

# Upotreba antibiotika u liječenju bolesnika s upalnom bolesti crijeva

---

**Radiković, Helena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:105:426420>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-01-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Helena Radiković**

**Upotreba antibiotika u liječenju  
bolesnika s upalnom bolesti crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Silvije Čuković-Čavke i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## Kratice

IBD – upalna bolest crijeva (engl. inflammatory bowel disease)

GIT – gastrointestinalni sustav (engl. gastrointestinal tract)

CD – Crohnova bolest (engl. Crohn's disease)

UC – ulcerozni kolitis (engl. ulcerative colitis)

IBDU – neklasificirana upalna bolest crijeva (engl. IBD unclassified)

EIM – ekstraintestinalna manifestacija (engl. extraintestinal manifestation)

CDI – infekcija s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile* infection)

ECCO – Europska organizacija za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (engl. European Crohn's and Colitis Organisation)

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

SE – sedimentacija eritrocita

MRI – magnetska rezonanca (engl. magnetic resonance imaging)

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)

CRC – kolorektalni karcinom (engl. colorectal cancer)

5 ASA – 5-aminosalicilna kiselina (engl. 5-aminosalicylic acid)

IPAA – proktokolektomija s formiranjem ileoanalnog zdjeličnog rezervoara (engl. ileal pouch anal anastomosis)

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| Sažetak.....  |    |
| Summary .....   |    |
| 1. Uvod.....  | 1  |
| 2. Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease – IBD).....   | 3  |
| 2.1 Klinička slika .....  | 5  |
| 2.1.1 Klinička slika Crohnove bolesti .....   | 5  |
| 2.1.2 Klinička slika ulceroznog kolitisa .....  | 6  |
| 2.2 Dijagnoza bolesti .....   | 6  |
| 2.2.1 Klinička procjena bolesti .....   | 7  |
| 2.2.2 Dijagnostičke pretrage .....  | 7  |
| 2.3 Terapija .....  | 9  |
| 2.3.1 Aminosalicilati .....   | 10 |
| 2.3.2 Glukokortikoidi .....   | 10 |
| 2.3.3 Imunomodulatori .....   | 11 |
| 2.3.4 Antibiotici.....  | 11 |
| 2.3.5 Biološka terapija.....  | 11 |
| 2.3.6 Kirurško liječenje.....   | 12 |
| 2.4 IBD i crijevna mikrobiota.....  | 12 |
| 2.4.1 Promjene crijevne mikrobiote bolesnika s upalnom bolesti crijeva ovisno o terapiji<br>antibioticima ..... | 13 |
| 3. Antibiotici.....   | 14 |
| 3.1 Ciprofloksacin .....  | 16 |
| 3.2 Metronidazol .....  | 17 |
| 3.3 Antibiotici u liječenju upalne bolesti crijeva .....  | 18 |
| 4. Rasprava .....   | 22 |
| 5. Zahvale.....   | 24 |
| 6. Literatura .....   | 25 |
| 7. Životopis.....   | 31 |

## Sažetak

Upotreba antibiotika u liječenju bolesnika s upalnom bolesti crijeva

Autor: Helena Radiković

Upalne bolesti crijeva su kronične bolesti gastrointestinalnog sustava praćene brojnim komplikacijama i ekstraintestinalnim manifestacijama. Dvije najvažnije forme bolesti su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis s brojnim fenotipovima. Prisutne su diljem svijeta s razlikama u epidemiologiji i izloženosti čimbenicima rizika. Incidencija upalnih bolesti crijeva u svijetu zadnjih desetljeća raste, te one postaju važan javnozdravstveni problem. Kako do danas nije nađen jedinstveni dijagnostički test za potvrdu ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti, dijagnoza upalne bolesti crijeva rezultat je ukupne analize kliničke prezentacije i rezultata dijagnostičkih pretraga. Metode liječenja upalnih bolesti crijeva dramatično su napredovale u posljednjem desetljeću uvođenjem ciljane biološke terapije, optimizacijom postojećih oblika liječenja, te boljim razumijevanjem imunog sustava sluznice i genetike, uključenih u patogenezu upalne bolesti crijeva. Cilj terapije je postići i održati remisiju bolesti. Budući da se upalna bolest crijeva u većini slučajeva razvija u ranim godinama života, često je potrebno liječiti pacijente tijekom dugogodišnjeg razdoblja i prilagoditi terapiju u više navrata s obzirom na razvoj relapsa bolesti, komplikacije ili individualne potrebe pacijenata. Lijekovi koje primjenjujemo u ovih bolesnika su aminosalicilati, glukokortikoidi, imunomodulatori, antibiotici i u novije vrijeme biološki lijekovi. Glavne indikacije za upotrebu antibiotika u liječenju bolesnika s upalnom bolesti crijeva su septičke komplikacije bolesti, simptomi koji se mogu pripisati prekomjernom rastu bakterija ili perianalnoj bolesti, te refraktorni oblik bolesti koji ne odgovara na medikamentnu terapiju, a kirurški oblik liječenja je kontraindiciran. Uz medikamentnu terapiju, drugi oblik liječenja pacijenata s upalnim bolestima crijeva jest kirurški. Podaci koji se razmatraju u ovom diplomskom radu pregled su relevantnih znanstvenih publikacija, mišljenja stručnjaka i smjernica trenutne prakse.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, antibiotici

## Summary

Antibiotic treatment in inflammatory bowel disease patients

Author: Helena Radiković

Inflammatory bowel diseases are chronic diseases of the gastrointestinal system followed by numerous complications and extraintestinal manifestations. The two most important types are Crohn's disease and ulcerative colitis with their numerous phenotypes. They present worldwide with differences in epidemiology and exposure to risk factors. The incidence of inflammatory bowel diseases has grown in the recent decades, and they have become an important public health problem. Since no single diagnostic test for confirming ulcerative colitis nor Crohn's disease has been found to date, the diagnosis of inflammatory bowel disease results from multiple diagnostic methods combined with the clinical presentation. Methods of inflammatory bowel disease treatment have dramatically advanced in the last decade due to better understanding of the immune system of mucous membranes and genetics involved in the inflammatory bowel disease pathogenesis by introducing targeted biological therapy and optimizing the existing forms of treatment. The goal of therapy is to achieve and maintain remission of the disease. Since inflammatory bowel disease in most cases develops early in life, it is often necessary to treat patients over a long period of time and adjust the therapy on several occasions with regard to the relapses of the disease, complications or individual patient needs. Drugs administered to these patients are aminosalicylates, glucocorticoids, immunomodulators, antibiotics and, more recently, biological drugs. The main indications for antibiotics in treatment of patients with inflammatory bowel disease are septic complications, symptoms that can be attributed to excessive bacterial growth or perianal disease, and refractory illnesses that do not respond to medication therapy, and if the surgical form of treatment is contraindicated. Beside with medication therapy, another form of treatment for patients with inflammatory bowel disease is surgery. The data considered in this paper are an overview of relevant scientific publications, expert opinions and current practice guidelines.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, antibiotics

