

# Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva

---

Palac, Leon

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:899997>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Leon Palac**

**Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima  
crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za upale bolesti crijeva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc. Alena Bišćanina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**5-ASA** – 5-aminosalicilna kiselina

**6-MP** – 6-merkaptopurin

**AZA** – azatioprin

**CD** – engl. *Crohn's disease*, Crohnova bolest

**COVID-19** – engl. *coronavirus disease*, koronavirusom uzrokovana bolest

**CRP** – C reaktivni protein

**CT** – engl. *computed tomography*, kompjutorizirana tomografija

**EIM** – ekstraintestinalne manifestacije

**FRQoL** – engl. *food-related quality of life*, prehrambena kvaliteta života

**GWAS** – engl. *genome-wide association studies*, cjelogenomske studije povezanosti

**HRQoL** – engl. *health-related quality of life*, zdravstvena kvaliteta života

**IBD** – engl. *inflammatory bowel disease*, upalna bolest criteria

**IBDQ** – engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

**IBSEN** – engl. *Inflammatory Bowel Disease in South Eastern Norway*

**IFN- $\gamma$**  – interferon gama

**IL** – interleukin

**IPAA** – engl. *ileal pouch-anal anastomosis*, operacija ilealnog spremnika i analne anastomoze

**KBC** – Klinički bolnički centar

**MDP** – muramil dipeptid

**MR** – magnetska rezonanca

**NF- $\kappa$ B** – engl. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

**NLR** – engl. *Nod-like receptors*, receptori slični Nodu

**NOD2** – engl. *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*, Protein 2 sa nukleotid-vezujućom domenom oligomerizacije

**SARS-COV-2** – engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom 2

**SNP** – engl. *single nucleotide polymorphism*, polimorfizam jednog nukleotida

**SQoL** – engl. *sexual quality of life*, seksualna kvaliteta života

**STRIDE** - *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*

**Th** – engl. *T-helper cell*, pomoćnički T limfocit

**TNF** – engl. *tumor necrosis factor*, tumor nekrotizirajući čimbenik

**Treg** – engl. *T regulatory cell*, regulacijska T stanica

**UC** – engl. *ulcerative colitis*, ulcerozni kolitis

## Sadržaj

|   |           |
|---|-----------|
| Sažetak .....   | I         |
| Summary .....   | II        |
| <b>1. Uvod .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva.....</b>                               | <b>2</b>  |
| <b>1.2. Etiologija i patogeneza upalnih bolesti crijeva .....</b>                     | <b>3</b>  |
| <b>1.3. Klinička prezentacija upalnih bolesti crijeva .....</b>                       | <b>6</b>  |
| <b>1.4. Dijagnostika upalnih bolesti crijeva .....</b>                                | <b>8</b>  |
| <b>1.5. Terapija upalnih bolesti crijeva .....</b>                                    | <b>9</b>  |
| <b>1.5.1. Medikamentozna terapija .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>1.5.2. Invazivne metode liječenja .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2. Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva.....</b>                 | <b>13</b> |
| <b>2.1. Zdravstvena kvaliteta života .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2.2. Utjecaj bolesti na posao .....</b>  | <b>15</b> |
| <b>2.3. Utjecaj prehrane na kvalitetu života .....</b>                                | <b>15</b> |
| <b>2.4. Fizička aktivnost .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>2.5. Kvaliteta seksualnog života .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>2.6. Utjecaj COVID-19 pandemije.....</b>   | <b>17</b> |
| <b>3. Upitnik o kvaliteti života naših bolesnika s upalim bolestima crijeva .....</b> | <b>19</b> |
| <b>3.1. Ispitanici i postupci .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3.2. Rezultati .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3.2.1. Prvi upitnik .....</b>  | <b>19</b> |
| <b>3.2.2. IBD disk .....</b>  | <b>22</b> |
| <b>4. Zaključak.....</b>  | <b>23</b> |
| <b>5. Zahvale.....</b>  | <b>24</b> |
| <b>6. Literatura.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>7. Životopis.....</b>  | <b>31</b> |

## Sažetak

### KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Leon Palac

Upalne su bolesti crijeva kronični, progresivni poremećaji gastrointestinalnog trakta nepoznatog uzroka u koje ubrajamo Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Obilježene su ponavljajućim epizodama prvenstveno gastrointestinalnih simptoma, između kojih su razdoblja remisije. Liječenje je većinom medikamentozno, usmjereno na kontrolu upale, a kirurškim zahvatima liječe se komplikacije bolesti. Dosad su osnovni terapijski ciljevi bili postizanje i održavanje kliničke i endoskopske remisije te normalizacija laboratorijskih nalaza, ali u posljednja dva desetljeća sve više na važnosti dobiva kvaliteta života ovih bolesnika. Naime, istraživanja su potvrdila da oboljeli od IBD-a imaju značajno nižu kvalitetu života od zdrave populacije. Definirani su brojni čimbenici o kojima ovisi kvaliteta života ovih bolesnika, a kao najvažniji ističe se aktivnost njihove bolesti. Osim toga, spominju se i izostanci s posla, promjene u odnosima s obitelji i prijateljima, psihički poremećaji poput depresije i anksioznosti, prehrana, fizička aktivnost i poremećen seksualni život. Gastroenterolog se samostalno više ne može baviti svi ovim čimbenicima, a optimalnu skrb za pacijenta može postići samo multidisciplinarni IBD tim koji se sastoji od liječnika, specijalizirane IBD sestre, nutricionista, psihologa i drugih. U našem tercijarnom IBD centru proveli smo istraživanje o kvaliteti života oboljelih od IBD-a s ciljem opisivanja utjecaja bolesti na njihove živote i u konačnici, poboljšanja zdravstvene zaštite koju im nudimo. Saznali smo da bolest, čak i u remisiji, utječe na brojne segmente njihovih života te samo mali broj ispitanika svoje zdravlje smatra odličnim. Zaključno, kvaliteta života bolesnika s IBD-om se danas sve više istražuje i bez sumnje će vremenom dobiti sve veći značaj u cjelovitom liječenju ovih kroničnih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, kvaliteta života

## Summary

### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Leon Palac

Inflammatory bowel diseases are chronic, progressive gastrointestinal tract disorders with an unknown cause, including Crohn's disease and ulcerative colitis. They are characterized by recurrent episodes of primarily gastrointestinal symptoms, with periods of remission in between. Treatment is mainly medication-based, focused on inflammation control, while surgical procedures are used to treat complications of the disease. The main therapeutic goals so far have been achieving and maintaining clinical and endoscopic remission, as well as normalizing laboratory findings. However, in the last two decades, the importance of the quality of life of these patients has been increasingly recognized. Research has confirmed that individuals with IBD have a significantly lower quality of life compared to the healthy population. Numerous factors affecting the quality of life of these patients have been identified, with disease activity being highlighted as the most important one. Additionally, factors such as work absenteeism, changes in relationships with family and friends, mental disorders like depression and anxiety, diet, physical activity, and disrupted sexual life are mentioned. A gastroenterologist can no longer address all these factors alone, and optimal patient care can only be achieved through a multidisciplinary IBD team consisting of physicians, specialized IBD nurses, nutritionists, psychologists, and others. In our tertiary IBD center, we conducted a study on the quality of life of individuals with IBD to describe the impact of the disease on their lives and, ultimately, improve the healthcare we provide to them. We have learned that the disease, even in remission, affects numerous aspects of their lives, and only a small number of respondents consider their health excellent. In conclusion, the quality of life of patients with IBD is now being increasingly researched and undoubtedly will gain greater significance over time in the comprehensive treatment of these chronic diseases.

**KEYWORDS:** Crohn's disease, ulcerative colitis, quality of life

## 1. Uvod

Upalna bolest crijeva (IBD – engl. inflammatory bowel disease) podrazumijeva dva klinička entiteta, Crohnovu bolest (CD – engl. Crohn's disease) i ulcerozni kolitis (UC – engl. ulcerative colitis). To su kronične upalne bolesti nerazjašnjene etiologije, obilježene teško predvidivim, relapsno remitirajućim tijekom. S obzirom da se radi o upali sluznice probavnog trakta, najčešći simptomi uključuju abdominalnu bol, proljev, krv u stolici i gubitak tjelesne mase, a obje bolesti često imaju pridružene i ekstraintestinalne simptome. Ključna je razlika što ulcerozni kolitis može zahvatiti samo debelo crijevo, a upala je ograničena samo na sluznicu dok Crohnova bolest podrazumijeva transmuralnu upalu kojom može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usta sve do anusa. Podjela na UC i DC iznimno je bitna zbog razlika u izboru terapije, odluci o vremenu i izboru kirurškog zahvata, prognozi i tijeku bolesti. (1) Unatoč spomenutim i drugim razlikama, u 10% slučajeva nemoguće je diferencirati CD i UC te se tada postavlja dijagnoza neklasificiranog ili nedeterminiranog kolitisa. (2)



## 1.1. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva pojavile su se u Zapadnom svijetu prije više od jednog stoljeća, no njihove epidemiološke osobine su se od tada znatno promijenile. Nekad smatrana kao bolest djece i mladih odraslih osoba, u razvijenim zemljama IBD sve više zahvaća i stariju populaciju. Ono što još više zabrinjava su trenutni trendovi porasta incidencije IBD-a u zemljama u razvoju te nedavno razvijenim zemljama, poglavito zemljama Istočnog svijeta. (3) Primjerice, incidencija CD-a u Južnoj Koreji porasla je sa skoro 0 na 1.68 na 100000 osoba u periodu od 1986. do 2005. godine, dok su u istom periodu brojke za UC porasle s 0.22 na 3.62 na 100000 osoba. (4) S druge strane, incidencija u zemljama Zapadnog svijeta dosegla je plato ili se u pojedinim zemljama čak smanjuje. Međutim, prevalencija u ovim zemljama i dalje eksponencijalno raste zbog kroničnog tijeka ovih bolesti i njihova relativno malog mortaliteta. Tako je prevalencija IBD-a u Europi tijekom 21. stoljeća dosegla 0.3%, što odgovara broju od otprilike 2.5 - 3 milijuna ljudi zahvaćenih ovim bolestima. (4,5) Uzevši u obzir ove brojke, dugotrajnost ovih bolesti te visok trošak njihova liječenja, jasno je zašto one postaju sve veći socioekonomski teret za moderni svijet.

Razlog ovakvog kretanja epidemioloških podataka postaje jasniji kada u obzir uzmemo dokazane rizične čimbenike za razvoj IBD-a. Kao glavni okolišni čimbenik rizika smatra se izloženosti zagađenju (reaktivnim spojevima kisika) u ranoj životnoj dobi, a potvrđuje ga i protektivni učinak provođenja vremena u prirodi. Nadalje, brojni se čimbenici životnog stila, poput konzumacije visoko prerađene hrane, pušenja (CD), manjka fizičke aktivnosti te generalnog stresa i anksioznosti, povezuju s razvojem IBD-a. Također, brojne studije povezuju povećanu potrošnju antibiotika s rizikom za razvoj IBD-a, i to s učinkom ovisnim o dozi. (3) Svi ovi čimbenici mogu se povezati s industrijalizacijom i modernizacijom u svijetu, takozvanim zapadnjačkim načinom života.

