaljniji uvid u prirodu razlika, provedena je multipla dvosmjerna usporedba p vrijednosti. Nisu dobivene statistički značajne razlike između grupa, a rezultati su prikazani u Tablici 9.

Tablica 9. Prikaz rezultata multiple dvosmjerne usporedbe p vrijednosti u svrhu detaljnije provjere razlika između pušača, nepušača i bivših pušača u prevalenciji *H. pylori* infekcije ($N=64$)

	nepušači R:29,73	pušači R:38,14	bivši pušači R:39,67
nepušači		0,422	0,660
pušači	0,422		1,00
bivši pušači	0,660	1,00	

Naposljetku, provjerene su spolne razlike u prevalenciji *H. pylori* infekcije. Rezultati su prikazani u Tablici 10.

Tablica 10. Prikaz spolnih razlika u prevalenciji *Helicobacter pylori* infekciji izračunatih Mann Whitney U testom ($N=64$)

	U	Z	P
antigen <i>H. pylori</i>	470,00	0,45	0,650

5. RASPRAVA

Heterogenost podataka desetljećima provedenih studija koje su istraživale povezanost IBD-a i *H. pylori* infekcije predstavljaju problem u definiranju pozitivne ili negativne korelacije između dviju bolesti. Potreba za antibioticima (ciprofloksacin, metronidazol) u aktivnoj fazi IBD-a i uloga istih u eradikaciji *H. pylori*, značajan je čimbenik u maskiranju rezultata i otežava donošenje zaključaka (109). Rezultati analiziranih studija uglavnom upućuju na inverznu povezanost infekcije s IBD-om (109, 114-125). Takva su zapažanja i u našoj studiji od 64 ispitanika s IBD-om, sa statistički značajno nižom prevalencijom infekcije od 10,94% (7/64) ($P < 0,001$) u odnosu na postojeće podatke opće populacije u Hrvatskoj (52,4%) i Europi (39,8%) (3, 4). Autori poput Lundgerna i sur. te Kao-a i sur. ali i brojni drugi, dokazali su imunomodulacijsku ulogu *H. pylori* kojom se pokušavaju objasniti ovakvi rezultati. Sposobnost indukcije Treg protuupalnog i supresije Th1/Th17 proupalnog odgovora karakteristike su ove bakterije kojim se može objasniti protektivni učinak u razvoju IBD-a (110, 111). Važnost Treg u patogenezi IBD-a dokazali su Leach i sur. utvrdivši razvoj spontanog kolitisa u miševa s manjkom IL-10, glavnog produkta ovih stanica (112). Koloski i sur. predlažu higijensku hipotezu kao razlog inverzne korelacije infekcije *H. pylori* i IBD-a. Poznate epidemiološke karakteristike visoke prevalencije IBD-a i niže prevalencije *H. pylori* infekcije među visoko razvijenim zemljama doprinose ovoj hipotezi i mogućem zaštitnom učinku infekcije za razvoj bolesti (113). U ovoj studiji nisu uočene značajne razlike između dva entiteta IBD-a, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa ($P = 0,843$). Uzrok tomu može biti relativno mali broj ispitanika, s obzirom na to da veće studije i meta analize uglavnom prijavljuju nešto niže prevalencije i veću zaštitnu ulogu *H. pylori* u razvoju CD. Kao mogući razlog navodi se činjenica da bolesnici s CD teže postižu i održavaju remisije, a češće pojave relapsa bolesti mogle bi povećati i potrebu za antibioticima. Drugo objašnjenje leži u imunomodulacijskoj ulozi *H. pylori* koja dokazano inhibira Th1/Th17 proupalni odgovor. CD u patogenezi snažno ovisi o Th1 limfocitima, dok se u UC ističe veća uloga Th2 limfocitnog odgovora (55, 58). Zaštitni učinak infekcije na razvoj obje bolesti ostaje predmet istraživanja, uz uočen slabiji interes danas nego krajem prošlog i početkom ovog stoljeća.