## 1. Uvod

Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease – IBD) su idiopatske, inflamatorne, kronične, po svom tijeku nepredvidive bolesti, a općenito se pripisuju pretjerano agresivnom imunološkom odgovoru na antigene u crijevima genetski osjetljivih pojedinaca. U skupini upalnih bolesti crijeva razlikuju se primarno dva glavna entiteta: ulcerozni kolitis (engl. ulcerative colitis – UC) i Crohnova bolest (engl. Crohn's disease – CD) (1). Iako su to kronične, odnosno doživotne bolesti, upalne bolesti crijeva prolaze kroz dvije temeljne faze: relaps – aktivacija upale i pojava znakova bolesti (simptoma) i remisija – stanje mirovanja bolesti, bez simptoma (2). Primarno zahvaćaju bilo koji dio probavne cijevi, ali istovremeno mogu uzrokovati patološke promjene (engl. extraintestinal manifestation – EIM) na mnogim drugim organima (koža, oči, zglobovi) (1).

Crijevna mikrobiota predstavlja mikroorganizme koji koloniziraju gastrointestinalni trakt i žive u simbiozi sa svojim domaćinom i igra jednu od glavnih uloga unutar ljudskog probavnog sustava. Ti se organizmi nazivaju još i komenzalnim bakterijama jer sprečavaju prodor patogenih bakterija (npr. Salmonela) kroz crijevnu barijeru (3). Kod zdravih osoba broj ovih bakterija je ograničen i pod kontrolom dominantnih pripadnika crijevne mikrobiote, ali u slučaju disbioze i gubitka homeostaze, odnosno ako se prekomjerno razmnože, ovi mikroorganizmi mogu izazvati bolest (4). Tijekom proteklog desetljeća uloženi su veliki naponi za analizu složenosti mikrobni zajednica, te je uočeno da kod poremećaja kao što su upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog crijeva, pretilost i nekrotizirajući enterokolitis, sastav crijevne mikrobiote uvelike odstupa od onog u zdravom crijevu (5).

Za razvoj IBD-a posebno su važne genski utemeljene interakcije između crijevne mikrobiote i imunološkog sustava sluznice crijeva i način na koji okolišni čimbenici mijenjaju te odnose (6).

Terapijske intervencije u upalnim bolestima crijeva uglavnom su usmjerene na suzbijanje imunog odgovora sluznice. Unatoč tome što je biološka terapija revolucionirala pristup liječenju IBD-a, relapsi su česti, čak i u pacijenata koji dobro reagiraju na liječenje. Stoga se i dalje traga za pouzdanim i jeftinim dodatnim



lijekovima kako bi se pospješio učinak osnovne terapije održavanja remisije i smanjila učestalost akutnih komplikacija (7).

U tu svrhu prilikom liječenja komplikacija poput perianalnih fistula i septičkih komplikacija u pacijenata s IBD-om primjenjuju se antibiotici. Antibiotici se mogu primjenjivati vrlo dugo, ali uz pažljivo praćenje mogućih nuspojava. U liječenju upalnih bolesti crijeva najčešće se upotrebljavaju dva antibiotika: ciprofloksacin i metronidazol. Izloženost antibioticima može potaknuti nagle transformacije unutar strukture i funkcije crijevne mikrobiote, vodeći cijeli sustav u stanje disbioze (3). Mogu smanjiti brojnost patogenih bakterija koje sprječavaju rast komenzalnih bakterija (8). Iako se liječenje antibioticima i dalje koristi u kliničkoj praksi, dokazani su mnogi dugoročno negativni ishodi uslijed utjecaja lijeka na sastav mikrobiote unutar crijeva. Studije pokazuju da dugotrajna izloženost antibioticima povećava incidenciju CD-a zbog njihovog utjecaja na crijevnu mikrobiotu. Još jedan problem u pogledu liječenja antibioticima u IBD-u je razvoj i širenje otpornosti na antibiotike. Sve to govori u prilog činjenici da se antibiotici trebaju pažljivo propisivati i koristiti (9). Za sveobuhvatniji uvid u ulogu antibiotika u liječenju pacijenata s IBD-om potrebna su dodatna istraživanja na što većem broju ispitanika.

## 2. Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease – IBD)

Upalne bolesti crijeva predstavljaju heterogenu skupinu inflamatornih bolesti koje primarno zahvaćaju gastrointestinalni sustav (engl. gastrointestinal tract – GIT) (10). Razlikujemo dva glavna oblika upalne bolesti crijeva: Crohnova bolest koja može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog sustava i ulcerozni kolitis koji zahvaća samo kolon. Postoji određeni stupanj preklapanja između ova dva stanja u njihovim kliničkim značajkama, histološkim i radiološkim abnormalnostima; u 10% slučajeva definitivna dijagnoza bilo ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti nije moguća, te se postavlja dijagnoza neklasificirane upalne bolesti crijeva (engl. IBD unclassified - IBDU) (11).

Incidencija i prevalencija ovih bolesti jasno su povezane s urbanim načinom života i sa sjevernim geografskim širinama, a relativno su rijetke u Aziji, Africi i Latinskoj Americi. Incidencija upalnih bolesti crijeva u svijetu zadnjih desetljeća raste, a taj podatak ilustrira i recentno istraživanje provedeno u Hrvatskoj s podatkom o incidenciji za UC koja iznosi 4,3/100.000, a za CD 7,0/100.000 (1). UC se najčešće javlja u kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi, iako se dijagnoza može postaviti u bilo kojoj dobi. U nekim populacijama mali vrh incidencije je dokazan nakon petog desetljeća života (12).

Patogeneza IBD-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, međutim jasno je da postoje brojni endogeni i egzogeni čimbenici koji utječu na razvoj upalnih bolesti crijeva. Iako je dobro utvrđeno da postoji genetska predispozicija za IBD, s najmanje 200 poznatih lokusa rizika koji su do sada identificirani, ogroman porast incidencije IBD-a u posljednjih nekoliko desetljeća, osobito u zemljama u razvoju, jasno ukazuje na druge čimbenike uključene u patogenezu IBD-a (10). Iako je popis inkriminiranih čimbenika dug (tablica 1), pušenje je jedini jasno dokazani čimbenik okoliša koji povećava rizik od pojave CD-a i smanjuje rizik od nastanka UC-a (1). U tijeku je niz istraživanja kojima se traže odgovori o drugim potencijalnim čimbenicima rizika.