## 1.2. Etiologija i patogeneza upalnih bolesti crijeva

Od prve pojave upalnih bolesti crijeva pa sve do danas, još uvijek nije otkriven njihov točan uzrok. Međutim, u posljednjih nekoliko godina objavljen je znatan broj studija koje su razotkrile brojne činjenice o patogenezi IBD-a. Patogenezu možemo objasniti genetičkom podložnosti, interakcijom s intestinalnom mikrobiotom, okolišnim čimbenicima te imunološkim abnormalnostima. (6)

Najnovije metode analize ljudskog genoma, u prvom redu cjelogenomske studije povezanosti (GWAS, engl. *genome-wide association studies*), omogućile su nam bolje razumijevanje uloge genetike u patogenezi IBD-a. Trenutno je otkriveno preko 240 genetskih lokusa rizičnih za razvoj jedne od ovih bolesti, a od toga je njih 30 rizičnih za razvoj obje. Analize ovih lokusa pokazale su kako se radi o putovima odgovornima za održavanje crijevne homeostaze, npr. održavanje epitelne barijere, imunološka regulacija, metabolički putovi povezani s celularnom homeostazom i slično. (6) Prvi je gen dokazano povezan s razvojem CD-a gen NOD2 na 16. kromosomu čiju mutaciju nalazimo u čak jednoj trećini oboljelih od CD-a. NOD2, dio obitelji citosolskih receptora sličnih NOD-u (NLR, engl. *NOD-like receptors*), ima funkciju NOD2 prepoznavanja i vezanja muramil dipeptida (MDP), komponente peptidoglikana koji se nalaze u staničnoj stijenci većine bakterija uključujući i normalnu floru intestinalnog trakta. Danas nije poznato kako promjena produkta NOD2 utječe na imunološki odgovor. Poznato je da defekt sam za sebe ne može dovesti do razvoja IBD-a, no eksperimentalno je dokazano da uz prisutnost još jednog defekta može dovesti do upale kakvu nalazimo u IBD-u. (7) GWAS je također otkrio brojne polimorfizme jednoga nukleotida (SNP, engl. *single nucleotide polymorphism*) u genu koji kodira receptor za interleukin 23 (IL-23R). IL-23 je između ostalog uključen u put aktivacije Th17 limfocita, čiji produkti su nađeni u mukozi kolona pacijenata oboljelih od CD-a i UC-a. (6,8) Svi novootkriveni putevi aktivacije upale prisutne u IBD-u su potencijalna ciljna mjesta za nove oblike terapije što daje veliku važnost ovakvim istraživanjima.

Intestinalna mikrobiota, čije promjene može potaknuti dijeta, uporaba probiotika ili antibiotika i slično, ima veliku ulogu u razvoju IBD-a. Normalna mikrobiota je nužna za uspostavu crijevne homeostaze i normalnu funkciju probavnog sustava, a promjene u njezinu sastavu ili toleranciji imunološkog sustava na nju (poput prije spomenute mutacije gena NOD2) mogu dovesti do abnormalne upale kakvu nalazimo u oboljelih od IBD-a. Infekcija jednom patogenom bakterijom ili manjak jedne normalno prisutne bakterije neće biti okidač nastanka IBD-a, ali može biti jedan od čimbenika koji dovodi do razvoja bolesti. (6) Primjerice, u stolici oboljelih od CD-a može se pronaći povećan broj *Clostridium difficile* te smanjen broj *Faecalibacterium prausnitzii*, za koje je poznato da imaju protuupalni učinak. (6,9)

Već ranije spomenut je utjecaj okoline na razvoj IBD-a, no valjalo bi istaknuti da iako je definirano mnogo protektivnih i rizičnih čimbenika, studije još nisu razjasnile mehanizam njihova djelovanja. Pušenje je poznat protektivni čimbenik za UC s čak 3 puta većim životnim rizikom od razvoja bolesti

u nepušača, ali u isto je vrijeme i rizični čimbenik za razvoj CD. Poznato je i da pušenje pogoršava kliničku sliku i smanjuje odgovor na terapiju biološkim lijekovima u postojećih bolesnika pa se prestanak pušenja smatra intervencijom koja mijenja tijek bolesti. Novije studije pokazale su da pušenje i genetičke mutacije, poput mutacije gena za NOD2 ili IL-10, međusobnom interakcijom povisuju rizik za razvoj IBD-a u odnosu na samostalni učinak pušenja. Možemo zaključiti da pušenje samo za sebe neće izazvati nastanak IBD-a, ali može potaknuti i ubrzati nastanak bolesti u genetički rizičnih osoba. (10)

Svi opisani čimbenici dovode do abnormalne imunološke reakcije koja u svojoj podlozi ima brojne poremećaje u aktivaciji i regulaciji imunoloških puteva. Imunološki sustav intestinalnog trakta može se podijeliti na urođeni i stečeni.

Urođena imunost opsežan je i kompleksan sustav te su u analizi životinjskih modela i stvarnih pacijenata s IBD-om pronađeni brojni njezini poremećaji. Kao jedan od najbolje istraženih ističe se poremećaj epitelne barijere. U fiziološkom organizmu intestinalna epitelna barijera ima ulogu selektivne barijere koja ograničavanjem prolaza antigena do mukoznog imunološkog sustava štiti organizam od patogena, ali i omogućava razvoj tolerancije na antigene iz hrane ili komenzalnih mikroorganizama. Jedna GWAS studija pronašla je tri lokusa povezana s poremećajem funkcije epitelne barijere u oboljelih od UC-a. Konkretno, radilo se o ekspresiji proteina ključnih za međustanične spojeve te podjedinici laminina koji je dio intestinalne bazalne membrane. Defekti epitelne barijere omogućavaju stalni dodir intestinalne mikrobiote i imunološkog sustava što za posljedicu ima stalnu upalu kakvu nalazimo u aktivnoj IBD. Ovaj krug aktivacije dodatno potiču u upali oslobođeni proinflamatorni citokini poput TNF- $\alpha$  ili IFN- $\gamma$  koji regulacijom međustaničnih spojeva povećavaju epitelnu permeabilnost. Međutim, u fiziološkim uvjetima sve bakterije koje prođu do lamine proprije trebali bi fagocitirati intestinalni makrofazi bez izazivanja upalnog odgovora. Istraživanja su pokazala da makrofazi izolirani iz upaljenih segmenata crijeva pacijenata s IBD-om imaju drugačiji fenotip od normalnih intestinalnih makrofaga te u dodiru s antigenima luminalnih mikroba luče puno veće količine proinflamatornih citokina koji dovode do brzog razvoja upale. (6) Na neke od citokina uključenih u aktivaciju urođene imunosti danas s velikim uspjehom možemo selektivno terapijski djelovati. (11,12)

Patološka aktivnost urođene imunosti za posljedicu će imati i patološku funkciju stečene imunosti. Proučavanje točnih obrazaca patološke aktivnosti stečene imunosti može nam puno reći o tipu kronične upale u IBD-u te kako se boriti protiv nje. Današnje saznanje nam govori da je upala karakteristična za CD većinom posljedica Th1 i IL-23/Th17 imunološkog odgovora čiji medijatori mogu potaknuti diskontinuirane ulceracije i upalu koja zahvaća cijelu stijenku crijeva uz moguću pojavu granuloma. UC pak karakterizira Th9 te tip upale sličan Th2 tipu, ali s povećanim količinama IL-5 i IL-13 te manjom ulogom IL-4, inače tipičnog za Th2 upalu. U obje bolesti, ali izraženije u CD-u prisutan je i Th17 tip upale te neadekvatna aktivacija Treg stanica, koje bi u fiziološkim uvjetima trebale inhibirati imunološki odgovor na intestinalnu mikrobiotu i prehrambene antigene. (6,13)

Zaključno, trenutna hipoteza o patogenezi IBD-a tvrdi da pod utjecajem okolišnih čimbenika u genetički predisponiranih pojedinaca dolazi do poremećaja odnosa epitela, intestinalne mikrobiote i imunskog sustava gdje se stvara začarani krug povećane propusnosti epitela, prekomjernog otpuštanja upalnih medijatora i nekontrolirane upale koja uzrokuje oštećenje stijenke i pojavu upalne bolesti crijeva. (1) U posljednja dva desetljeća istraživanja su odgovorila na brojna pitanja o patogenezi IBD-a, no ipak ostale su brojne nepoznanice. Ove spoznaje ključne su ne samo zbog napredaka u vidu novih oblika liječenja, već i napretka u dijagnostici, praćenju i određivanju prognoze ovih bolesti. (6)

### 1.3. Klinička prezentacija upalnih bolesti crijeva

**Ulcerozni kolitis** najčešće se javlja sa simptomima proljeva, krvi ili sluzi u stolici, tenezmima i abdominalnim bolom koji traju nekoliko tjedana ili mjeseci. Simptomi variraju od izraženih akutnih zbog kojih bolesnici odmah traže liječničku skrb, do blagih intermitentnih kroničnih simptoma zbog kojih se pojedinci odgođeno javljaju liječniku. Jačina i vrsta simptoma generalno odgovara anatomskoj ekstenziji bolesti te jačini upale na zahvaćenom području. Tako se pacijenti s proktitisom najčešće žale na rektoragiju, krv pomiješanu sa stolicom ili nekoliko kapi krvi na inače normalnoj stolici. Mogu ih mučiti i tenezmi te konstipacija, a jako rijetko se žale na bolove u abdomenu. S druge strane, bolest proširena na proksimalnije dijelove kolona izazvat će ubrzani prolaz sadržaja, tj. proljev zbog velikog područja zahvaćenog upalom. U težim slučajevima oboljeli mogu imati i preko 15 vodenastih stolica dnevno, nerijetko pomiješanih s krvi, sluzi i gnojem. Posebno neugodna za oboljele je i pojava noćnih stolica. Teže napadaje bolesti često prate i tenezmi te abdominalna bol. U razvijenijim slučajevima mogu se javiti i anoreksija, mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura i gubitak tjelesne mase. Iako je to relativno rijetka pojava, u težim napadajima UC-a može doći do masivnih hemoragija koje zahtijevaju višestruke transfuzije krvi. Također, teži se napadaji mogu komplicirati razvojem toksičnog megakolona koji u 15% slučajeva rezultira perforacijom crijeva i simptomima peritonitisa, najtežom komplikacijom UC-a. Iako se strikture pojavljuju u 5-10% oboljelih kao posljedica fibroze i upale, one mogu biti i prvi znak neoplazije. Naime, oboljeli od UC-a imaju povećan rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma. (1) Rizik se povećava proporcionalno trajanju bolesti, njezinoj anatomskoj ekstenziji, ranoj dobi na početku bolesti te lošem odgovoru na terapiju. U svrhu ranog otkrivanja karcinoma debeloga crijeva trenutna je preporuka izvoditi preventivne kolonoskopije s kromoendoskopijom ili višestrukim biopsijama za osobe koje preko 8-10 godina boluju od ekstenzivnog kolitisa ili preko 12-15 godina boluju od proktosigmoiditisa. Oboljeli od proktitisa nemaju povećani rizik nastanka kolorektalnog karcinoma i nadzor nije potreban. (1,14)

Upalni proces u **Crohnovoj bolesti** može imati jedan od tri obrasca: luminalni, fibrostenotički opstruktivni te fistulirajući, svaki sa svojom specifičnom kliničkom slikom i prognozom. Osim o upalom obrascu, klinička prezentacija CD-a ponajprije ovisi o anatomskoj proširenosti upalnog procesa. Anatomski govoreći, najčešći tip bolesti je ileokolični, sa zahvaćanjem oko 35-45% bolesnika. Pojedinci zahvaćeni ovim tipom bolesti prezentirat će se s kroničnim ponavljajućim epizodama dijareje i boli u donjem desnom kvadrantu abdomena, rjeđe s akutnim epizodama boli nalik na apendicitis. Čest je gubitak na tjelesnoj masi, a nastaje kao posljedica dijareje, anoreksije i straha od uzimanja hrane i posljedičnih bolova. Tijekom godina, dijareju može zamijeniti kronična opstrukcija nastala kao posljedica dugotrajne upale i fibrozne promjene crijeva, tj. nastanka striktura. Iako je akutna opstrukcija uzrokovana edemom stijenke moguća, ovo je češće dugotrajan proces. Stalna upala može dovesti i do stanjivanja stijenke crijeva te stvaranja fistula s okolnim strukturama i

razvoja različitih tegoba ovisno o zahvaćenom području. Primjerice, eneterovezikalne fistule prezentiraju se dizurijom i čestim urinarnim infekcijama, iznimno i fekalurijom, enterokutane fistule vidljivim i bolnim kožnim defektima kroz koje se može drenirati crijevni sadržaj, a moguć je i nastanak apscesa u mezenteriju koji se prezentiraju visokim febrilitetom i boli. (1,15)