Ostala statistički značajna zapažanja naše studije uključuju pozitivnu korelaciju infekcije s dobi, činjenica s kojom je medicinski svijet dobro upoznat još od samog otkrića bakterije. Stoga je i pretpostavka da će u odabranoj IBD populaciji prevalencija infekcije biti viša kod starijih bolesnika potvrđena. Zanimljiv statistički značajan rezultat dobili smo promatranjem odnosa infekcije i vrste IBD terapije koju ispitanici uzimaju ($P < 0,001$). Svi bolesnici inficirani *H. pylori* su trenutno na biološkoj terapiji (7/44), uz odsutstvo infekcije

među bolesnicima na konvencionalnoj terapiji temeljenoj na aminosalicilatima (0/20). Pregledom literature kasnije navedene u raspravi, nađene su korelacije naših rezultata i drugih studija, bilo pozitivne ili negativne. Iako je većina *H. pylori* pozitivnih liječena blokatorima TNF- α , infliximabom i adalimumabom (6/7), u našim rezultatima ne nalazi se statistički značajna povezanost određene vrste bioloških lijekova s infekcijom ($P=0,491$). Među do sada provedenim studijama koje su istraživale povezanost upalnih bolesti crijeva s infekcijom *H. pylori*, samo su dvije uvrstile blokatore TNF- α među promatrane varijable. Ostali modaliteti biološkog liječenja u ovom smislu uopće nisu promatrani. Iako je prvotno dobivena statistički značajna korelacija infekcije s pušenjem kod ispitivane populacije ($P=0,005$), dodatna provjera multiplom dvosmjernom usporedbom p vrijednosti nije utvrdila značajnost ovog rezultata. Nešto viša prevalencija infekcije u muškaraca, također se nije pokazala statistički značajnom ($P=0,650$).

Velika američka retrospektivna studija prevalencije *H. pylori* u oboljelih od IBD-a Sonnenberga i sur. provedena je 2012. godine (114). Korištena je baza podataka patohistoloških nalaza bioptata dobivenih bidirekcijskom endoskopijom (gastroskopijska i kolonoskopijska učinjene istog dana) kod 65 515 bolesnika. Istraživanje je proveo *Caris Life Sciences*, specijalizirani gastrointestinalni laboratorij koji djeluje u privatnim izvanbolničkim endoskopskim centrima raspoređenim diljem Sjedinjenih Država (114). Dvije su skupine ispitanika, jedna s 1061 bolesnikom oboljelim od IBD-a i druga, kontrolna skupina, od 64 451 ispitanika. Rezultati su izraženi kao omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) uz 95%-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) i prikazuju inverznu povezanost *H. pylori* pozitivnog gastritisa u oboljelih od IBD-a (CD: 0.48 (0.27–0.79), UC: 0.59 (0.39–0.84), IND: 0.43 (0.15–0.95)). Nasuprot tome, uočena je visoka povezanost između *H. pylori* negativnog gastritisa i IBD-a (CD: 11.06 (7.98–15.02), UC: 2.25 (1.31–3.60) i IND: 6.91 (3.50–12.30)) (114). Niske prevalencije *H. pylori* u kontrolnoj (9,6%) i IBD skupini (4,3%) u navedenoj studiji mogu biti odraz povoljnih socioekonomskih prilika i prakse uzimanja bioptata pri endoskopiji kod svih pacijenata ispitivane američke populacije ovog privatnog centra (114). Uočena je dobná povezanost prevalencije *H. pylori* u obje skupine s vrhuncem u osoba oko 60 godina, što odgovara rezultatima naše studije (srednja dob 60,14 godina). Također, utvrđena je nešto veća prevalencija *H. pylori* kod muškaraca u odnosu na žene (114).

Egipatska studija iz 2022. El-Wahaba i sur. koristila je EIA za dokazivanje prisutnosti antigena *H. pylori* u stolici u 182 bolesnika s IBD-om (115). Prevalencija infekcije među oboljelima iznosila je 49,5%, iako je 85,6% njih primalo eradikacijsku terapiju za navedenu bakteriju u zadnjih 12 mjeseci (115). Takvi rezultati niski su za ovo endemsko područje, gdje