U svjetlu rezultata recentnih istraživanja danas smatra se da su upalne bolesti crijeva posljedica poremećenog imunskog odgovora na bakterijsku mikrofloru koja prolazi lumenom crijeva osjetljivih pojedinaca. Takav poremećeni imunski odgovor dakle nastaje u osobe s definiranim genskim promjenama, ali u prisutnosti ili na

poticaj određenih čimbenika iz okoliša. Tip imunosnog odgovora različit je u CD-u i UC-u što potvrđuju i patohistološke promjene poput granuloma u CD-u i neutrofilne infiltracije s epitelnom destrukcijom u UC-u. U CD-u javlja se stanično posredovani Th1-tip imunosnog odgovora, a u UC-u Th2-tip imunosnog odgovora koji uglavnom generira humoralni imunosni odgovor. Ipak, oštra podjela na dva tipa imunosnog odgovora nije uvijek prisutna, te se mogu uočiti preklapanja (1).

---

Tablica 1: Čimbenici okoliša povezani s nastankom upalnih bolesti crijeva. Prema Vucelić i Čuković-Čavka (1)

---

Pušenje

---

Oralni kontraceptivi

---

Čimbenici vezani za rano djetinjstvo

---

rani prekid dojenja

pasivno pušenje

higijena

infekcije

---

Infekcije

---

*Mycobacterium paratuberculosis*

virus ospica

vakcina protiv ospica

virus rubeole

---

Operacija slijepog crijeva

---

Prehrana

---

rafinirani šećeri

margarin

kvasac

čokolada

Cola-pića

---

Infekcija gram-pozitivnim bacilom *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile* infection – CDI) postala je jedan od najčešćih uzroka nozokomijalnog kolitisa, te je njezina učestalost u porastu. CDI je dobro prepoznat kao komplikacija kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva. U odnosu na opću populaciju bolesnici s IBD-om češće su kolonizirani s *C. difficile* i razvijaju aktivnu infekciju. Također je vjerojatnije da će razviti teški oblik bolesti i daljnje komplikacije koje će u konačnici rezultirati kolektomijom ili smrtonosnim ishodom. Još uvijek ostaje neistraženo može li CDI izazvati relaps u bolesnika s IBD-om (13).

## **2.1 Klinička slika**

### **2.1.1 Klinička slika Crohnove bolesti**

Kliničke osobitosti CD-a ovise o proširenosti i intenzitetu aktivnosti bolesti. Periodi aktivne bolesti obično se izmjenjuju s asimptomatskim periodima, koji mogu trajati nekoliko tjedana ili mjeseci (14). Crohnova bolest, s obzirom na to da može zahvaćati bilo koji dio probavne cijevi, mnogo je raznolikije kliničke slike od ulceroznog kolitisa (1).

Crohnov kolitis uzrokuje kronični proljev, bolove u trbuhu, gubitak tjelesne mase i slabost, ali su gubitak tjelesne mase i sideropenična anemija obično nešto slabije izraženi nego u ulceroznom kolitisu (14). Najčešći simptom CD-a je kronični proljev (15). Ukoliko je konzistencija stolice promijenjena duže od šest tjedana, diferencijalno dijagnostički to može biti značajan podatak za razlikovanje CD-a od samo-ograničavajućeg, infektivnog proljeva (16). Ekstenzivna bolest tankog crijeva može uzrokovati znatan gubitak albumina, malapsorpciju, manjak vitamina topljivih u mastima i vitamina B12 s posljedičnom pernicioznom anemijom ili može nastati poremećaj resorpcije žučnih soli sa steatorejom (14). Specifična je značajka Crohnove bolesti zahvaćenost cijele širine stijenke crijeva upalnim promjenama, tzv. transmuralnost za razliku od ulceroznog kolitisa kod kojeg je upala ograničena na sluznicu. Upravo iz te činjenice proizlazi niz intestinalnih komplikacija CD-a: fibrostenotičke ili upalne strikture, fistule i intraabdominalni apscesi.

Upravo transmuralnost upale koja dovodi do suženja crijeva i fistuliranja kroz stijenku crijeva odgovorna je i za karakteristične grčevite bolove u trbuhu bolesnika s CD-om i pojavu intraabdominalnih upalnih kolekcija (1). Pridružene bolesti uključuju ankilozirajući spondilitis, uveitis, migrirajući poliartritis, sklerozirajući kolangitis i nodozni eritem. U bolesnika s dugotrajnom Crohnovom bolešću kolona povećan je rizik od nastanka karcinoma kolona (14).

### **2.1.2 Klinička slika ulceroznog kolitisa**

Ulcerozni kolitis je bolest vezana isključivo za debelo crijevo, stoga klinička prezentacija ovisi primarno o proširenosti bolesti u debelom crijevu (1). Glavni klinički simptom UC-a su krvave stolice, odnosno rektalno krvarenje koje je prisutno u 83% do 95% pacijenata zbog karakteristične zahvaćenosti završnog dijela debelog crijeva upalom (1). Obično su stolice pomiješane sa sluzi i gnojem.

Tegobe su vrlo često praćene tenezmima i urgencijom koji mnogo puta ne rezultiraju stolicom pa ih nazivamo "lažnim pozivima" (1). Recidivi se nalaze gotovo u svih bolesnika, a u petine je bolest teška, loše odgovara na medikamentozno liječenje, te se u nekih mora učiniti zbog toga proktokolektomija. Rizik nastanka karcinoma je 20 do 30 puta veći u bolesnika s ulceroznim kolitisom nego u zdravih ljudi. Rizik je veći u osoba u kojih bolest traje dulje od deset godina i zahvaća veće dijelove debelog crijeva (pankolitis) (14).

## **2.2 Dijagnoza bolesti**

Kako do danas nije nađen jedinstveni dijagnostički test za potvrdu UC-a ili CD-a, dijagnoza upalne bolesti crijeva rezultat je ukupne analize kliničke prezentacije i rezultata dijagnostičkih pretraga (1). U nekih bolesnika s IBD-om nisu zadovoljeni uobičajeni dijagnostički kriteriji, te se dijagnoza fenotipa ni nakon ponavljanih kolonoskopija i biopsija ili nakon kolektomije ne može sa sigurnošću postaviti. U takvim slučajevima govorimo o neklasificiranoj upalnoj bolesti crijeva (engl. IBD unclassified – IBDU). Dijagnoza IBDU-a je klinički značajna zbog specifičnog terapijskog pristupa, te izbora tipa kirurške intervencije. Većina bolesnika s IBDU s vremenom se reklasificira kao UC ili rjeđe CD (1).