U slučaju Crohnovog kolitisa glavni simptomi su subfebrilne temperature, grčevita abdominalna bol, dijareja i povremena hematohezija (rjeđa nego u UC-u). Također mogući su strikturirajući i fistulirajući razvoj bolesti s razvojem fistula u želudac i duodenum te simptomima povraćanja ili malapsorpcije zbog bakterijskog prerastanja tankog crijeva te tzv. „*short circuit*“ promjene. Jedna trećina bolesnika sa zahvaćenim kolonom će imati i perianalnu bolest obilježenu inkontinencijom, hemoroidima, analnim strikturama, anorektalnim fistulama te perirektalnim apscesima. (1)

Upala u CD-u može biti ograničena na tanko crijevo i tada ju nazivamo jejunoileitis. S obzirom da takav oblik bolesti zahvaća velik dio apsorpcijske sluznice, najistaknutije tegobe bit će malapsorpcija i steatoreja. Malapsorpcija može dovesti do čitavog spektra tegoba, neke od kojih su anemija izazvana manjkom željeza i vitamina B12, patološke frakture u podlozi kojih su manjak vitamina D i hipokalcemija te znatan gubitak na tjelesnoj masi. Kako bi nadoknadili malapsorpcijske gubitke, pacijenti moraju uzimati suplemente bogate vitaminima, mineralima i hranjivim tvarima, pogotovo proteinima. (1)

Izolirana bolest gornjeg gastrointestinalnog trakta rijetko se pojavljuje, a njezini simptomi uključuju mučninu, povraćanje i epigastričnu bol. Iako je razvoj fistula moguć, pojava fistula koje zahvaćaju želudac ne znači nužno da je on zahvaćen bolešću jer te fistule mogu poticati iz kolona ili tankog crijeva. Tegobe gornjeg gastrointestinalnog trakta češće su povezane s upalom tankog crijeva i kao takve nešto su češća pojava u pedijatrijskoj populaciji. (1,15)

Osim spomenutih simptoma koji su direktna posljedica upalnih i drugih zbivanja na gastrointestinalnom traktu, CD i UC mogu izazvati promjene drugih organa u tijelu što nazivamo ekstraintestinalnim manifestacijama (EIM). EIM razmjerno su česta pojava i u CD-u i u UC-u, javljaju se u otprilike 1/3 bolesnika, mogu se pojaviti prije ili poslije dijagnoze osnovne bolesti te mogu, ali i ne moraju pratiti faze relapsa i remisije osnovne bolesti, tj. odgovor osnovne bolesti na terapiju. Važno je poznavati i aktivno tražiti EIM jer je njihov utjecaj na kvalitetu života značajan, a nerijetko zahtijevaju multidisciplinarni pristup kako bi ih se adekvatno liječilo. Iako mogu zahvatiti praktički bilo koji organ, EIM najčešće pogađaju muskuloskeletni sustav, kožu, hepatobilijarni sustav i oči. Muskuloskeletne EIM obuhvaćaju čitav niz poremećaja koji se mogu klasificirati kao spondiloartritis s tipičnim simptomima boli, otekline i poremećene funkcije zglobova, koji neliječeni mogu ostaviti i trajne posljedice. Najčešće kožne EIM jesu nodozni eritem i pyoderma gangrenosum. Nodozni eritem blaži je poremećaj u obliku osjetljivih, crvenih, subkutanih nodula koji se povlače nakon uporabe kortikosteroida. Pyoderma gangrenosum nešto je rjeđa, ali iscrpljujuća i puno teža EIM. Radi se o dubokim, sterilnim ulceracijama veličine od nekoliko centimetara pa do zahvaćanja čitavih udova. Jedna studija (16) pokazuje da čak 5.8% oboljelih od IBD ima barem jednu kožnu

manifestaciju. Jasno je da EIM-i predstavljaju velik spektar tegoba koje zbog svog katkad teškog dijagnosticiranja i klasificiranja mogu biti zahtjevne za liječenje, a na kvalitetu života utjecati i više od osnovne bolesti. (17,18)

#### **1.4. Dijagnostika upalnih bolesti crijeva**

Iako je kolonoskopija s terminalnom ileoskopijom zlatni standard u dijagnostici upalnih bolesti crijeva, dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih, biokemijskih, radioloških, endoskopskih i histopatoloških metoda. Stoga ne čudi da je dijagnozu nerijetko teško, dugotrajno i skupo postaviti, a čak i iscrpljivanjem svih metoda u oko 10% oboljelih ne može se razlučiti UC od CD-a pa se postavi dijagnoza neklasificiranog/nedeterminiranog kolitisa. (19) Također, određena grupa pacijenata s histološki potvrđenim UC-om nakon proktokolektomije s formiranjem pouch-analne anastomoze, standardne procedure za UC refrakteran na medikamentoznu terapiju ili kod razvoja komplikacija, razvije *de novo* upalnu bolest u novoformiranom spremniku (pouchu). (20)

Osnova dijagnoze IBD-a kvalitetno je uzeta anamneza iz koje se postavlja sumnja na postojanje bolesti. Sumnju dodatno mogu osnažiti neki tipični nalazi u fizikalnom pregledu poput osjetljivog abdomena, abdominalnih masa u CD-u te znakova perianalne bolesti na digitorektalnom pregledu. Nakon postavljanja kliničke sumnje pristupa se laboratorijskim pretragama koje nisu specifične, ali mogu dati vrijedne informacije o aktivnosti bolesti. Ranije postavljanje dijagnoze upalne bolesti crijeva i osobito razlikovanje upalnih od funkcionalnih bolesti, danas je znatno olakšano mogućnošću određivanja fekalnog kalprotektina koji upućuje na upalu u probavnoj cijevi. Osim uloge u dijagnozi, puno je važniji u praćenju aktivnosti ovih bolesti jer pokazuje jako dobru korelaciju s endoskopskim nalazima. Prema današnjim kriterijima, konačna dijagnoza postavlja se na osnovi karakterističnih promjena vidljivih endoskopskim pretragama (kolonoskopija s terminalnom ileoskopijom, endoskopija videokapsulom, eventualno enteroskopija) ili slikovnim metodama (CT abdomena, MR enterografija, MR zdjelčnih organa, intestinalni ultrazvuk...) te histološkom analizom bioptata. Istovremeno s postavljanjem dijagnoze određuje se težina, ekstenzija i, u slučaju CD-a, fenotip bolesti (luminalna, strikturirajuća ili fistulirajuća). To nam omogućuje da pojedinom pacijentu odredimo vrstu i ciljeve terapije te mu damo prognozu njegove bolesti. (21,22)

S obzirom na kronični tijek ovih bolesti, uloga dijagnostičkih metoda ne završava postavljanjem dijagnoze. Potreba za učestalim kontrolama i reevaluacijama bolesti nameće potrebu za pronalaskom jednostavnih, brzih i jeftinih metoda procjene aktivnosti bolesti. Kao dobar izbor za UC pokazao se već spomenuti fekalni kalprotektin. Druge laboratorijske pretrage poput razine C-reaktivnog proteina mogu nešto reći o aktivnosti bolesti, ali ne mogu zamijeniti specifičnost endoskopskih pretraga.

## 1.5. Terapija upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva kronične su i iscrpljujuće bolesti, kako za bolesnika, tako i za njegovog liječnika. Oboljeli su nerijetko osobe mlađe životne dobi, a liječenje obično može predstavljati doživotni izazov. Stoga je dobra komunikacija i izmjena znanja između oboljelog i njegovog liječnika ključan faktor za uspjeh liječenja. Bitno je oboljelog educirati o mogućnostima liječenja, njegovoj prognozi i zajednički postaviti ciljeve njegovoga liječenja. Kako bi kliničarima olakšala ovaj dio posla, Međunarodna organizacija za istraživanje upalne bolesti crijeva (engl. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases – IOIBD) 2015. osnovala je program STRIDE (engl. Selecting Therapeutic Targets in IBD) (23) s idejom definiranja ciljeva u liječenju IBD-a zasnovanih na znanstvenim dokazima. Zbog brzog razvoja novih lijekova i dijagnostičkih metoda za praćenje aktivnosti bolesti, 2021. su program revidirali i izdali STRIDE II (24). Jedna od bitnih novosti je i uvođenje kvalitete života te odsutnosti invalidnosti među dugoročne ciljeve liječenja. Ukratko, STRIDE II kao kratkoročne ciljeve definira kliničku remisiju i normalizaciju CRP-a, nakon toga spuštanje fekalnog kalprotektina na prihvatljive vrijednosti i normalan rast u pedijatrijskoj populaciji, a kao dugoročne ciljeve endoskopsku remisiju te spomenutu kvalitetu života i odsutnost invalidnosti. Duboka remisija u Crohnovoj bolesti i histološka remisija u ulceroznom kolitisu za sada su još uvijek neformalni ciljevi liječenja. Napominju i važnost kombiniranja više ciljeva odjednom kao superiorniji način liječenja u usporedbi s fokusiranjem na jedan po jedan cilj. (24)

### 1.5.1. Medikamentozna terapija

**Aminosalicilati** protuupalni su lijekovi koji svoj učinak na IBD ostvaruju zasad nedovoljno razjašnjenim mehanizmom, najvjerojatnije inhibicijom produkcije IL-1 i TNF-a, inhibicijom aktivnosti lipooksigenaze te inhibicijom NF- $\kappa$ B puta. Djelatna tvar ovih lijekova je 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA). Sulfasalazin je dugo bio glavni predstavnik ove skupine, no u posljednje vrijeme ga zbog nuspojava izazvanih sulfapiridinskim dijelom uglavnom zamjenjuju pripravci mesalazina. Mesalazin se samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima koristi kao prva linija za postizanje remisije blagih do srednje teških slučajeva UC-a, a zatim i za održavanje remisije. Iako nema dokazane učinkovitosti u Crohnovoj bolesti, još uvijek se u praksi, vjerojatno zbog sigurnosnog profila i povijesnih razloga, primjenjuje u značajnom postotku bolesnika. Primjenjuje se kao oralna terapija ili u obliku topičkih pripravaka (supozitorij, klizma). Nuspojave novijih preparata relativno su rijetke, a uključuju glavobolje, dispepsiju, kožni osip i artralgijske. Neki bolesnici mogu pokazati intoleranciju na 5-ASA te razviti potencijalno teške nuspojave i alergijske reakcije. (25)

**Glukokortikoidi** poznata su skupina protuupalnih lijekova sa širokom primjenom. Prema odgovoru na terapiju glukokortikoidima, oboljele od IBD-a možemo podijeliti na one koji na terapiju steroidima odgovaraju, a koji mogu biti i steroid-ovisni, i steroid-refraktore. Najčešće upotrijebljavani



glukokortikoid jest prednizolon koji se daje oralno ili parenteralno u teškim stanjima, te rektalno. Steroidi se koriste za uvođenje u remisiju akutnog UC-a i CD-a. Nisu se pokazali učinkoviti u održavanju remisije, a pogotovo zbog njihova dobro poznatog profila nuspojava, nastoji ih se davati što je manje moguće. (25)

Imunomodulatori **azatioprin** (AZA) i **6-merkaptopurin** (6-MP) citotoksični su derivati tiopurina. Inicijalno razvijeni za liječenja karcinoma, pokazali su se učinkovitima u održavanju remisije pacijenata s IBD-om, osobito kod steroid-ovisnih bolesnika. Zabrinutost kod korištenja ovih lijekova izazivaju moguće teške nuspojave poput gastrointestinalnih simptoma, alopecije, mijelosupresije, toksičnog hepatitisa i pankreatitisa. (21,25)

**Ciklosporin** kalcineurinski je inhibitor sa snažnim imunosupresivnim učinkom koji se između ostaloga koristi nakon transplantacije organa. Zbog teških nuspojava poput renalne insuficijencije i hipertenzije te velikog postotka relapsa, ne koristi se kao kronična terapija. Trenutno je indiciran u teškim egzacerbacijama UC-a u steroid-rezistentnih bolesnika, u svrhu uvođenja u remisiju i odgode hitne kolektomije. (25)