prevalencija ide i do 90%. Među entitetima CD (46,7%) i UC (53,3%) nije pronađena značajna razlika (115). Zanimljiv rezultat ove studije dobiven je pomoću unazadnog (engl. *stepwise*) Waldovog logističkog regresijskog modela, korištenog za procjenu utjecaja tretmana IBD-a na razvoj infekcije *H. pylori*. Prema tome, biološka terapija smanjuje rizik (OR = 0.50, 95% CI: 0.26-0.98), a konvencionalna povećava (OR = 1.99, 95% CI: 1.03-3.85) za infekciju (115). Ovakvi rezultati potpuno su oprečni našim, a ostaje upitno ima li IBD terapija (uključujući ranije navedeni podatak o antibioticima) uopće ikakvu ulogu u nastajanju infekcije. U ovoj studiji prevladavaju mlađi ispitanici i srednja dob *H. pylori* pozitivnih iznosi 26.3 godine, što odgovara činjenici da zemlje u razvoju imaju nižu dob razvoja infekcije i više prevalencije od razvijenih (115).

Mogući zaštitni učinak za razvoj infekcije i „spontane eradikacije“ *H. pylori* osnovnom konvencionalnom terapijom IBD-a lijekovima iz skupine aminosalicilata predstavili su el-Omar i sur. 1994. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu (116). Nad dvije skupine ispitanika (110 oboljelih od IBD, 100 kontrola) provedena su serološka testiranja prisutnosti IgG protutijela za *H. pylori*. Dodatno je provjerena podskupina bolesnika s IBD-om liječena aminosalicilatima zbog vrlo niske prevalencije u rezultatima, a korištene metode su patohistološka analiza bioptata antruma želuca ili UBT (116). Rezultati navedene studije govore u prilog niže prevalencije infekcije u oboljelih od IBD-a (22%) u odnosu na kontrolnu skupinu (52%), niže prevalencije među oboljelima od IBD-a trenutno liječenih aminosalicilatima (10%) i prije liječenih aminosalicilatima (7%). Standardna vrijednost titra anti-*H.pylori* IgG protutijela za seropozitivnost iznosila je 15 U/ml, s medijanom od 17 U/ml u kontrolnoj i 6,25 U/ml u IBD skupini ($p < 0.002$). Među dijagnostičkim entitetima (CD i UC) nije pronađena statistički značajna razlika (116). Zapažanja navedene studije u potpunosti odgovaraju našim, međutim daljnja ispitivanja i istraživanja pokazuju drukčije. Tijekom 14-dnevnog *in vivo* ispitivanja (^{14}C UBT-om) djelovanja sulfasalazina na *H. pylori* u zdravih inficiranih ispitanika, dobiveni su rezultati da lijek samo blago suprimira aktivnost bakterije. *In vitro* nije dokazan ovakav učinak lijeka (116). Iako se često prijavljuje niža prevalencija kod oboljelih liječenih aminosalicilatima, nije potvrđena statistički značajna razlika, a time ni zaštitna uloga tih lijekova u razvoju infekcije *H. pylori* (117-119). Song i sur. prijavljuju statistički značajnu razliku prevalencija *H. pylori* infekcije između IBD (25,3%) i kontrola (52,5%, $p < 0.001$) te između CD (17,7%) i UC (32%, $p = 0.04$) i najviše prevalencije u svim skupinama za osobe starije od 60 godina (117). Pearce i sur. također prijavljuju nižu incidenciju među oboljelima

od CD (11,9%) u odnosu na UC (21.6%), kao i Väre i sur. (13% za CD i 30% za UC; P = 0.002), koji ne nalaze ni povezanost pušenja sa seropozitivnosti (118, 120).

Wu i sur. 2015. godine objavili su meta analizu 10 studija prevalencija *H. pylori* među oboljelima od IBD-a u dalekoistočnoj populaciji (po 4 studije iz Japana i Kine i 2 iz Južne Koreje) (121). Uključujući ukupno 1299 IBD bolesnika (24.9% pozitivnih) bolesnika i 1817 kontrola (48.3% pozitivnih) uočena je značajna razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije uz sumirani relativni rizik (engl. *relative risk*, RR) od 0.48 (95%CI: 0.43-0.54; P < 0.001) za bolesnike s IBD-om. Promatrajući bolesti pojedinačno, RR za CD iznosi 0.43, a za UC 0.55 (121). Rokkas i sur. sličnom meta analizom 33 studije zemalja diljem svijeta uz 4400 IBD bolesnika i 4763 kontrole, donose i slične rezultate(122). U IBD skupini 26,5% je *H. pylori* pozitivnih nasuprot 44,7% kontrola. Također, postoje razlike među entitetima prikazane su koristeći OR, za CD 0.38 (0.31–0.47), a za UC 0.53 (0.42–0.67) (122). Treća meta analiza Castaño-Rodrígueza i sur. potvrđuje ove rezultate, a uz njih donosi i zaključke da infekcija *H. pylori* ima protektivni učinak za razvoj IBD-a, bez obzira na dob, spol, etnicitet, korištenje aminosalicilata ili kortikosteroida te metodu detekcije *H. pylori* (123). Analizom velikog broja ispitanika u navedenim studijama također se može zapaziti i veći protetktivni učinak infekcije u nastanku Crohnove bolesti u odnosu na ulcerozni kolitis, a značajne razlike među spolovima uglavnom se ne nalaze (121-123).