Godine 2017. Europska organizacija za Crohnovu bolest i kolitis (engl. European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) objavila je 3. izdanje smjernica za dijagnostičku obradu i terapiju UC-a i CD-a (17).

### **2.2.1 Klinička procjena bolesti**

U kliničkoj praksi prisutno je mnoštvo kliničkih indeksa kojima se nastoje izmjeriti težina bolesti i stupanj upalne aktivnosti bolesti.

Ipak, većina kliničara danas u procjeni upalne bolesti crijeva služi se anamnestičkim podacima, fizikalnim statusom bolesnika i jednostavnim pojedinačnim laboratorijskim parametrima za procjenu upalne aktivnosti (u krvi C-reaktivni protein, broj trombocita i fibrinogen, u stolici kalprotektin) (1).

Kod bolesnika sa Crohnovom bolešću fizički znakovi su rijetki, osim gubitka tjelesne mase i znakova pothranjenosti. Često se vide aftozne ulceracije u ustima. Prilikom palpacije abdomena povremeno se mogu naći osjetljivost i/ili palpabilna masa u području desne ilijačne fose. Palpabilna masa je posljedica upaljenih crijevnih vijuga koje su spojene zajedno apscesom koji može uzrokovati iritaciju slabinskog mišića (11). Općenito, u UC-u nema posebnih kliničkih znakova. Abdomen može biti blago distendiran ili osjetljiv na palpaciju. Tahikardija i pireksija su znakovi teškog kolitisa i zahtijevaju hitnu hospitalizaciju. Rektalnim pregledom može se otkriti prisutnost krvi (11).

### **2.2.2 Dijagnostičke pretrage**

Pretrage u rutinskoj dnevnoj dijagnostici ovih bolesti jesu: laboratorijske, endoskopske, radiološke, te patohistološke pretrage (1).

Prema ECCO smjericama rane laboratorijske pretrage za CD uključuju C-reaktivni protein (engl. C-reactive protein - CRP) i kompletnu krvnu sliku, te nam služe za procjenu upalne aktivnosti bolesti. Uz povišene vrijednosti CRP-a u aktivnoj bolesti nalazimo ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) i povišene vrijednosti fibrinogena. C-reaktivni protein se uvelike poklapa s aktivnošću bolesti dok je SE manje pouzdana za procjenu aktivnosti bolesti. Dobru korelaciju s aktivnosti bolesti u crijevima ima fekalni kalprotektin (17). U fazi pogoršanja bolesti liječnik mora isključiti

infekciju, osobito s *Clostridium difficile* i citomegalovirusom. Nijednom od navedenih laboratorijskih pretraga nije moguće razlikovati CD od UC-a.

Uz CRP i kompletnu krvnu sliku, prema ECCO smjernicama za UC rane pretrage uključuju određivanje ureje u serumu, kreatinina, elektrolita, jetrenih enzima, razine vitamina D i željeza u krvi. Kompletna krvna slika može otkriti visoke razine trombocita, anemiju i niske razine željeza, te povećani broj leukocita. Viša razina CRP-a obično se podudara s ubrzanom SE, nižom razinom željeza i niskom razinom albumina (17).

Endoskopija je glavna metoda, te predstavlja „zlatni standard“ u dijagnostici CD-a i UC-a (11). Omogućava vizualizaciju, biopsiju i histološku obradu uzoraka. Trebaju biti uzete barem dvije biopsije s pet lokacija duž kolona (uključujući rektum) i iz završnog dijela tankog crijeva (17). U Crohnovu kolitisu rektum je zahvaćen u 50% bolesnika, tako da je domet rektoskopije u aktivnoj bolesti često ograničen. Stoga treba nastojati, čim je to moguće, napraviti procjenu bolesti totalnom kolonoskopijom i ileoskopijom (1). Kod CD-a kolonoskopija se izvodi ako se sumnja na zahvaćanje debelog crijeva, osim u bolesnika s teškom kliničkom slikom bolesti (kod kojih treba provesti ograničenu neplaniranu sigmoidoskopiju bez čišćenja crijeva za potvrdu aktivne bolesti). Nalazi se razlikuju od blagih, površinskih (aftoznih) ulceracija do rasprostranjenijih većih i dubljih čireva različita oblika i veličine koji sluznici mogu dati kaldrmast izgled. Promjene na sluznici u pravilu su diskontinuirane (engl. skip lesions), te zahvaćaju cijelu debljinu stijenke crijeva i mogu dovesti do komplikacija kao što su stenoza lumena, nastanak intraabdominalnih apscesa ili fistula (1,11,17). Kako bi se isključila zahvaćenost jednjaka i gastroduodenuma, pri postavljanju dijagnoze preporučuje se u bolesnika učiniti endoskopiju gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (11). Prema ECCO smjernicama nalaz endoskopije CD-a nadopunjuju slikovne pretrage crijeva (MR i CT enterografija) i ultrazvuk abdomena (17).

U akutnoj fazi ulceroznog kolitisa stupanj upalne aktivnosti procjenjujemo nativnom rektoskopijom i nativnom radiološkom snimkom abdomena (1,18). Najranije promjene sluznice debelog crijeva koje registriamo endoskopski u ulceroznom kolitisu jesu hiperemija, edem i gubitak vaskularnog crteža. U teškom UC-u endoskopski su vidljive ulceracije, spontana krvarenja sluznice (1).

Prisutnost dubokih ulceracija loš je prognostički znak (19). Ukoliko je prisutna stenoza debelog crijeva potrebno je isključiti karcinom višestrukim biopsijama (18), zato što kod dugotrajnog UC-a, striktura debelog crijeva signalizira povećani rizik za kolorektalni karcinom (CRC) i zahtijeva pažljivu histološku procjenu (20). Kod UC-a u kliničkoj remisiji nalaz endoskopije može pomoći u predviđanju budućeg tijeka bolesti (18).

## **2.3 Terapija**

Osnovni cilj liječenja upalnih bolesti crijeva je postizanje i održavanje kliničke remisije, te postizanje mukoznog cijeljenja kako bi se spriječile moguće komplikacije (11). Također se smatra da će se ranom i djelotvornom kontrolom upalnog procesa smanjiti rizik razvoja CRC-a u pacijenata s IBD-om (1). Mukozno cijeljenje, odnosno duboka remisija koju definira kombinacija kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih znakova remisije, pojavili su se kao novi konstrukti u procjeni terapijskih odgovora i sve se više primjenjuju u kliničkoj praksi (21).