Modulatori biološkog odgovora, tj. **biološka terapija i male molekule**, najnovije su skupine lijekova korištenih u terapiji IBD-a. Kada govorimo o biološkoj terapiji, radi se o monoklonskim protutijelima koja s visokom specifičnošću ciljaju i inhibiraju pojedine proteine ključne za upalnu reakciju. Pokazali su se vrlo uspješnima u usporedbi s konvencionalnom medikamentoznom terapijom i kirurškim postupcima. Prva skupina lijekova koja se pojavila bila su anti-TNF- $\alpha$  protutijela, čiji prvi predstavnik **infliksimab** je na tržište došao 1998. godine. (25,26) Infliksimab i **adalimumab**, drugo anti-TNF protutijelo, pokazali su se uspješnima u indukciji i održavanju remisije u CD-u i UC-u. (27,28) Kao manje korišten anti-TNF lijek, golimumab pokazao se uspješnim u liječenju UC-a, a certolizumab pegol, koji se kod nas ne koristi, uspješnim u liječenju CD-a. (29,30) Anti-TNF lijekovi se danas preporučaju za indukciju i održavanje remisije u srednje teškim i teškim slučajevima CD-a (uključujući i fistulirajući tip bolesti) i UC-a, pogotovo ako se radi o steroid-rezistentnim ili steroid-ovisnim osobama. Također, konkomitantna uporaba ovih lijekova i imunomodulatora (tzv. „kombo terapija“) daje još bolje rezultate, nego uporaba bilo kojeg od tih lijekova u monoterapiji zbog visoke imunogeničnosti anti-TNF terapije. Osim toga, pokazali su se uspješnima i u postoperativnoj profilaksi CD-a. (21) Kako bi remisiju postignutu ovim lijekovima održali što dulje, danas se primjenjuje „therapeutic drug monitoring“, tj. periodično mjerenje razine lijeka i protutijela na lijek u krvi pacijenta u fazi indukcije (14. tjedan terapije, proaktivni pristup) ili održavanju remisije (reaktivni pristup). Ovako možemo razlikovati pacijente bez odgovora na terapiju (primarna neučinkovitost) od onih s gubitkom odgovora (hipodozirani lijek ili sekundarni gubitak učinkovitosti), te im povisiti dozu ili zamijeniti trenutni lijek drugim biološkim lijekom. (31) Obzirom da se radi o protutijelima na TNF- $\alpha$ , koji je bitan medijator upale, pokazalo se da su osobe liječene ovim supstancama nešto podložnije infekcijama, najčešće respiratornim infekcijama i sinusitisu, osobito ako imaju kombo-terapiju. Ipak, sigurnosni profil ovih lijekova smatra se dobrim. (25) Noviji lijekovi

u skupini biološke terapije su vedolizumab, anti-integrinsko protutijelo, te ustekinumab, protutijelo p40 podjedinice IL-12/23. Iako ih se još aktivno istražuje, poznato je da imaju učinak sličan anti-TNF skupini lijekova, a u nekim indikacijama su i uspješniji. (12,26) Glavna prednost ovih lijekova manja je imunogeničnost, manji broj nuspojava (osobito infektivnih) te veća perzistencija, a glavni nedostatak visoka je cijena liječenja. Biološka terapija predstavlja brzorastuću skupinu lijekova s potencijalom za veliku uspješnost i pozitivan utjecaj na kvalitetu života oboljelih od IBD-a. Među novijim lijekovima jesu i male molekule, inhibitori Janus kinaze, tofacitinib i upadacitinin, te ozanimod, inhibitor receptora sfingozin-1-fosfata na limfocitima. Trenutačna glavna indikacija inhibitora Janus kinaze su srednje teški i teški slučajevi UC-a koji ne odgovaraju na temeljnu terapiju, a za upadacitinib uskoro srednje teška i teška CD. (21,28) Ozanimod kod nas nije dostupan, a koristi se u liječenju UC-a. Glavni nedostatak ovih malih molekula, osim visoke cijene liječenja, nepovoljan je profil nuspojava, a prednost što nemaju imunogeničnosti, vrlo brzo djeluju te se uzimaju peroralno. (25,26)

### **1.5.2. Invazivne metode liječenja**

Neke komplikacije i stadiji IBD-a nažalost se ne mogu liječiti medikamentozno. Iako se razvojem novijih i kvalitetnijih metoda medikamentoznog liječenja njihov značaj smanjio, endoskopske intervencije i kirurške metode i dalje imaju važnu ulogu u liječenju ovih bolesnika te brojne odluke u njihovom liječenju najkvalitetnije mogu donijeti gastroenterolog i kirurg zajedno. Nerijetko, pogotovo u pacijenata rezistentnih na većinu terapija ili onih posebno pogođenih nuspojavama lijekova, kirurške metode mogu biti najbolja odluka i značajno im poboljšati kvalitetu života. (32)

**Endoskopska balonska dilatacija** danas se preporuča u liječenju intestinalne stenoze u CD-u kad god je to moguće jer se pokazala sigurnom, oporavak je kraći u usporedbi s kirurškim liječenjem i ne dolazi do skraćivanja pacijentova crijeva. Pogotovo su pogodne strikture nastale na mjestu ožiljaka od prijašnjih operacija. Ograničenje predstavljaju uski kriteriji primjene. Naime, da bi se procedura uspješno izvela striktura mora biti kraća od 5cm, ne smije biti znakova upale te u okolici ne smije biti fistula, apscesa ili ulceracija. Unatoč tome, endoskopska balonska dilatacija predstavlja uspješnu i sigurnu alternativu ili nadopunu kirurškom zbrinjavanju te novija istraživanja naglašavaju važnost ove nisko invazivne metode. (21,33,34)

Tijekom prvih deset godina njihove bolesti, skoro 50% oboljelih od UC-a će trebati operaciju. Najčešće se radi o iscrpljivanju svih medikamentoznih opcija ili hitnim operacijama zbog komplikacija poput toksičnog megakolona. Obzirom da je UC striktno bolest sluznice debeloga crijeva, totalnom kolektomijom uz očuvanje analnog sfinktera se bolest može izliječiti. U operaciji ilealnog spremnika i analne anastomoze (IPAA, engl. ileal pouch-anal anastomosis) od ileuma se napravi spremnik (pouch) koji se povezuje na tijekom kolektomije očuvani anus kako bi se u pacijenta održala kontinencija. Nakon uspješne operacije najčešće imaju 6-10 stolica dnevno, ali većina smatra

da ima bolju kvalitetu života od onih kojima je napravljena trajna ileostoma. Česta komplikacija ove operacije jest pouchitis, upala ilealnog spremnika koja je javlja u oko 30-50% operiranih. Simptomi najčešće uključuju povećan broj proljevastih stolica, grčevitu abdominalnu bol, urgencije, slabost i temperaturu. Pouchitis se većinom uspješno liječi antibioticima ili biološkom terapijom, a tek iznimno rijetko zahtjeva reoperaciju. (1)

Većina oboljelih od CD-a će u nekom trenutku trebati operaciju. Za razliku od UC-a, nemoguće je operacijom izliječiti bolesnika. To znači da se kandidati za operaciju moraju pažljivo odabirati te da se svima koji imaju faktore rizika za povrat bolesti postoperativno mora dati neki profilaktička terapija. Danas je to standardno kratkoročno postoperativni metronidazol, a dugoročno azatioprin ili biološka terapija, kako bi se prevenirala rekurencija bolesti i reoperacija. Ponavljane operacije predstavljaju rizik za sindrom kratkog crijeva, stoga se svakom operacijom nastoji ukloniti što je moguće manji dio crijeva, a radikalne operacije poput IPAA se izbjegavaju. Neke od indikacija za operaciju su komplikacije poput striktura, masivnih hemoragija, fistula i fulminantne bolesti te bolest refrakтерна na medikamentoznu terapiju. (1)

U novije doba sve veći značaj dobivaju metode minimalno invazivne kirurgije u IBD-u. Napredak tehnologije omogućava sve brže probijanje tehnika poput klasične multiport laparoskopije, laparoskopije kroz jedan rez, robotskih tehnika i transanalnih operacija koje pacijentima potencijalno nude sigurnije, kozmetski prihvatljivije zahvate s kraćim oporavkom. Sve to pozitivno utječe na kvalitetu života nakon zahvata. Za sada većina ovih tehnika zahtjeva više istraživanja i više utreniranih kirurga, ali nude zanimljivu opciju za budućnost. (35)

## **2. Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva**

Svjetska zdravstvena organizacija definira kvalitetu života (QoL, engl. quality of life) kao subjektivnu procjenu pojedinca da živi u skladu sa svojim vrijednostima, očekivanjima, ciljevima i standardima s obzirom na okolišni, društveni i kulturni kontekst. Upalne bolesti crijeva kronične su bolesti, često nepredvidiva tijeka s ponavljajućim epizodama upale intestinalnog trakta, nerijetko s dramatičnom kliničkom slikom. Standardno liječenje uključuje lijekove koji mogu imati opsežan profil nuspojava, a velik broj oboljelih morati će za svoga života biti operirani. Ovi, i mnogi drugi čimbenici mogu značajno utjecati na kvalitetu života koja je u ovih bolesnika smanjena u odnosu na zdravu populaciju, a jedan od najznačajnijih prediktora je aktivnost bolesti. (36–38) Kvaliteta života bolesnika s IBD-om se najčešće procjenjuje različitim upitnicima poput generičkog EUROHISQoL (39) ili za IBD specifičnog IBDQ (40). Rana istraživanja nisu stavljala velik naglasak na kvalitetu života kao cilj terapije, ali u posljednjih četiri desetljeća ovaj stav se višestruko promijenio. Naime, od 2013. godine na godišnjoj razini se objavljuje preko 400 jedinstvenih publikacija koje se bave kvalitetom života oboljelih od IBD-a. (36) O porastu važnosti kvalitete života u kontekstu IBD-a govori i činjenica kako 2021. objavljen program STRIDE II prvi put uvrštava kvalitetu života među najvažnije ciljeve liječenja IBD-a. (24)

### **2.1. Zdravstvena kvaliteta života**

Zdravstvena kvaliteta života (HRQoL, engl. health-related quality of life) predstavlja pacijentov doživljaj funkcionalnog utjecaja bolesti i njene terapije na njegov život. Aktivnost bolesti u istraživanjima je najčešće spomenut čimbenik koji s velikom dosljednošću pokazuje negativnu korelaciju s HRQoL. (37,38,41–44) Značajan broj problema za koje pacijenti ističu negativan utjecaj na kvalitetu života mogu se povezati s aktivnošću bolesti, a uključuju izostanke s posla, kliničke simptome bolesti, učestale relapse i hospitalizacije, uporabu kortikosteroida te potrebu za operacijom. Iz ovog bi razloga aktivnost bolesti valjalo uzeti u obzir pri provođenju istraživanja o bilo kojem drugom nezavisnom čimbeniku, jer bi se moglo dogoditi da je za njegov naizgled negativan utjecaj zapravo odgovorna povećana aktivnost bolesti. Primjerice, više studija je pronašlo negativnu povezanost terapije kortikosteroidima i HRQoL, ali ta povezanost najvjerojatnije proizlazi iz činjenice da su kortikosteroidi u liječenju IBD-a rezervirani za egzacerbacije bolesti, tj. periode povećane aktivnosti bolesti. (41) HRQoL je u bolesnika s IBD-om značajno snižen čak i kada im je bolest u remisiji (38), što nam jasno govori da aktivnost bolesti, iako bitan, nije jedini čimbenik koji utječe na kvalitetu života. Poznavanje i razumijevanje svih čimbenika omogućilo bi liječnicima prepoznavanje pojedinaca rizičnih za značajnije narušenu HRQoL te općenito pružanje kvalitetnije skrbi, poput odabira ispravne terapije čak kada je bolesnik u remisiji. (41)