Nedostatak studija koje su proučavale povezanost bioloških lijekova i infekcije *H. pylori* ili fiziologije želuca, predstavlja problem za uspoređivanje dobivenih rezultata u našoj studiji. Triantafillidis i sur. prijavljuju prevalencije infekcije *H. pylori* za bolesnike liječene blokatorima TNF- α kraće od 2 godine od 30,8% (4 ispitanika) i 6,3% (1 ispitanik) za one liječene duže od 2 godine navedenim lijekom. Ograničenje ove studije kao i naše ponajprije je broj ispitanika (124). Veća studija je provedena u Kini, a uključivala je 213 bolesnika s CD, 47 s UC i 520 kontrola (125). Ding i sur. uočavaju statistički značajnu razliku prevalencije infekcije među oboljelima od IBD-a i kontrolne skupine (9.6% naspram 29.8%) (125). Promatranjem rezultata navedene studije može se uočiti statistički neznačajna veća prevalencija infekcije u bolesnika s CD koji su primali infliximab ili adalimumab (10.8% (13/121)) u odnosu na one koji nisu (6.5% (6/92), p=0.284), dok za UC nisu prijavljene razlike (p=1) (125). Zanimljivo, također je nađena statistički neznačajna niža prevalencija infekcije kod obje bolesti za bolesnike koji su uzimali sulfasalazin (CD: 0% (0/16), UC: 0% (0/9)) u odnosu na one koji nisu (CD: 9.6% (19/197), p= 0.398, UC: 15.8% (6/38), p=0.471) (125). Ovakvi rezultati djelomično pozitivno koreliraju s našim, međutim s trenutno dostupnim informacijama nemoguće je donositi zaključke. Beales i sur. među prvima su dokazali da TNF-

α *in vitro* povećava otpuštanje gastrina kao i *H. pylori* te je moguće da imaju sinergistički učinak u nastajanju hipergastrinemije i predlažu protektivni učinak terapije blokatorima TNF- α za razvoj infekcije (126). Ova teorija nikako ne bi bila potvrđena našom studijom, jer je među bolesnicima liječenim navedenom skupinom lijekova 22,2% (6/27) *H. pylori* pozitivnih, dok je među onima liječenim svim ostalim modalitetima zajedno, prevalencija infekcije samo 2,7% (1/37). Jedina studija provedena istražujući povezanost infekcije i TNF- α blokatora dokazala je samo da bolesnici s CD liječeni infliximabom imaju značajno nižu razinu gastrina u *H. pylori* negativnom gastritisu i da je stimulacija lučenja gastrina bombestinom značajno manja kod bolesnika na infliximabu, dok su ostali rezultati neznačajni (127).

Kao glavna ograničenja ove studije ističemo mali broj ispitanika, isključivo Hrvata liječenih zbog upalnih bolesti crijeva u KBC-u Split i nedostatak kontrolne skupine zdravih ispitanika. Presječni oblik istraživanja onemogućuje praćenje bolesnika i definiranje uzorčno-posljedičnih veza. Nadalje, činjenica da je većina bolesnika (svi na biološkoj terapiji i nepoznat broj onih na konvencionalnoj) nekad koristilo antibiotike u aktivnoj fazi bolesti može doprinijeti nižim rezultatima prevalencije infekcije *H. pylori* u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Ostala ograničenja vrijedna spomena su nedostatak anamnestičkih podataka koje mogu utjecati na rezultate prevalencije infekcije poput socioekonomskog statusa, uzimanja alkohola, načina prehrane i korištenja NSAID-a.