Dvije su osnovne metode liječenja upalnih bolesti crijeva: medikamentna i kirurška. Crohnova se bolest, za razliku od UC-a, ne može kirurški izliječiti (1). U pravilu, liječenje se provodi na temelju procjene fenotipa bolesti, reakcije na prethodno liječenje i individualne procjene općeg stanja pacijenta (22).

Klasični lijekovi koji se koriste u liječenju IBD-a jesu aminosalicilati, glukokortikoidi, imunomodulatori (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, ciklosporin) i antibiotici (metronidazol, ciprofloksacin). U novije vrijeme biološka terapija zauzima sve važnije mjesto u liječenju ovih bolesti (1,23). Analgetici, antikolinergici i antidijaroici imaju potpurnu ulogu u smanjenju simptoma i poboljšanju kvalitete života bolesnika s IBD-om. Mogu se primijeniti kao dodatna terapija uz protuupalne lijekove, uzimajući u obzir simptome svakog pacijenta individualno (24). Terapijski pristup temeljen na tzv. "time-bound" algoritmima koji obvezuju da se djelotvornost neke terapije mora potvrditi u točno određenim terminima, osigurava izbjegavanje dugotrajnog davanja nedjelotvornih lijekova sa značajnim nuspojavama (1).



Za preparate 5-aminosalicilne kiseline (engl. 5-aminosalicylic acid – 5-ASA) je to nakon 4-8 tjedana, za sistemne glukokortikoide nakon 2-4 tjedna, a za imunomodulatore (azatioprin, metotreksat) nakon 12-24 tjedna (25). Sve analize terapijske strategije jasno pokazuju da djelotvornu terapiju treba uključiti što ranije, prije pojave lokalnih i sistemnih komplikacija. Stoga je danas prihvaćen tzv. akcelerirani “step-up” pristup kojim se ne oklijeva predugo s eskaliranjem terapije (1).

### **2.3.1 Aminosalicilati**

Aminosalicilati djeluju topički na bolesno crijevo, te su godinama bili prva linija terapije IBD-a (1). Mogu se koristiti za indukciju i održavanje remisije u bolesnika s upalnom bolesti crijeva, poglavito UC-a (24). Mesalazin predstavlja aktivnu supstancu koja djeluje protuupalno inhibicijom produkcije citokina i inflamatornih medijatora, ali tek recentno je otkriveno da je podloga djelovanja lijeka pojačana ekspresija PPA-receptora (engl. peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) u epitelnim stanicama crijeva (26). Mesalazin i sulfasalazin su učinkoviti u održavanju remisije UC-a. Kako bi se izbjegle neželjene nuspojave dozu lijeka je potrebno postupno povećavati. Bez obzira na težinu bolesti, aminosalicilati imaju korisnu ulogu u prevenciji recidiva kada se postigne remisija bolesti. Općenito, noviji 5-ASA pripravci imaju manje nuspojava uz istu učinkovitost (24).

### **2.3.2 Glukokortikoidi**

Glukokortikoidi su snažni antiinflamatorni lijekovi koji djeluju inhibicijom mnoštva inflamatornih putova (27). Obično se koriste za indukciju remisije u srednje teškim i teškim relapsima IBD-a (11). Glukokortikoidna svojstva hidrokortizona i prednizolona glavna su osnova liječenja IBD-a. Prioritetan steroid je prednizolon, koji se primjenjuje oralno, rektalno ili parenteralno u hitnim situacijama. Glukokortikoidi se mogu koristiti sami ili u kombinaciji s prikladnom formulacijom mesalazina kako bi se inducirala i održala remisija upalne bolesti crijeva. Učestalost nuspojava povećava se kada su doze prednizolona veće od 40 mg/dan.

Prema odgovoru na steroidnu terapiju pacijenti se mogu podijeliti u tri kategorije: one koji pozitivno odgovore na steroide, ovisne o steroidima, te pacijente koji ne reagiraju na terapiju glukokortikoidima. Pacijenti koji reagiraju na steroide klinički se poboljšavaju unutar jednog do dva tjedna i ostaju u remisiji kad se doza

steroida postepeno smanjuje i prekida. Pacijenti ovisni o steroidima također reagiraju na terapiju glukokortikoidima, ali ulaze u relaps kako se doza steroida smanjuje. U pacijenata koji ne reagiraju na steroide ne uočava se poboljšanje kliničke slike ni nakon primjene visokih doza steroida (24).

### **2.3.3 Imunomodulatori**

Imunosupresivni lijekovi danas se smatraju temeljnim lijekovima za liječenje pacijenata s upalnom bolesti crijeva. Zbog mogućih nuspojava, ti su lijekovi ranijih godina korišteni samo u liječenju teškog oblika CD-a. Učinkoviti su u održavanju remisije u CD-u i UC-u, te mogu također spriječiti (ili češće odgoditi) recidiv CD-a nakon kirurške resekcije (24). Odluka o uvođenju imunosupresivne terapije ovisi o točnoj procjeni omjera rizika i koristi. Uvode se redovito u terapiju kod pacijenata ovisnih o steroidima i u CD pacijenata s ekstenzivnom bolešću tankog crijeva. Metotreksat se primjenjuje u bolesnika koji su refraktorni na azatioprin ili 6-merkaptopurin ili ih ne toleriraju (1). Prije uvođenja imunosupresivne terapije potrebno je isključiti druge uzroke prisutnih simptoma (ekstraintestinalna sepsa, striktura, funkcionalna GI bolest ili malapsorpcija soli žučnih kiselina) (11).

### **2.3.4 Antibiotici**

Za liječenje komplikacija IBD-a (npr. apscesa i perianalne bolesti) koriste se antibiotici (ciprofloksacin i metronidazol). Pokazalo se da rifaksimn inducira remisiju u umjereno aktivnom CD-u (11). U odlomku 3.3 detaljnije je opisana uloga antibiotika u liječenju IBD-a.

### **2.3.5 Biološka terapija**

Biološka terapija je radikalno modificirala strategije liječenja i tijek bolesti IBD-a, kako kod odraslih, tako i kod djece. Biološki agensi koji se koriste u IBD-u mogu se podijeliti u 5 kategorija na temelju mehanizma djelovanja: blokatori proinflammatoryh citokina, blokatori signalnih putova posredovanih citokinima, antiadhezijske molekule, blokatori stimulacije T-stanica i induktori apoptoze i protuupalnih citokina (28).