Poznato je da simptomi muskuloskeletnih bolesti, poput psorijatičnog artritisa i spondiloartritisa mogu negativno utjecati na HRQoL i povisiti razinu umora u odnosu na zdravu populaciju. (45,46) S

obzirom da ovakvi simptomi često mogu biti dio IBD-a te ne moraju uvijek pratiti aktivnost intestinalnih simptoma, nameću se kao potencijalni nezavisni čimbenik sniženog HRQoL i povišene razine umora u oboljelih od IBD-a. Upravo ovo bio je jedan od ciljeva IBSEN (47) istraživanja koje je pratilo kohortu oboljelih od IBD-a kroz 20 godina. Uspješno su pokazali da oboljeli od IBD s boli u leđima ili artralgijom imaju značajno smanjenu HRQoL i povišenu razinu kroničnog umora u usporedbi s oboljelima bez tih simptoma. Ovakvi rezultati slažu se s dotadašnjim istraživanjima (48) i naglašavaju važnost uske suradnje gastroenterologa i reumatologa za što uspješnije liječenje i bolju HRQoL ove populacije. (47)

Jedan od čimbenika povezanih sa sniženom razinom HRQoL je ženski spol. Iako ova korelacija nije u potpunosti razjašnjena, neke od teorija kažu da osobe ženskog spola općenito više brinu o bolesti i o promijenjenoj percepciji okoline te se češće žale na osjećaj usamljenosti. Ženski spol nezavisni je prediktor smanjene HRQoL i u drugim kroničnim stanjima, pa se najvjerojatnije ne radi o specifičnom utjecaju IBD-a. (41,44) Među demografskim čimbenicima, negativan utjecaj na HRQoL ima i starija životna dob. (44)

Prevalencija IBD-a u mlađoj životnoj dobi i kronična narav bolesti negativno utječu na psihičko stanje oboljelih. Potreba za pronalaskom fleksibilnog zaposlenja na koje bolest neće utjecati, skupa terapija, teškoće u interpersonalnim odnosima te neizvjesna budućnost, samo su neki od tereta s kojima se ova populacija mora svakodnevno nositi. Istraživanja potvrđuju značajniju učestalost anksioznosti i depresije među bolesnicima s IBD-om u usporedbi s cjelokupnom populacijom te njihovu ulogu nezavisnih prediktora lošije HRQoL (49–51) i uz IBD povezane invalidnosti. (52) Autori Garcia-Alanis M. i suradnici (49) su, uporabom psihijatrijskog dijagnostičkog intervjua, otkrili da čak 56.7% pacijenata promatrane grupe pati od barem jednog od osnovnih duševnih poremećaja. Ovaj broj višestruko je veći od brojki dobivenih u studijama na generalnoj populaciji. Pretpostavili su da bi uzrok ovih psihijatrijskih smetnji, osim spomenutih problema vezanih uz samu bolest, mogla biti i uporaba kortikosteroida, za koje je poznato da mogu izazvati promjene u raspoloženju, nesanicu, bihevioralne i kognitivne poteškoće te delirij. Osim toga, istraživanjima je pokazano da anksioznost i depresija, iako ne mogu izazvati IBD, mogu pospješiti nastanak egzacerbacije bolesti. (53) Moguće objašnjenje ove pojave jest postojanje korelacije između depresije i nepridržavanja terapije, koje može dovesti do relapsa. (54) Iz ovih podataka većina istraživanja zaključuje da se ispitivanje psihičkih smetnji u IBD populaciji mora provoditi češće te tim simptomima dati veći značaj jer samo tako možemo cjelovito pristupiti njihovom liječenju. Manjkavosti na ovom polju uvidjela je studija autorice Engel K. i suradnika (43) koja pokazuje da čak 80% nedavno dijagnosticiranih pacijenata osjeća kako od svojeg liječnika nisu dobili dovoljnu psihološku potporu. Studija je također pokazala pozitivnu korelaciju dobrog odnosa pacijenata i njihovog gastroenterologa s njihovim HRQoL-om.

## **2.2. Utjecaj bolesti na posao**

Upalne bolesti crijeva obilježene su učestalim relapsima bolesti koji nerijetko zahtijevaju hospitalizacije. Simptomi ovih bolesti mogu natjerati oboljele na česte izostanke s posla, rad u skraćenom vremenu ili promjenu radnog mjesta. Tako neke studije pronalaze da iako su zaposleni, oboljeli od IBD-a u usporedbi s općom populacijom češće rade skraćeno, najčešće zbog percipiranog manjka kontrole nad simptomima bolesti. (55) U jednom velikom istraživanju (56) na razini Europe koje je uključilo 4670 oboljelih od IBD-a njih 40% izrazilo je da su morali svoje zaposlenje prilagoditi bolesti, najčešće prelaskom na rad od kuće, skraćeno ili fleksibilno radno vrijeme. Kao najčešće razloge izostanka s posla naveli su iscrpljenost, dogovoreni ili hitni posjet liječniku te grčevitu bol u abdomenu. Utjecaj bolesti na posao, pogotovo izostanak s posla, pokazao je negativan utjecaj na kvalitetu života ovih bolesnika u velikom broju studija. (41,44,56,57) Izbivanje s posla, zbrojeno s nerijetko visokim troškovima liječenja predstavlja ekonomski teret ne samo za pojedince, nego i za države u kojima žive. Napredak u terapijskim opcijama i njihovoj primjeni značio bi bolju kvalitetu života oboljelima od IBD-a, ali i bitne uštede za zdravstvene sustave njihovih država. (58)

## **2.3. Utjecaj prehrane na kvalitetu života**

Epizode upale gastrointestinalnog trakta mogu različitim čimbenicima, poput malapsorpcije, endogenog gubitka nutrijenata, katabolizma, smanjenog apetita i potrebom za kirurškim postupkom, oboljele od IBD-a dovesti u stanje prehrambenog deficita. Nije rijetka pojava da oboljeli izbjegavanjem pojedinih namirnica ili prehrane općenito pokušavaju umiriti simptome svoje bolesti ili prevenirati buduće egzacerbacije. Istraživanja pokazuju da su vodeći oblici neprimjerene prehrane izbjegavanje skupina namirnica i restriktivne dijeta, ali vidljiva je i veća prevalencija prehrambenih poremećaja poput kompulzivnog prejedanja. Oboljeli od IBD-a su, posljedično teškim i kroničnim simptomima te s njima povezanim lošim psihičkim stanjem, skloni isprobavanju različitih, često štetnih dijeta koje pronalaze na internetu ili im ih savjetuju needucirani poznanici. Ovakvo ponašanje proizlazi iz čistog neznanja, jer i dalje jako mali broj pacijenata nakon dijagnoze dobiva individualizirane prehrambene savjete, što ne čudi s obzirom da optimalne dijeta za ovu populaciju nisu u potpunosti definirane. (59) Činjenica da je eksperimentiranje s prehranom češće u aktivnoj fazi bolesti govori da bi optimalna dugotrajna kontrola simptoma mogla smanjiti učestalost takvog ponašanja. Vrijedi i obrnuto jer oboljeli često izbjegavaju hranu bogatu vlaknima, koja su se pokazala bitnima u održavanju integriteta kolonocita, tj. njihov manjak se povezuje s učestalijim relapsima. Također, zabrinjava i zabilježen smanjeni unos kalcija i fosfora, vjerojatno zbog izbjegavanja mliječnih namirnica, zbog otprije poznate smanjene gustoće kostiju i češćih patoloških prijeloma u oboljelih od IBD-a. (60)

Posljednjih godina sve više se prepoznaje važna uloga prehrane u kvaliteti života oboljelih od IBD-a, pa se sve više govori o pojmu prehrambene kvalitete života (FRQoL, engl. food-related quality of life)

i njegovoj narušenosti u toj populaciji. (59–61) Ne smijemo zaboraviti da hrana ne znači samo unesene nutrijente, nego predstavlja i izvor ugone, osjećaja pripadnosti zajednici, način druženje i zabavljanja s obitelji i prijateljima, a upravo narušenost ovih aspekata života znači smanjenu FRQoL. (60) Buduća istraživanja bi morala točnije opisati utjecaj smanjene FRQoL na oboljele od IBD-a i odgovoriti na pitanje koliko bi im individualizirana prehrambena savjetovanja poboljšala kvalitetu života. (59) spomenuti učestalost malnutricije?

#### **2.4. Fizička aktivnost**

Osjećaj iscrpljenosti, psihološki problemi poput depresije i malnutricija s posljedičnim gubitkom mišićne mase kao posljedice kronične prirode upalnih bolesti crijeva su već ranije opisani. Poznato je da su oboljeli od IBD-a manje fizički aktivni, kako zbog simptoma boli u trbuhu i zglobovima te urgencija, tako i zbog straha od nastupa istih. (62,63) Bolesnici u teškoj, aktivnoj fazi bolesti najčešće su hospitalizirani i ne mogu biti fizički aktivni, no oni koji su u remisiji ili s blažom bolešću predstavljaju populaciju koja bi mogla imati benefit od nekog oblika fizičke aktivnosti. Fizička aktivnost se uspješno koristi kao dopuna standardnom liječenju u drugim kroničnim bolestima, ali njena korist za oboljele od IBD-a nije u potpunosti istražena. Mogući pozitivni učinci vježbanja uključuju bolje fizičko i psihičko zdravlje, bolji nutritivni status, manji stupanj umora, veću gustoću kostiju te povrat izgubljene mišićne mase i snage, a svi ovi čimbenici bi mogli značiti i bolju kvalitetu života. Iako su studije pokazale da oboljeli od IBD-a toleriraju fizičku aktivnost i ona može imati pozitivan utjecaj na njihovu kvalitetu života, idealan tip treninga za ovu populaciju nije bio poznat. (62,64) Stoga su autor van Erp L. i suradnici (63) odlučili provesti istraživanje gdje su pozvali grupu od 25 osoba s IBD-om u remisiji da sudjeluju u 12-tjednom programu, posebno složenom za njih od strane specijalista sportske medicine, pod stalnim nadzorom fizioterapeuta. Nakon 12 tjedana ovog personaliziranog treninga, sudionici su pokazali značajno smanjenje postotka tjelesne masti, pojačanje mišićne snage, bolje kardiovaskularno zdravlje, bolje rezultate na upitnicima kvalitete života te razinu umora jednaku onoj u zdravoj populaciji. Oboljeli od IBD-a očigledno imaju veliku korist od usmjerene fizičke aktivnosti te bi suradnja njihovih liječnika s fizioterapeutima ili barem dostupnost ovakvih personaliziranih programa zasigurno pozitivno utjecala na uspješnost njihovog liječenja.

#### **2.5. Kvaliteta seksualnog života**

IBD se najčešće pojavljuje u osoba mlađe životna dobi kojima seksualnost i ljubavni odnosi predstavljaju značajan aspekt kvalitete života. Seksualno zdravlje kompleksan je pojam sačinjen od fizičke, mentalne, emocionalne i socijalne komponente, a do danas nije objavljen velik broj istraživanja koja na cjelokupan način istražuju seksualnu kvalitetu života (SQoL, engl. sexual quality of life) i njezin odnos s HRQoL-om u oboljelih od IBD-a. Provedena istraživanja pokazuju da je SQoL značajno smanjena u IBD populaciji u usporedbi sa zdravim kontrolama, i to jednako u žena i

muškaraca. (65,66) Kao specifične komponente spominju visoke razine frustracije, anksioznosti, sramote, osjećaj krivnje i manjak samopouzdanja, a najznačajniju povezanost sa smanjenom SQoL pokazuje depresija. Uz velik postotak depresije u populaciji oboljelih od IBD-a ovakvi rezultati ne čude, te samo naglašavaju važnost ranog prepoznavanja i upućivanja ovih bolesnika na adekvatan oblik skrbi. Postojanje stome nije značajnije povezano s promjenama u SQoL-u, a uloga perianalne bolesti još nije definirana, neki autori ne pronalaze njezinu povezanost s promjenama SQoL-a (65), dok drugi pronalaze (67). Visoka životna dob i status udovca/udovice pokazali su korelaciju sa smanjenom SQoL. (65) Prikazani podaci bi morali služiti kao podsjetnik kliničarima na važnost ovog aspekta cjelokupne kvalitete života.