6. ZAKLJUČCI

1. Prevalencija *H. pylori* infekcije među bolesnicima oboljelim od upalnih bolesti crijeva značajno je niža u odnosu na opću populaciju.
2. Nije utvrđena razlika u prevalenciji *H.pylori* infekcije među bolesnicima s Crohnovom bolesti i bolesnicima s ulceroznim kolitisom.
3. Prevalencija *H. pylori* infekcije značajno je viša kod bolesnika liječenih biološkim lijekovima u usporedbi s onima na konvencionalnoj terapiji temeljenoj na aminosalicilatima, međutim nije utvrđena statistički značajna razlika među pojedinim skupinama biološkim lijekovima.
4. Utvrđena je statistički značajna povezanost infekcije *H. pylori* s dobi.
5. Nije utvrđena statistički značajna razlika ovisna o spolu ili pušenju.

7. LITERATURA

1. Matos R, Taillieu E, De Bruyckere S, De Witte C, Rêma A, Santos-Sousa H i sur. Presence of *Helicobacter* species in gastric mucosa of human patients and outcome of *Helicobacter* eradication treatment. *J Pers Med*. 2022;12:181.
2. Kelly DJ. The physiology and metabolism of *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori*. *Symp Ser Soc Appl Microbiol*. 2001;30:16-24.
3. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT i sur. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166:605-19.
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D i sur. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-9.
5. Katičić M. Ulkusna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, urednici. *Interna medicina*. Četvrto izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 781-90.
6. Moss SF. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;27;3:183-91.
7. Carroll KC. *Helicobacter pylori*. U: Tonkić M, Dobec M, urednici. *Medicinska mikrobiologija*. Prvo izdanje. Split: Placebo; 2015. str. 261-2.
8. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39:14-23.
9. Wen Y, Marcus EA, Matrubutham U, Gleeson MA, Scott DR, Sachs G. Acid-adaptive genes of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 2003;71:5921-39.
10. Lin Q, Lin S, Fan Z, Liu J, Ye D, Guo P. A Review of the mechanisms of bacterial colonization of the mammal gut. *Microorganisms*. 2024;12:1026.
11. Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol*. 2017;74:863-9.
12. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5191-204.
13. Kim JH, Namgung B, Jeon YJ, Song WS, Lee J, Kang SG i sur. *Helicobacter pylori* flagellin: TLR5 evasion and fusion-based conversion into a TLR5 agonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;505:872-8.
14. Huang Y, Wang QL, Cheng DD, Xu WT, Lu NH. Adhesion and invasion of gastric mucosa epithelial cells by *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:159.

15. Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I i sur. BabA-mediated adherence is a potentiator of the Helicobacter pylori type IV secretion system activity. *J Biol Chem*. 2011;286:25256-64.
16. Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2:174-81.
17. Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D i sur. Helicobacter pylori virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. *Cells*. 2020;10:27.
18. Boyle EC, Finlay BB. Bacterial pathogenesis: exploiting cellular adherence. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:633-9.
19. Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of Helicobacter pylori vacA and cagA genotypes in gastric carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:1003-15.
20. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11221-35.
21. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1158-65.
22. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for Helicobacter pylori. *Ann Intern Med*. 1998;129:547-50.
23. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-81.
24. Dore MP, Pes GM. What is new in Helicobacter pylori diagnosis. An Overview. *J Clin Med*. 2021;10:2091.
25. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:449-90.
26. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014;20:12847-59.
27. Bazin T, Nchare Mfondi A, Julie C, Émile JF, Raymond J, Lamarque D. Contribution of genetic amplification by PCR for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients receiving proton pump inhibitors. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:1267-73.
28. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8188-91.

29. Okuda M, Osaki T, Kikuchi S, Ueda J, Lin Y, Yonezawa H i sur. Evaluation of a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults. *J Med Microbiol.* 2014;63:1621-5.
30. Jukic I, Vukovic J, Modun D, Sundov Z, Tonkic A. Historical overview of the Maastricht Consensus Reports for the management of *Helicobacter pylori* infection. Where are we today?. *Austin J Infect Dis.* 2022;9:1069.
31. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M i sur. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:1-2.
32. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A i sur. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:167-80.
33. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56:772-81.
34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F i sur. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-64.
35. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT i sur. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6-30.
36. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 2015;37:47-55.
37. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:720-7.
38. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med.* 1952;13:583-90.
39. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749-53.