Neki od tih lijekova još su u eksperimentalnoj fazi, no mnogi su odobreni i koriste se u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji IBD pacijenata. To su u prvom redu antagonisti TNF-a (infliksimab i biosimilari, adalimumab i biosimilari, golimumab),

blokator alfa4beta7 integrina (vedolizumab) i blokator IL-12 i IL-23 (ustekinumab) (23).

### **2.3.6 Kirurško liječenje**

Hitna operacija je indicirana u pacijenata sa životno ugrožavajućim komplikacijama kao što su perforacija crijeva, refraktorno krvarenje ili toksični megakolon (29).

Elektivni kirurški zahvati se provode u pacijenata s displazijom, malignom bolešću, u slučaju refraktorne bolesti ili netolerancije na dugoročnu primjenu imunosupresiva ili drugih oblika medikamentozne terapije (30,31).

Specifične indikacije za operaciju u Crohnovoj bolesti uključuju stvaranje fibrotičkih striktura koje uzrokuju djelomičnu ili totalnu crijevnu opstrukciju, abdominalne apscese, te enterovezikalne, enterovaginalne i enterokutane fistule (30).

## **2.4 IBD i crijevna mikrobiota**

Crijevna mikrobiota je složeni ekosustav koji se sastoji od 160 pa sve do 1000 vrsta bakterija koje predstavljaju više od 99% ukupne genomske populacije (32,33). Većina tih bakterija nije štetna svom domaćinu, već ima bitnu ulogu u održavanju zdravlja. Usko su povezane sa stanicama epitela i obavljaju važnu metaboličku, strukturnu i zaštitnu ulogu, te na taj način održavaju fiziološku i metaboličku homeostazu (9). Bakterije proizvode određene vitamine koje naše tijelo ne može sintetizirati, razgrađuju hranu, iskorištavaju, metaboliziraju i stvaraju iz hrane potrebne nutritivne tvari i biološki aktivne spojeve, te sudjeluju u razvoju i sazrijevanju imunološkog sustava (34).

Transformacija prehrambenih spojeva pomoću crijevne mikrobiote rezultira značajnim utjecajem na epigenetičke mehanizme koji su zaslužni za ekspresiju gena. Sluznica crijeva je neposredno izložena metabolitima crijevne mikrobiote, ali metaboliti ulaze i u sistemsku cirkulaciju, te mogu utjecati na ekspresiju gena i u drugim regijama i organima (35).

Dominantna karakteristika pacijenata s IBD-om je crijevna disbioza, smanjenje raznolikosti bakterijskih vrsta, a posebno u broju korisnih mikroba, kao što su *Firmicutes*, i povećanje enteričkih patogena, kao što su adhezivna invazivna *E. coli* i druge *Enterobacteriaceae* (36). Od interesa za kliničare je zapažanje da se pacijenti s dubljom disbiotičkom neravnotežom prezentiraju težom kliničkom slikom i imaju teže simptome UC-a i CD-a (37,38). Sastav crijevne mikrobiote također se razlikuje između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Pokazalo se da su populacije organizama, kao što je *F. prausnitzii*, dobar prognostički pokazatelj težine bolesti i pojavnosti postoperativnih recidiva Crohnove bolesti. Za ostale bakterije, kao što je *Bifidobacterium adolescentis*, utvrđeno je da su značajno korisne u smanjenju težine bolesti (39), no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dobio detaljniji uvid u povezanost crijevne mikrobiote i upalnih bolesti crijeva.

#### **2.4.1 Promjene crijevne mikrobiote bolesnika s upalnom bolesti crijeva ovisno o terapiji antibioticima**

Zanimljiv pristup u liječenju bolesnika s IBD-om je modificiranje sastava crijevne mikrobiote. Istraživanja su pokazala da uporaba antibiotika u prvoj godini života mijenja crijevu mikrobiotu, čime se povećava rizik od budućih autoimunih bolesti (39). Nedavne studije na miševima identificirale su da se funkcionalne promjene mikrobni putova mogu inducirati i subterapijskom primjenom antibiotika. Ovi dokazi podupiru teoriju da antibiotska terapija kod IBD-a može preokrenuti ili poboljšati postojeću disbiozu crijevne mikrobiote (36). Međutim to je područje još uvijek nedovoljno istraženo, te su za bolje razumijevanje same problematike potrebna dodatna istraživanja.

### 3. Antibiotici

Antibiotici su primjer velikog napretka moderne medicine. Mnoge zarazne bolesti koje su prije smatrane neizlječivima ili smrtonosnima danas se lako mogu izliječiti pomoću nekoliko tableta. Antibiotici imaju izvanredno jaku i specifičnu aktivnost zbog svoje selektivnosti za ciljne točke djelovanja (40). Antibiotik se može definirati kao organska kemikalija prirodnog ili sintetičkog porijekla koja inhibira ili ubija patogene bakterije, ili prema drugoj definiciji kao bilo koja antimikrobna tvar (41). Antibiotike dijelimo u nekoliko skupina prema mehanizmu njihova djelovanja na bakterijsku stanicu. Antibiotici mogu djelovati na bakterijsku stanicu tako da je zaustave u rastu i razmnožavanju, ali je ne ubiju – to je takozvano bakteriostatičko djelovanje, a ukoliko antibiotik ubije bakteriju, tada se takvo djelovanje naziva baktericidnim (42).

Prema mjestu djelovanja antibiotika na bakterijsku stanicu, antibiotici se mogu podijeliti na antibiotike s djelovanjem na: bakterijsku staničnu stijenu, citoplazmatsku membranu, sintezu proteina i sintezu nukleinskih kiselina (42).

Djelovanje na bakterijsku staničnu stijenu djelovanje je na sintezu prekursora peptidoglikana ili na sastavljanje prekursora u staničnoj stijenci i formiranje peptidoglikanskog sloja. Najznačajniji antibiotici te skupine su betalaktamski i glikopeptidni antibiotici. Glavni predstavnici betalaktamskih antibiotika su penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktami i inhibitori beta-laktamaza. Penicilini su visoko učinkoviti i netoksični antibiotici. U najvažnije nuspojave penicilina ubrajamo alergijske reakcije i proljev. U rjeđe nuspojave ubrajaju se neutropenija, hemolitička anemija i konvulzije pri visokim dozama (40,42). Različiti cefalosporini obično se klasificiraju u generacije, a sama podjela okvirno se temelji na njihovom spektru djelovanja. U prvoj generaciji nalaze se cefalosporini uskog spektra. Imaju dobru aktivnost protiv gram-pozitivnih koka, ali su slabo djelotvorni prema gram negativnim bakterijama. U drugoj se generaciji nalaze cefalosporini širokog spektra koji imaju antistafilokoknu aktivnost, ali djeluju i na neke gram-negativne bakterije. U trećoj su generaciji cefalosporini proširenog spektra stabilni prema beta-laktamazama gram-negativnih bakterija i pogodni za liječenje infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama koje luče te enzime.