## **2.6. Utjecaj COVID-19 pandemije**

COVID-19, bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2, od svoje je pojave u 2019. godini izazvala svjetsku pandemiju. Većina slučajeva bolesti bila je blaga, ali njihov iznimno velik broj preopteretio je zdravstvene sustave diljem svijeta, uzrokujući brojne reorganizacije i time odgode u rutinskim postupcima. Ovakva situacija najviše je pogodila kronične bolesnike, pa tako i oboljele od IBD-a, kojima treba kontinuirana skrb i česti pregledi. Pregledi i rutinske procjene aktivnosti bolesti često su se odgađali što je rezultiralo pogoršanjem stanja ovih bolesnika koje se u normalnim uvjetima ne bi dogodilo. Osim toga, brojne nepoznanice i manjak konkretnih podataka unijele su nemir i strah u IBD zajednicu, a osnovno pitanje koje se ponavljano postavljalo odnosilo se na moguć povećan rizik za teži oblik COVID-19 oboljenja. Naime, oboljeli od IBD često su liječeni imunosupresivnim lijekovima koji su se vezali uz teže oblike infektivnih oboljenja, a poznato je i da sustavno upalno stanje uzrokovano COVID-19 infekcijom može potaknuti egzacerbaciju IBD-a. (68,69) Manji broj oboljelih je iz straha na svoju ruku snizio dozu svoje terapije, dio zbog straha od izloženosti zarazi nije dolazio na dogovorene intravenske aplikacije biološke terapije, a mnogi su bili prisiljeni napraviti velike promjene u svakodnevnom životu i odnosu s obitelji i prijateljima. Velik psihološki udarac su zadali i brojni pojedinci koji su odbijali poštovati pravila izolacije i distanciranja, odnosno nisu razmišljali o ugroženim skupinama koje su takva pravila štitila. Ovakvim ponašanjem izazvani osjećaji usamljenosti i zanemarenosti su povećali već visok postotak oboljelih od IBD-a koji se nosi s depresijom i anksioznim poremećajima. Općenito, izolacija i nagli nestanak većine hobija te novi oblik života potakli su različite osjećaje poput praznine, frustracije, ljutnje i tuge te znatno otežali održavanje stabilnog mentalnog zdravlja. Depresija, anksioznost i stres povezani su s češćom pojavom egzacerbacija IBD-a. (69–72) Brojne studije su zaključile da su bolesnici s IBD-om tijekom pandemije iskusili veću količinu sistemskih i gastrointestinalnih simptoma uz propadanje mentalnog zdravlja, a sve to znatno im je narušilo kvalitetu života. (72–75) Štoviše, strah od COVID-19 specifično se mogao povezati s lošijom kvalitetom života. (73) Psihološka savjetovanja i razbijanje ovih strahova potencijalno su bitan dio terapije ovih bolesnika, pogotovo ako uzmemo u obzir



današnje saznanje da oboljeli od IBD-a nisu rizična skupina za razvoj težeg oblika COVID-19 infekcije, osim onih liječenih kortikosteroidima. Valjalo bi napomenuti i da su COVID-19 cjeviva sigurna i preporučena za oboljele od IBD-a. (68,76)

Strah pacijenata te reorganizacija i preopterećenost bolnica pogodovali su zamjeni dotadašnjih razgovora uživo s telefonskim konzultacijama. Velik broj pacijenata izrazio je zadovoljstvo ovom promjenom. Osim toga, pacijenti su pokazali sklonost samostalnom pronalasku informacija, pogotovo ako ih njihov liječnik uputi na provjerene izvore. Ova razmišljanja su važna u kontekstu dugoročne kvalitete života tih pacijenata te bi ih valjalo uzeti u obzir i nakon završetka pandemije. (69,77,78)

### **3. Upitnik o kvaliteti života naših bolesnika s upalim bolestima crijeva**

Kako bi utvrdili uspješnost liječenja bolesnika s upalnim bolestima crijeva, u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice proveli smo istraživanje o njihovoj kvaliteti života.

#### **3.1. Ispitanici i postupci**

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice je tercijarni IBD centar s velikim brojem pacijenata. U periodu od 10. listopada 2019. do 21. veljače 2020. pacijentima su na ispunjavanje ponuđena dva upitnika. Predominantno se radilo o pacijentima na biološkoj terapiji.

Prvi upitnik, kojega je po uzoru na vodeće upitnike za procjenu kvalitete života oboljelih od IBD-a sastavio tim gastroenterologa s KBC-a Sestre milosrdnice, sastojao se od nekoliko grupa pitanja koja ispituju pacijentovu percepciju vlastitog zdravlja, utjecaj bolesti na emocije, socijalne interakcije i tjelesne aktivnosti te umorom izazvane smetnje i ograničenja u svakodnevnom životu. Sva pitanja imala su dva ili više ponuđenih odgovora.

Drugi upitnik predstavlja IBD disk, jednostavan alat osmišljen za procjenu utjecaja deset različitih aspekata bolesti na svakodnevni život bolesnika. (79) Za svaki od deset aspekata, bolesnici moraju odabrati broj od 1 do 10 (1 = bez utjecaja; 10 = značajan utjecaj) kako bi opisali koliki utjecaj pojedina karakteristika bolesti ima na njihov svakodnevni život. Cilj liječnika je individualiziranim pristupom terapiji te vrijednosti držati što nižima, odnosno pacijentu vratiti normalan život.

Oba provedena upitnika bila su anonimna. U analizi su korištene metode deskriptivne statistike, a normalna distribucija procijenjena je Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testovima. Kontinuirane varijable su, ovisno o rezultatima prethodnih testova, prikazane kao medijani s pripadajućim interkvartilnim rasponima. Kategorijske varijable su prikazane kao važeći postoci i apsolutni brojevi ispitanika.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Sestre milosrdnice.

#### **3.2. Rezultati**

Upitnike je ispunilo ukupno 159 ispitanika, sa stopom odgovora od 91,6% (51% muškog spola, medijana dobi 37,5, IQR 25-54 godine). Od ulceroznog kolitisa bolovalo je 47,9% ispitanika, a 49,4% do sada je liječeno biološkom terapijom.

##### **3.2.1. Prvi upitnik**

Deskriptivna statistika za sva pitanja u prvom upitniku prikazana je u tablicama 1, 2 i 3. Pitanja orijentirana na percipirani dojam općeg zdravlja ispitanika prikazana su u tablici 1. Rezultati jasno pokazuju da većina ispitanika svoje zdravlje generalno smatraju dobrim, ali rijetki s apsolutnom

sigurnošću tvrde da je ono na razini zdravih pojedinaca. Tako se, primjerice, njih samo 20 (12,8%) s apsolutnom sigurnošću slaže da su jednakog zdravlja kao drugi, a još manji broj, njih 13 (8,3%) tvrdi da su odličnog zdravlja. Pa ipak, znatan broj ispitanika (48,1% i 52,6%) s djelomičnom se sigurnošću slaže s te dvije tvrdnje. Ovakvi rezultati mogli bi se objasniti činjenicom da ovi ispitanici, iako su možda i bez simptoma, koriste kronične terapije koje ih podsjećaju da njihova bolest i dalje postoji.

Tablica 1. Deskriptivna statistika prve skupine pitanja prvog upitnika

| PITANJE                                | 1, n (%)  | 2, n (%)  | 3, n (%)  | 4, n (%)  |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Smatram da se lakše razbolim od drugih | 16 (10,1) | 39 (24,7) | 33 (20,9) | 70 (44,3) |
| Jednako sam zdrav kao i drugi          | 20 (12,8) | 75 (48,1) | 27 (17,3) | 34 (21,8) |
| Smatram da će se moje stanje pogoršati | 9 (5,7)   | 29 (18,2) | 64 (40,8) | 55 (35)   |
| Moje zdravlje je odlično               | 13 (8,3)  | 82 (52,6) | 17 (10,9) | 44 (28,2) |

1 = Apsolutna istina; 2 = Dijelom je istina; 3 = Ne znam; 4 = Nije istina

Utjecaj bolesti ispitanika na izvođenje različitih oblika tjelesne aktivnosti prikazan je u tablici 2. Rezultati jasno govore da je naša grupa ispitanika znatnije ograničena u izvođenju teških tjelesnih aktivnosti, odnosno njih 95 (60,1%), izrazio je barem manju ograničenost. Ovakvi rezultati u skladu su s drugim istraživanjima koja oboljelima od IBD-a ne preporučaju teže oblike aktivnosti, ali u remisiji preporučaju redovitu blagu ili umjerenu fizičku aktivnost.

Tablica 2. Deskriptivna statistika druge grupe pitanja prvog upitnika

| PITANJE  | 1, n (%)  | 2, n (%)  | 3, n (%)   |
|--|-----------|-----------|------------|
| Zdravstveno stanje mi onemogućava teške aktivnosti                     | 27 (17,1) | 68 (43)   | 63 (39,9)  |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava umjerene aktivnosti                  | 5 (3,2)   | 28 (17,7) | 125 (79,1) |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava podizanje i nošenje vrećica          | 3 (1,9)   | 22 (14,1) | 131 (84)   |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava penjanje na 2. kat u kontinuitetu    | 3 (1,9)   | 32 (20,5) | 121 (77,6) |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava penjanje na 1. kat u kontinuitetu    | 2 (1,3)   | 12 (7,6)  | 143 (91,1) |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava čučanje, klečanje, mirno stajanje    | 5 (3,2)   | 45 (28,8) | 106 (67,9) |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava hodanje dulje od 1 km u kontinuitetu | 7 (4,4)   | 29 (18,4) | 122 (77,2) |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava hodanje dulje od 100m u kontinuitetu | 3 (1,9)   | 9 (5,7)   | 145 (92,4) |
| Zdravstveno stanje mi onemogućava kupanje ili odijevanje               | 1 (0,6)   | 12 (7,6)  | 145 (91,8) |

1 = Da, znatno me ograničava; 2 = Da, malo me ograničava; 3 = Ne, ne ograničava me

Treća skupina pitanja orijentirana je na utjecaj bolesti izazvanih emocionalnih problema, simptoma i umora na svakodnevni i socijalni život bolesnika. U ovoj skupini pitanja ponuđena su samo dva odgovora. Deskriptivna statistika svih pitanja ove skupine prikazana je u tablici 3. Vidljivo je da bolest pogađa sve navedene aspekte života ispitanika. Ističu se problemi s poslom, pa tako 53 (33,8%) ispitanika smatra da su zbog zdravstvenih problema poslovno ili tjelesno ograničeni te njih 30

(19,5%) smatra da zbog bolesti češće izostaju s posla. Također, bolest se pokazala kao velik emocionalni teret pa tako 77 (48,7 %) ispitanika smatra da su više izloženi stresu od drugih, a njih 51 (32,3%) smatra da imaju tjeskobne ili depresivne misli. Kao jedan od izvora anksioznosti isticalo se predviđanje nastupa budućih simptoma, pa tako 74 (46,5%) ispitanika prilikom planiranja bilo kakvog izlaska promišlja o lokacijama i dostupnosti toaleta.