40. Tomić S, Jakić-Razumović J. Bolesti probavnoga sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, urednici. Patologija. Peto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 448-51.
41. Brnic D, Martinovic D, Zivkovic PM, Tokic D, Vilovic M, Rusic D i sur. Inactive matrix Gla protein is elevated in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26:4866–77.
42. Dujšin M. Bolesti probavnih organa. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. Osmo izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 844-9.
43. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21:40.
44. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, i sur. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769-78.
45. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021;15:1573-87.
46. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:682-7.
47. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.
48. Hojsak I, Kolaček S, Mišak Z, Despot R, Jadrešin O, Konjik V i sur. Kronične upalne bolesti crijeva u djece – od dijagnoze do liječenja. *Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora*. *Liječ Vjesn* 2022;144;50–70.
49. Matošević P, Majerović M. Kirurgija tankog crijeva. U: Sutlić Ž, Mijatović D, urednici. *Kirurgija*. Prvo izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2022. str. 131-7.
50. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741-55
51. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:525-39.
52. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:91-9.
53. McGovern D, Powrie F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. *Gut*. 2007;56:1333-6.

54. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:380-9.
55. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A i sur. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020;15:23.
56. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1357-73.
57. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380:1606-19.
58. Heller F, Fromm A, Gitter AH, Mankertz J, Schulzke JD. Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal Immunol.* 2008;1:58-61.
59. Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol.* 2023;20:217-51.
60. Panés J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology.* 1998;114:1066-90.
61. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28:36967-83.
62. Bernstein CN, Banerjee A, Targownik LE, Singh H, Ghia JE, Burchill C i sur. Cesarean section delivery is not A risk factor FOR development OF inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:50-7.
63. Ananthkrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR i sur. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:39-49.
64. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C i sur. Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64:1063-71.
65. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP i sur. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1728-38.

66. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135:781-6.
67. 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;137:495-501.
68. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr*. 2023;10:1103713.
69. Myrelid P, Landerholm K, Nordenvall C, Pinkney TD, Andersson RE. Appendectomy and the risk of colectomy in ulcerative colitis: a national cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1311-9.
70. Welsh S, Sam Z, Seenan JP, Nicholson GA. The role of appendectomy in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:e147-8.
71. Chen D, Ma J, Luo S, Lu L, Wan X, Ben Q. Effects of appendectomy on the onset and course of ulcerative colitis in chinese patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:2927891.
72. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1994;140:268-78.
73. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z i sur. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1010-7.
74. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2113-6.
75. Powell N, Walker MM, Talley NJ. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:143-59.
76. Ge L, Liu S, Li S, Yang J, Hu G, Xu C, Song W. Psychological stress in inflammatory bowel disease: Psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications. *Front Immunol*. 2022;13:1016578.
77. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K i sur. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15:73.
78. Mentella MC, Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and gut microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12:944
79. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. U: Vrhovac B, Jakšić B, urednici. *Interna medicina*. Četvrto izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 794-804.

80. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. U: Kasper DL, Fauci AS, urednici. Harrison's principles of internal medicine. Devetnaesto izdanje. New York: McGraw Hill Education Medical, 2015. str. 1947-65.
81. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:8571-9.
82. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology.* 2021;161:1118-32.
83. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J i sur. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:110-9.
84. Senchenkova E, Seifert H, Granger DN. Hypercoagulability and platelet abnormalities in inflammatory bowel disease. *Semin thromb hemost.* 2015;41:582-9.
85. Patel D, Trivedi C, Khan N. Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16:112-28.
86. Ayling RM, Kok K. Fecal calprotectin. *Adv Clin Chem.* 2018;87:161-90.
87. Duarte-Silva M, Afonso PC, de Souza PR, Peghini BC, Rodrigues-Júnior V, de Barros Cardoso CR. Reappraisal of antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) as persistent biomarkers in quiescent Crohn's disease. *Autoimmunity.* 2019;52:37-47.
88. Ahmed Z, Lysek M, Zhang N, Malik TA. Association between serological markers and Crohn's disease activity. *J Clin Med Res.* 2020;12:6-12.
89. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B i sur. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut.* 1998;42:788-91.
90. Im JP, Ye BD, Kim YS, Kim JS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med.* 2018;33:28-35.
91. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H i sur. Belgian inflammatory bowel disease research group; north-holland gut club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008;371:660-7.
92. 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;20:363-78.