Četvrta generacija obuhvaća cefalosporine proširena spektra, snažne aktivnosti prema gram-negativnim bakterijama i veće stabilnosti prema beta-laktamazama (43). Karbapenemi imaju najširi spektar djelovanja od dosad poznatih antibiotika i snažno antibakterijsko djelovanje na gram-pozitivne koke, nefermentativne bakterije i većinu enterobakterija, uključujući i one rezistentne na ostale beta-laktame. Nuspojave karbapenema slične su kao i kod ostalih beta-laktama: gastrointestinalni poremećaji i alergijske reakcije. Glikopeptidi su vrlo toksični antibiotici (uzrokuju oštećenje bubrega, osobito kad se daju u kombinaciji s aminoglikozidima, te mogu uzrokovati gluhoću, leukopeniju, kožne osipe i tromboflebitis). Primjenjuju se u liječenju teških infekcija (sepsa, endokarditis), kao i u liječenju infekcija koje uzrokuje *C. difficile* (u peroralnoj terapiji) (42).

Polimiksini su polipeptidni antibiotici koji djeluju na citoplazmatskoj membrani. Visoko su neurotoksični i nefrotoksični (42).

Aminoglikozidi, tetraciklini, makrolidi, linkozamidi, streptogramini i oksazolindioni ubrajaju se u skupinu antibiotika koji sprječavaju sintezu proteina u bakterijskoj stanici. Aminoglikozidi kao grupa lijekova posebno su djelotvorni protiv enterobakterija, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter spp.* Od gram-pozitivnih bakterija djeluju na stafilokoke i enterokoke, a mnogo slabije na streptokoke. Važno je naglasiti kako postoje razlike u spektru djelovanja između pojedinih aminoglikozida. Najčešće nuspojave aminoglikozida jesu ototoksičnost, nefrotoksičnost i neurotoksičnost, dok su osip, pireksija i hematološki poremećaji mnogo rjeđi. Sustavno aminoglikozide primjenjujemo kod teških infekcija uzrokovanih gram-negativnim bacilima, kao što su abdominalna sepsa ili sepsa uzrokovana infekcijom u zdjelici. Također, sustavna primjena aminoglikozida indicirana je u bakterijskih endokarditisa, tuberkulozi, tularemiji i brucelozi. Lokalno se mogu primjenjivati u liječenju infekcije spojnice oka ili vanjskog uha (44). Uz primjenu tetraciklina nuspojave su relativno česte, stoga ih danas upotrebljavamo u strogo ciljanim indikacijama. Glavno područje primjene tetraciklina danas je liječenje infekcija koje uzrokuju klamidije, riketsije i *M. pneumoniae*. Makrolidi djeluju na gram-pozitivne i neke gram-negativne bakterije, te na bakterije bez stanične stijenke i klamidije. Najčešće nuspojave makrolida su gastrointestinalne tegobe, obično blažeg tijeka (42).

Antibiotici koji djeluju na sintezu nukleinskih kiselina u bakterija su kinoloni, rifamicini, metronidazol, sulfonamidi i trimetoprim. Kinoloni djeluju baktericidno, inhibicijom bakterijske DNA giraze. Kako se bakterijska DNA giraza razlikuje od ljudske, kinoloni su antibiotici niske toksičnosti. Lijekovi su izbora za liječenje infekcija mokraćnog sustava, infekcija koje uzrokuje *H. influenzae*, te proljeva uzrokovanih salmonelama, šigelama i kampilobakterom. Mogu se upotrijebiti u nekim infekcijama u ginekologiji, kao i u osteomijelitisu uzrokovanom gram-negativnim bakterijama. Uz primjenu kinolona najčešće se javljaju gastrointestinalne nuspojave, no mogu nastati oštećenja jetre, kožni osip, superinfekcija (45).

U liječenju upalnih bolesti crijeva najčešće se primjenjuju metronidazol i ciprofloksacin (1).

### **3.1 Ciprofloksacin**

Ciprofloksacin pripada u skupinu fluorokinolona izvrsne aktivnosti protiv gram-negativnih i umjerene do dobre aktivnosti protiv gram-pozitivnih bakterija. Također je aktivan protiv uzročnika atipične pneumonije (poput mikoplazme i klamidije) i prema intracelularnim patogenima. Ciprofloksacin je najaktivniji lijek iz skupine fluorokinolona protiv gram-negativnih mikroorganizama, posebno *Pseudomonas aeruginosa*. Učinkovit je u infekcijama urinarnog trakta, bakterijskom proljevu uzrokovanom šigelama, salmonelama, toksogenom *E. coli* i kampilobakterom. Rabi se u infekcijama mekih tkiva, kosti i zglobova, kao i u intraabdominalnim i respiracijskim infekcijama, uključujući one uzrokovane multirezistentnim mikroorganizmima (40).

Vrlo se dobro podnosi. Najčešći su neželjeni učinci mučnina, proljev i povraćanje. Povremeno mogu nastati glavobolja, omaglica, nesаница, kožni osip i abnormalnosti jetrenih enzima. Može oštetiti hrskavicu u razvoju i izazvati artropatiju. Zbog toga se općenito ne preporučuje u djece do osamnaeste godine života. Ipak, artropatija je reverzibilna i postoji konsenzus da se može koristiti u djece u nekim slučajevima (npr. za liječenje pseudomonasne infekcije u bolesnika s cističnom fibrozom). Tendinitis, rijetka komplikacija prijavljena u odraslih, potencijalno je opasan zbog rizika od ruptur Ahilove tetive. Rizični čimbenici za nastanak tendinitisa jesu starija dob, istodobna uporaba glukokortikoida i bubrežna insuficijencija (40).