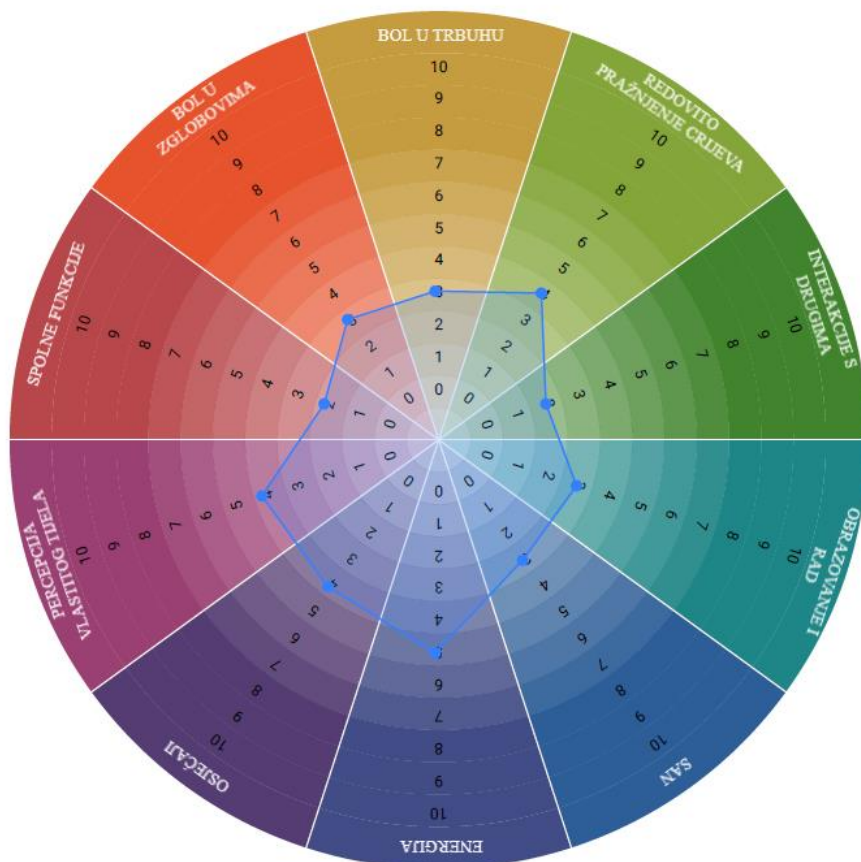
Tablica 2. Deskriptivna statistika grupe pitanja prvog upitnika

| PITANJE  | DA, n (%)  | NE, n (%)  | UKUPNO |
|--|------------|------------|--------|
| Zbog zdravstvenih problema proveli manje vremena na poslu/ostalim aktivnostima   | 42 (26,8)  | 115 (73,2) | 157    |
| Zbog zdravstvenih problema manje postigli zadnjih mjesec dana  | 45 (28,5)  | 113 (71,5) | 158    |
| Zbog zdravstvenih problema ograničeni poslovno/tjelesno  | 53 (33,8)  | 104 (66,2) | 157    |
| Zbog zdravstvenih problema morali uložiti više truda za iste ciljeve   | 67 (42,4)  | 91 (57,6)  | 158    |
| Zbog emocionalnih problema provodili manje vremena na poslu  | 34 (21,5)  | 124 (78,5) | 158    |
| Zbog emocionalnih problema postigli manje nego što ste htjeli  | 43 (27,2)  | 115 (72,8) | 158    |
| Zbog emocionalnih problema ograničeni poslovno/tjelesno  | 33 (21,2)  | 123 (78,8) | 156    |
| Smatrate li da ste više izloženi stresu od drugih  | 77 (48,7)  | 81 (51,3)  | 158    |
| Smatrate li da je teško tj. nemoguće voditi normalan život   | 20 (12,6)  | 139 (87,4) | 159    |
| Doživljavate li neugodu/sram zbog bolesti  | 23 (14,6)  | 135 (84,9) | 158    |
| Predstavlja li vam bolest izvor frustracije  | 56 (35,4)  | 102 (64,6) | 158    |
| Smatrate li da imate tjeskobne/depresivne misli  | 51 (32,3)  | 107 (67,7) | 158    |
| Smatrate li da vas obitelj ne razumije zbog vaše bolesti   | 24 (15,1)  | 135 (84,9) | 159    |
| Smatrate li da vas prijatelji ne razumiju zbog vaše bolesti  | 50 (31,6)  | 108 (68,4) | 158    |
| Smatrate li da vas poslovni kolege ne razumije zbog vaše bolesti   | 47 (29,6)  | 109 (69,9) | 156    |
| Osjećate li stres/strah zbog nedostupnosti toaleta   | 69 (43,4)  | 88 (55,3)  | 157    |
| Osjećate li strah zbog vaše medikamentozne terapije  | 41 (26,5)  | 114 (73,5) | 155    |
| Osjećate li strah po pitanju eventualnih kirurških opcija liječenja  | 96 (61,1)  | 61 (38,9)  | 157    |
| Smatrate li da ste zbog bolesti upropastili važan trenutak (otkazali ili prekinuli druženje)                           | 40 (25,2)  | 117 (74,5) | 157    |
| Smatrate li da zbog bolesti često izostajete s posla   | 30 (19,5)  | 124 (80,5) | 154    |
| Smatrate li da ste zbog bolesti manje produktivni na radnom mjestu (tihi, neaktivni na sastancima)                     | 25 (16,1)  | 130 (83,9) | 155    |
| Smatrate li da ste zbog bolesti manje motivirani ili pojačano razdražljivi   | 61 (38,9)  | 96 (61,1)  | 157    |
| Smatrate li da bi poslodavac trebao pomoću u rješavanju poslovnih izazova (rad od kuće, fleksibilnije radno vrijeme..) | 76 (49)    | 79 (51)    | 155    |
| Zauzimate li u javnim prostorima, barovima, restoranima, kinima mjesta bliže toaletu                                   | 55 (35,9)  | 100 (64,1) | 156    |
| Prilikom planiranja bilo kakvog izlaska promišljate o lokacijama i dostupnosti toaleta                                 | 74 (46,5)  | 85 (53,5)  | 159    |
| Radije birate prijevozna sredstva s toaletom   | 68 (42,8)  | 91 (57,2)  | 159    |
| Smatrate li da biološka terapija poboljšava kvalitetu života   | 120 (94,5) | 7 (5,5)    | 127    |

Trenutna medikamentozna terapija izaziva osjećaj straha u značajnom broju ispitanika (26,5%), ali još veći broj ispitanika, njih čak 96 (61,1%), osjeća strah zbog mogućeg kirurškog postupka u budućnosti. Pa ipak, 120 (94,5%) ispitanika smatra da biološka terapija poboljšava kvalitetu života. Na kraju upitnika, ispitanici su upitani koliki utjecaj na njihov život bolest ima u fazi remisije. Čak 119 (75,3%) ispitanika smatra da bolest tijekom remisije barem u blažoj mjeri utječe na njihov život, a 20 (12,6%) ispitanika smatra da im bolest tijekom remisije značajno utječe na život. Ovakav rezultat u skladu je s prethodno prikazanom literaturom koja ističe aktivnost bolesti kao najznačajniji, ali ne i jedini čimbenik povezan sa smanjenom kvalitetom života bolesnika s IBD-om.

### 3.2.2. IBD disk

Rezultati drugog upitnika, tj. IBD diska prikazani su u grafičkom obliku na slici 1. Vrijednosti na grafu predstavljaju medijane odgovora svih ispitanika. Na pojedina pitanja odgovorilo je između 152 i 157 ispitanika. Vidljivo je da ispitanici smatraju kako bolešću izazvan manjak energije najviše utječe na njihov svakodnevni život dok bolešću izazvani problemi u spolnim funkcijama i interakciji s drugima imaju najmanji utjecaj.



Slika 1. IBD disk, grafikon pokazuje koliko pojedine karakteristike bolesti utječu na svakodnevni život ispitanika (0 = bez utjecaja, 10 = značajan utjecaj). Vrijednosti na grafikonu predstavljaju medijane odgovora svih ispitanika.

#### 4. Zaključak

Upalne bolesti crijeva kronična su, progresivna i često nepredvidiva stanja koja većinom zahvaćaju osobe mlađe životne dobi. Ponavljane epizode gastrointestinalnih i drugih simptoma, potreba za dugotrajnom medikamentoznom terapijom i mogućnost kirurškog zahvata mogu znatno utjecati na živote oboljelih. Obilježene ponavljanim epizodama gastrointestinalnih, ali nerijetko i drugih simptoma, mogu značajno utjecati na život oboljelih.

Tradicionalni pristup medicini već je godinama na prvo mjesto stavljao fizičku komponentu bolesti s postizanjem kliničkog odgovora i remisije kao glavne terapijske ciljeve. Napretkom medicine klinički odgovor/remisija, normalizacija biomarkera i endoskopsko cijeljenje počeli su se isticati kao glavni ciljevi liječenja, no pacijentova perspektiva bolesti i dalje donedavno nije imala bitniji značaj. Tek se u posljednje vrijeme, napretkom mogućnosti liječenja, sve veći značaj daje kvaliteti života bolesnika s IBD-om. Zadnjih dvadesetak godina dolazi do razvoja novih lijekova, biološke terapije i malih molekula, koji su doveli do revolucije u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Upotreba fekalnog kalprotektina kao vrlo osjetljivog markera upale crijeva i uvođenje intestinalnog ultrazvuka kao jeftine i široko dostupne dijagnostičke metode dovelo je do značajnih promjena u razmišljanju o nadzoru i liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Danas je ključno u razgovoru s bolesnikom definirati kratkoročne, srednjoročne i dugoročne ciljeve liječenja, te na putu prema tom cilju vršiti strogi nadzor bolesnika.

Naši rezultati, kao i brojna istraživanja, pokazuju da oboljeli od upalnih bolesti crijeva imaju značajno sniženu kvalitetu života, i to ne samo u razdobljima aktivne bolesti, već i tijekom kliničke remisije, čije se postizanje prije smatralo glavnim ciljem liječenja ovih bolesnika. Fizički simptomi samo su jedan od razloga snižene kvalitete života, a kao bitan faktor pokazali su se i emocionalni teret te psihološki problemi, poput depresije i anksioznosti, izazvani ovim bolestima. Ovakvi rezultati daju potpuno novi pogled na upalne bolesti crijeva uz uvođenje novih pojmova poput psihološke remisije te otkrivaju moguće nove modalitete liječenja. Novi način razmišljanja značio je i proširenje IBD tima koji danas uz standardne članove, gastroenterologa, kirurga, dermatologa, reumatologa i patologa, uključuje nutricionistu, psihologa i psihijatra posvećene poboljšanju razine skrbi koju dobivaju pacijenti te IBD sestru koja zdravstvenu skrb bolesnicima s upalnim bolestima crijeva čini puno dostupnijom, ujedno smanjujući opterećenost liječnika.

Povećanje kvalitete života i svjesnost o značaju kvalitete života vidljivi su i iz sve većeg broja istraživanja. Kvaliteta života danas se koristi kao mjerilo uspješnosti medikamentoznog i kirurškog liječenja kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Ovo su za oboljele od upalnih bolesti crijeva iznimno pozitivni pomoci jer holističkim pristupom i vraćanjem kvalitete života na razinu prije pojave bolesti postizemo stvarni krajnji cilj liječenja. (80)

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj obitelji na beskrajnoj podršci, razumijevanju i brojnim savjetima.

Zahvaljujem svojoj djevojci i kolegici Katarini koja mi je svojom ljubavlju studij učinila najljepšim periodom života.

Zahvaljujem mentoru, doc.dr.sc. Alenu Bišćaninu i Petri Čaćić, dr. med. na vodstvu, pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

## 6. Literatura

1. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018. 20th Edition.
2. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol*. 2004 Dec;57(12):1233–44.
3. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec;10(10):1113–20.
4. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;35(3):380–9.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
6. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238.
7. Strober W, Kitani A, Fuss I, Asano N, Watanabe T. The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn's disease. *Mucosal Immunol*. 2008 Nov;1 Suppl 1(0 1):S5-9.
8. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006 Dec 1;314(5804):1461–3.
9. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;14(10):573–84.
10. Ho SM, Lewis JD, Mayer EA, Plevy SE, Chuang E, Rappaport SM, et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May 16;25(Suppl 2):S13–23.
11. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(10):1228–39.
12. Forss A, Clements M, Myrelid P, Strid H, Söderman C, Wagner A, et al. Ustekinumab Is Associated with Real-World Long-Term Effectiveness and Improved Health-Related Quality of Life in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2023 Jan;68(1):65–76.
13. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1756–67.
14. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 28;20(44):16389–97.
15. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
16. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine*. 2008 Sep;87(5):281–93.



17. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1118–32.
18. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003 Dec;5(6):512–7.
19. M’Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 21;58(5).
20. Takakura WR, Mirocha J, Ovsepyan G, Zaghiyan KN, Syal G, Fleshner P. Magnitude of Preoperative C-Reactive Protein Elevation Is Associated With De Novo Crohn’s Disease After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Patients With Severe Colitis. *Dis Colon Rectum*. 2022 Mar 1;65(3):399–405.
21. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Jun;56(6):489–526.
22. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem*. 2018;87:161–90.
23. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1324–38.
24. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D’Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–83.
25. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):629–42.
26. 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? *Current research in pharmacology and drug discovery*. 2022;3:100104.
27. Townsend CM, Nguyen TM, Cepek J, Abbass M, Parker CE, MacDonald JK, et al. Adalimumab for maintenance of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 16;5(5):CD012877.
28. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United European Gastroenterol J*. 2019 Dec;7(10):1285–303.
29. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn’s disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1574–82.
30. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85–95; quiz e14-5.

31. Argollo M, Kotze PG, Kakkadasam P, D'Haens G. Optimizing biologic therapy in IBD: how essential is therapeutic drug monitoring? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):702–10.
32. D'Ugo S, Romano F, Sibio S, Bagaglini G, Sensi B, Biancone L, et al. Impact of surgery on quality of life in Crohn's disease: short- and mid-term follow-up. *Updates Surg*. 2020 Sep;72(3):773–80.
33. Hirai F, Andoh A, Ueno F, Watanabe K, Ohmiya N, Nakase H, et al. Efficacy of Endoscopic Balloon Dilation for Small Bowel Strictures in Patients With Crohn's Disease: A Nationwide, Multi-centre, Open-label, Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2018 Mar 28;12(4):394–401.
34. Ljubicić N, Bisćanin A, Nikić I, Budimir I, Nikolić M, Pavić T. Endoscopic balloon dilatation of postsurgical intestinal strictures in Crohn's disease: case report and review of the literature. *Acta Clin Croat*. 2013 Sep;52(3):374–9.
35. Kotze PG, Holubar SD, Lipman JM, Spinelli A. Training for Minimally Invasive Surgery for IBD: A Current Need. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021 May;34(3):172–80.
36. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Mar 19;24(4):742–51.
37. Swaminathan A, Fan D, Borichevsky GM, Mules TC, Hirschfeld E, Frampton CM, et al. The disease severity index for inflammatory bowel disease is associated with psychological symptoms and quality of life, and predicts a more complicated disease course. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Aug;56(4):664–74.
38. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Apr 23;24(5):966–76.
39. Schmidt S, Mühlhan H, Power M. The EUROHIS-QOL 8-item index: psychometric results of a cross-cultural field study. *Eur J Public Health*. 2006 Aug;16(4):420–8.
40. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989 Mar;96(3):804–10.
41. van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Feb;8(2):93–106.
42. Liu R, Tang A, Wang X, Shen S. Assessment of Quality of Life in Chinese Patients With Inflammatory Bowel Disease and their Caregivers. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Aug 16;24(9):2039–47.
43. Engel K, Homsy M, Suzuki R, Helvie K, Adler J, Plonka C, et al. Newly Diagnosed Patients with Inflammatory Bowel Disease: The Relationship Between Perceived Psychological Support, Health-Related Quality of Life, and Disease Activity. *Health Equity*. 2021;5(1):42–8.

44. Huppertz-Hauss G, Lie Høivik M, Jelsness-Jørgensen LP, Henriksen M, Høie O, Jahnsen J, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease 20 Years After Diagnosis: Results from the IBSEN Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul;22(7):1679–87.
45. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Influence of Disease Manifestations on Health-related Quality of Life in Early Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Nov;45(11):1526–31.
46. Stebbings SM, Treharne GJ, Jenks K, Highton J. Fatigue in patients with spondyloarthritis associates with disease activity, quality of life and inflammatory bowel symptoms. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1467–74.
47. Ossum AM, Palm Ø, Cvancarova M, Bernklev T, Jahnsen J, Moum B, et al. The Impact of Spondyloarthritis and Joint Symptoms on Health-Related Quality of Life and Fatigue in IBD Patients. Results From a Population-Based Inception Cohort (20-Year Follow-up in the Ibsen Study). *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jan 1;26(1):114–24.
48. van der Have M, Brakenhoff LKPM, van Erp SJH, Kaptein AA, Leenders M, Scharloo M, et al. Back/joint pain, illness perceptions and coping are important predictors of quality of life and work productivity in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month longitudinal study. *J Crohns Colitis*. 2015 Mar;9(3):276–83.
49. García-Alanís M, Quiroz-Casian L, Castañeda-González H, Arguelles-Castro P, Toapanta-Yanchapaxi L, Chiquete-Anaya E, et al. Prevalence of mental disorder and impact on quality of life in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;44(3):206–13.
50. Farbod Y, Popov J, Armstrong D, Halder S, Marshall JK, Tse F, et al. Reduction in Anxiety and Depression Scores Associated with Improvement in Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022 Feb;5(1):12–7.
51. Yamamoto-Furusho JK, Bozada Gutiérrez KE, Sarmiento-Aguilar A, Fresán-Orellana A, Arguelles-Castro P, García-Alanís M. Depression and Anxiety Disorders Impact in the Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Psychiatry J*. 2021;2021:5540786.
52. Chan W, Shim HH, Lim MS, Sawadjaan FLB, Isaac SP, Chuah SW, et al. Symptoms of anxiety and depression are independently associated with inflammatory bowel disease-related disability. *Dig Liver Dis*. 2017 Dec;49(12):1314–9.
53. Brooks AJ, Rowse G, Ryder A, Peach EJ, Corfe BM, Lobo AJ. Systematic review: psychological morbidity in young people with inflammatory bowel disease - risk factors and impacts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(1):3–15.
54. D’Inca R, Bertomoro P, Mazzocco K, Vettorato MG, Rumiati R, Sturniolo GC. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15;27(2):166–72.
55. Netjes JE, Rijken M. Labor participation among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jan;19(1):81–91.
56. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1281–6.

57. Walter E, Hausberger SC, Groß E, Siebert U. Health-related quality of life, work productivity and costs related to patients with inflammatory bowel disease in Austria. *J Med Econ.* 2020 Oct;23(10):1061–71.
58. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis.* 2021 Sep 25;15(9):1573–87.
59. Day AS, Yao CK, Costello SP, Andrews JM, Bryant R V. Food avoidance, restrictive eating behaviour and association with quality of life in adults with inflammatory bowel disease: A systematic scoping review. *Appetite.* 2021 Dec 1;167:105650.
60. Whelan K, Murrells T, Morgan M, Cummings F, Stansfield C, Todd A, et al. Food-related quality of life is impaired in inflammatory bowel disease and associated with reduced intake of key nutrients. *Am J Clin Nutr.* 2021 Apr 6;113(4):832–44.
61. Day AS, Yao CK, Costello SP, Andrews JM, Bryant R V. Food-related quality of life in adults with inflammatory bowel disease is associated with restrictive eating behaviour, disease activity and surgery: A prospective multicentre observational study. *J Hum Nutr Diet.* 2022 Feb;35(1):234–44.
62. Wiestler M, Kockelmann F, Kück M, Kerling A, Tegtbur U, Manns MP, et al. Quality of Life Is Associated With Wearable-Based Physical Activity in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective, Observational Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Nov;10(11):e00094.
63. van Erp LW, Roosenboom B, Komdeur P, Dijkstra-Heida W, Wisse J, Horjus Talabur Horje CS, et al. Improvement of Fatigue and Quality of Life in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease Following a Personalized Exercise Program. *Dig Dis Sci.* 2021 Feb;66(2):597–604.
64. Kim B, Chae J, Kim EH, Yang HI, Cheon JH, Kim T II, et al. Physical activity and quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Medicine.* 2021 Jul 9;100(27):e26290.
65. Roseira J, Magro F, Fernandes S, Simões C, Portela F, Vieira AI, et al. Sexual Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter, National-Level Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Apr 11;26(5):746–55.
66. Ateş Bulut E, Törüner M. The influence of disease type and activity to sexual life and health quality in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Jan;30(1):33–9.
67. Principi M, Losurdo G, La Fortezza RF, Lopolito P, Lovero R, Grillo S, et al. Does infliximab short infusion have a beneficial impact on the quality of life in patients with inflammatory bowel diseases? A single centre prospective evaluation. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015 Jun;24(2):165–70.
68. Kogan L, Ungaro RC, Caldera F, Shah SA. Effects of COVID-19 on Patients with Inflammatory Bowel Disease. *R I Med J (2013).* 2022 Dec 1;105(10):42–7.
69. Long MD, Grewe ME, Cerciello E, Weisbein L, Catabay K, Kappelman MD. A Patient-Prioritized Agenda for Information Needs During the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Study of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis 360.* 2021 Oct;3(4):otab066.

70. D'Amico F, Rahier JF, Leone S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Views of patients with inflammatory bowel disease on the COVID-19 pandemic: a global survey. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):631–2.
71. Iborra I, Puig M, Marín L, Calafat M, Cañete F, Quiñones C, et al. Treatment Adherence and Clinical Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease on Biological Agents During the SARS-CoV-2 Pandemic. *Dig Dis Sci*. 2021 Dec;66(12):4191–6.
72. Gavrilescu O, Prelipcean CC, Dranga M, Popa IV, Mihai C. Impact of COVID-19 Pandemic on the Quality of Life of IBD Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 19;58(5).
73. Hayes B, Apputhurai P, Mikocka-Walus A, Barreiro-de Acosta M, Bernstein CN, Burgell R, et al. Extending the Common Sense Model to Explore the Impact of the Fear of COVID-19 on Quality of Life in an International Inflammatory Bowel Disease Cohort. *J Clin Psychol Med Settings*. 2022 Sep;29(3):678–88.
74. Harris RJ, Downey L, Smith TR, Cummings JRF, Felwick R, Gwiggner M. Life in lockdown: experiences of patients with IBD during COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 Nov;7(1).
75. de Bock E, Filipe MD, Meij V, Oldenburg B, van Schaik FDM, Bastian OW, et al. Quality of life in patients with IBD during the COVID-19 pandemic in the Netherlands. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Jul;8(1).
76. Esposito S, Caminiti C, Giordano R, Argentiero A, Ramundo G, Principi N. Risks of SARS-CoV-2 Infection and Immune Response to COVID-19 Vaccines in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence. *Front Immunol*. 2022;13:933774.
77. Taxonera C, Alba C, Olivares D, Martin M, Ventero A, Cañas M. Innovation in IBD Care During the COVID-19 Pandemic: Results of a Cross-Sectional Survey on Patient-Reported Experience Measures. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 May 17;27(6):864–9.
78. Sharma E, Meade S, D'Errico F, Pavlidis P, Lubber R, Zeki S, et al. The effects of COVID-19 on IBD prescribing and service provision in a UK tertiary centre. *GastroHep*. 2020 Nov;2(6):318–26.
79. Ghosh S, Louis E, Beaugerie L, Bossuyt P, Bouguen G, Bourreille A, et al. Development of the IBD Disk: A Visual Self-administered Tool for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Mar;23(3):333–40.
80. Calviño-Suárez C, Ferreiro-Iglesias R, Bastón-Rey I, Barreiro-de Acosta M. Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 4;18(13).

## **7. Životopis**

Rođen sam 17.4.1999. u Zagrebu. 2017. godine završio sam srednjoškolsko obrazovanje u V. gimnaziji te upisao integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Za akademski uspjeh tijekom druge godine studija nagrađen sam dekanovom nagradom. Tijekom pete i šeste godine studija u ulozi demonstratora sudjelujem u nastavi kliničke propedeutike. Aktivno se služim engleskim jezikom i posjedujem osnovna znanja njemačkog jezika.