93. Abdalla MI, Herfarth H. Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1549-59.
94. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd i sur. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1093-100.
95. Sack DM, Peppercorn MA. Drug therapy of inflammatory bowel disease. *Pharmacotherapy.* 1983;3:158-76.
96. Amin J, Huang B, Yoon J, Shih DQ. Update 2014: advances to optimize 6-mercaptopurine and azathioprine to reduce toxicity and improve efficacy in the management of IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:445-52.
97. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000067.
98. Mantzaris GJ. Thiopurines and methotrexate use in IBD patients in a biologic era. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15:84-104.
99. Feldmann M, Charles P, Taylor P, Maini RN. Biological insights from clinical trials with anti-TNF therapy. *Springer Semin Immunopathol.* 1998;20:211-28.
100. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN i sur. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995;109:129-35.
101. Juillerat P, Grueber MM, Ruetsch R, Santi G, Vuillèmoz M, Michetti P. Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide - Which mechanism of action for whom?. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022;3:100104.
102. Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:929-42.
103. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci.* 2016;12:1097-109.
104. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE i sur. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:1353-65.

105. Van Assche G, Van Ranst M, Sciote R, Dubois B, Vermeire S, Noman M *et al*. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:362-8.
106. Qin X, Wang M, Zhang W, Liu W, Shu H, Xiong X. Etrolizumab as induction and maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a protocol of systematic review and meta-analysis of placebo-controlled, randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2024;14:e076570.
107. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S *et al*. Ustekinumab Crohn's disease study group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1130-41.
108. Ma C, Jairath V, Khanna R, Feagan BG. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:649-60.
109. Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2014;20:6374-85.
110. Lundgren A, Suri-Payer E, Enarsson K, Svennerholm AM, Lundin BS. Helicobacter pylori-specific CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells suppress memory T-cell responses to H. pylori in infected individuals. *Infect Immun*. 2003;71:1755-62.
111. Kao JY, Zhang M, Miller MJ, Mills JC, Wang B, Liu M *et al*. Helicobacter pylori immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. *Gastroenterology*. 2010;138:1046-54.
112. Leach MW, Davidson NJ, Fort MM, Powrie F, Rennick DM. The role of IL-10 in inflammatory bowel disease: "of mice and men". *Toxicol Pathol*. 1999;27:123-33.
113. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14:165-73.
114. Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of Helicobacter pylori infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:469-76.
115. Abd El-Wahab EW, Youssef EI, Hassouna E. Helicobacter pylori infection in patients with inflammatory bowel diseases: a single-centre, prospective, observational study in Egypt. *BMJ Open*. 2022;12:e057214.
116. el-Omar E, Penman I, Cruikshank G, Dover S, Banerjee S, Williams C *et al*. Low prevalence of Helicobacter pylori in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. *Gut*. 1994;35:1385-8.

117. Song MJ, Park DI, Hwang SJ, Kim ER, Kim YH, Jang BI i sur. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients with inflammatory bowel disease, a multicenter study. *Korean J Gastroenterol.* 2009;53:341-7.
118. Pearce CB, Duncan HD, Timmis L, Green JR. Assessment of the prevalence of infection with *Helicobacter pylori* in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:439-43.
119. Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RF. Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut.* 1998;43:494-8.
120. Väre PO, Heikius B, Silvennoinen JA, Karttunen R, Niemelä SE, Lehtola JK i sur. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease: is *Helicobacter pylori* infection a protective factor? *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1295-300.
121. Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:4750-6.
122. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, O'Morain C. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2015;3:539-50.
123. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66:235-249.
124. Triantafillidis JK, Gikas A, Merikas E. Treatment of inflammatory bowel disease patients with anti-TNF- α factors and immunosuppressives does not influence the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33:383-4.
125. Ding ZH, Xu XP, Wang TR, Liang X, Ran ZH, Lu H. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease in China: A case-control study. *PLoS One.* 2021;16:e0248427.
126. Beales IL, Post L, Calam J, Yamada T, Delvalle J. Tumour necrosis factor alpha stimulates gastrin release from canine and human antral G cells: possible mechanism of the *Helicobacter pylori*-gastrin link. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:609-11.
127. Hopman WPM, Jong DJ, Naber AHJ, J B M J Jansen. tumour necrosis factor alpha antibody affects gastrin release in crohn disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:522-5.

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi pojavnost *Helicobacter pylori* infekcije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Sporedni ciljevi ovog istraživanja su utvrditi razlike pojavnosti infekcije između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom te istražiti postoji li razlika među bolesnicima liječenih konvencionalnom terapijom ili biološkim lijekovima.

Ispitanici i postupci: Istraživanjem je obuhvaćeno 64 ispitanika s dijagnozom upalne bolesti crijeva (29 oboljelih od Crohnove bolesti i 35 od ulceroznog kolitisa). 44 ispitanika uzima biološku terapiju, dok je na konvencionalnoj terapiji 20 ispitanika. Svim ispitanicima retrospektivno je pregledana medicinska dokumentacija koja uključuje anamnestičke i demografske podatke te rezultate laboratorijskog testa prisutnosti antigena *H. pylori* u stolici (imunokromatografski test temeljen na monoklonskim protutijelima).

Rezultati: Utvrđena je statistički značajna razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem i opće populacije ($P < 0,001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika u prevalenciji *H. pylori* infekcije između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom ($P = 0,843$). Bolesnici s upalnim bolestima crijeva liječeni konvencionalnom terapijom temeljenom na aminosalicilatima imaju statistički značajno nižu prevalenciju infekcije u odnosu na one liječene biološkim lijekovima ($P < 0,001$). Između pojedinih skupina bioloških lijekova nije utvrđena statistički značajna razlika ($P = 0,491$). Porastom dobi ispitanika uočen je rast i stope infekcije s *Helicobacter pylori* ($P = 0,027$).

Zaključci: Prevalencija *H. pylori* infekcije među bolesnicima oboljelim od upalnih bolesti crijeva značajno je niža u odnosu na opću populaciju, ali nije utvrđena razlika između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom. Prevalencija *H. pylori* infekcije značajno je viša kod bolesnika liječenih biološkim lijekovima u usporedbi s onima na konvencionalnoj terapiji temeljenoj na aminosalicilatima, međutim nije utvrđena statistički značajna razlika među pojedinim skupinama biološkim lijekovima. Porastom dobi ispitanika uočen je rast i stope infekcije, a statistički značajna razlika u prevalenciji infekcije *H. pylori* kod bolesnika s IBD-om ovisna o spolu i pušačkom statusu nije utvrđena.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Helicobacter pylori infection in patients with inflammatory bowel diseases

Objectives: The objective of this research is to determine the prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with inflammatory bowel diseases. The secondary objectives of this research are to determine the differences in the prevalence of Helicobacter pylori infection between patients with Crohn's disease and patients with ulcerative colitis, and to investigate whether there is a difference between patients treated with conventional therapy or biological drugs.

Subjects and methods: A statistically significant difference was found in the prevalence of H. pylori infection between the patients included in this study and the general population ($P < 0.001$). No statistically significant difference was found in the prevalence of H. pylori infection between patients with Crohn's disease and patients with ulcerative colitis ($P = 0.843$). Patients with inflammatory bowel diseases treated with conventional therapy based on aminosalicylates have a statistically significantly lower prevalence of infection compared to those treated with biological drugs ($P < 0.001$). No statistically significant difference was found between individual groups of biological drugs ($P = 0.491$). An increase in the infection rate with Helicobacter pylori was observed as the age of the subjects increased ($P = 0.027$).

Conclusions: The prevalence of H. pylori infection among patients suffering from inflammatory bowel diseases is significantly lower compared to the general population, but no difference was found between patients with Crohn's disease and patients with ulcerative colitis. The prevalence of H. pylori infection is significantly higher in patients treated with biological drugs compared to those on conventional therapy based on aminosalicylates, however, no statistically significant difference was found between individual groups of biological drugs. An increase in the infection rate was observed as the age of the subjects increased, and a statistically significant difference in the prevalence of H. pylori infection in patients with IBD depending on gender and smoking status was not established.

10. ŽIVOTOPIS