### 3.2 Metronidazol

Metronidazol je nitroimidazolni lijek protiv protozoa, te ima snažan antibakterijski učinak protiv anaeroba, uključujući *Bacteroides* i *Clostridium spp.* Dobro se apsorbira nakon oralne primjene, a može se rabiti i intravenski. Prodire u likvor i mozak, pri čemu postiže koncentracije slične onima u serumu. Metabolizira se u jetri, a izlučuje poglavito urinom. Eliminacija metronidazola usporena je u ljudi s jetrenom insuficijencijom. Nitro-skupina metronidazola kemijski se reducira u osjetljivim protozoima i anaerobnim bakterijama, te je to osnovni mehanizam djelovanja metronidazola. Produkti tih procesa vrlo su reaktivni i imaju antimikrobni učinak. Indiciran je u liječenju anaerobnih ili mješovitih intraabdominalnih infekcija, vaginitisa, kolitisa uzrokovanog s *C. difficile* i apscesa mozga. U česte nuspojave metronidazola ubrajaju se mučnina, glavobolja, suha usta, te metalni okus u ustima. Rijetki štetni učinci su povraćanje, proljev, nesаница, slabost, omaglica, kožni osip, kandidijaza sluznice, parestezije i neutropenija. Bolesnika je potrebno upozoriti da prilikom primjene metronidazola izbjegava alkohol, zato što ima učinak sličan disulfiramu, tako da konzumacija alkohola tijekom liječenja može uzrokovati mučninu i povraćanje. Dugotrajna primjena vrlo visokih doza u miševa je teratogena, no podatci o teratogenosti nisu konzistentni. Unatoč tome, preporučuje se izbjegavati metronidazol u trudnoći i tijekom dojenja (40).



### 3.3 Antibiotici u liječenju upalne bolesti crijeva

Unatoč revoluciji u liječenju upalnih bolesti crijeva s dolaskom biološke terapije tijekom protekla dva desetljeća, još uvijek ostaje značajan udio pacijenata koji ima neodgovarajući odgovor na postojeće oblike medikamentoznog liječenja. Velik udio lijekova u liječenju IBD-a je usmjeren na imunost sluznice, no s pronalaženjem dokaza koji ukazuju na ulogu crijevne mikrobiote u indukciji ili održavanju upalnog procesa, potrebno je više pažnje posvetiti terapiji kojom se modificira sastav crijevnih bakterija. Liječenje upalnih bolesti crijeva antibioticima temelji se na dokazima da crijevna mikrobiota ima važnu ulogu u patogenezi bolesti (7,9). Antibiotici mogu smanjiti broj patogenih bakterija, kao što su *Escherichia*, *Shigella* i *Faecalibacterium*, koje sprječavaju rast komenzalnih bakterija (8,9). Samim time antibiotska terapija ima potencijal da utječe na tijek IBD-a smanjenjem ukupnog broja bakterija i gljivica u želucu, modificiranjem sastava crijevne mikroflore kao i smanjenjem formiranja bakterijskog tkiva (46). Kombiniranim korištenjem metronidazola i ciprofloksacina kod IBD-a uočen je pad brojnosti patogenih crijevnih bakterija čak i nakon prvog dana terapije, iako se s produženim korištenjem antibiotika ovaj pozitivni učinak smanjuje (9).

Tradicionalno, antibiotici se koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva kao simptomatska terapija, posebice pacijenata s CD-om. Mogu se koristiti kao dodatna terapija u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje aktivne bolesti, u liječenju specifičnih komplikacija ili kao profilaksa recidiva bolesti u postoperativnom razdoblju. Dokazano je kako metronidazol i srodni spojevi postoperativno odgađaju pojavu recidiva CD-a. U jednom istraživanju, tromjesečnim korištenjem metronidazola (20 mg/kg/dan) prolongirano je vrijeme do endoskopski i klinički vidljivog recidiva bolesti. Također metronidazol se pokazao kao djelomično uspješna terapija u pacijenata s CD-om u dozi od 10-20 mg/kg/dan (24). Antibiotici su se pokazali korisnijima u liječenju CD-a debelog crijeva u odnosu na bolest ograničenu na ileum (24).

Antibiotici se često koriste za indukciju remisije u blagom do umjerenom CD-u. Nedavno ispitivanje pokazalo je da je rifaksimn u dozi od 800 mg/dan bio bolji od placeba u induciranju remisije u blagom do umjerenom CD-u, iako niže ili više doze nisu bile učinkovite, a do sada nije prijavljeno potvrdno ispitivanje (17).

Antibiotici su glavno uporište liječenja upale ileoanalnog zdjeličnog rezervoara s metronidazolom i ciprofloksacinom kao najčešćim početnim pristupom, često rezultirajući brzim odgovorom (47). Naime, proktokolektomija s formiranjem zdjeličnog rezervoara („J“ pouch) i analne anastomoze (engl. ileal pouch anal anastomosis – IPAA) je kirurška metoda izbora za većinu pacijenata s ulceroznim kolitisom kod kojih je indicirana kolektomija. Najčešća komplikacija nakon IPAA je upala zdjeličnog rezervoara. Prema ECCO smjernicama ona se može podijeliti na akutnu i kroničnu upalu. Liječenje akutne upale je u velikoj mjeri empirijsko, te je proveden samo mali broj kontroliranih ispitivanja. Ciprofloksacin se pokazao učinkovitijim u induciranju remisije od metronidazola, te su nuspojave uz primjenu ciprofloksacina rjeđe (18,48). Kod bolesnika s perzistentnim simptomima potrebno je razmotriti druge diferencijalne dijagnoze. Približno 10-15% bolesnika s akutnom upalom zdjeličnog rezervoara razvije kronični oblik, koji može biti osjetljiv ili refraktoran na djelovanje pojedinačnog antibiotika (47). Bolesnici s kroničnim refraktornim oblikom ne reagiraju na konvencionalnu terapiju i često imaju stalne simptome. U takvih pacijenata učinkovita je kombinirana antibiotska terapija (18).

Bolesnici s teškom perianalnom upalom imali su dobar odgovor na terapiju metronidazolom, prezentirajući se blažom kliničkom slikom s manje boli, redukcijom eritema i oteklina, te bržim cijeljenjem rana (24). Za kompleksne perianalne fistule, paralelno treba davati azatioprin ili 6-merkaptopurin. Bolesnici s perianalnim fistulama koji neadekvatno reagiraju na liječenje antibioticima, azatioprinom ili 6-merkaptopurinom, mogu se liječiti infliksimabom (22).

Komplikacije CD-a koje liječimo antibiotskom terapijom uključuju intraabdominalne apscese i upalne mase, perianalne promjene (fistule i perirektalni apscesi), bakterijsko prerastanje u tankom crijevu nakon djelomične opstrukcije tankog crijeva, sekundarne infekcije i postoperativne komplikacije (24). Metronidazol je učinkovit u liječenju perianalne bolesti (24), međutim, mali je broj randomiziranih ispitivanja ciprofloksacina i metronidazola. Uspoređeni su u malom randomiziranom pokusu u kojem je sedam pacijenata primalo ciprofloksacin 1g/dan, a devet pacijenata metronidazol u dozi od 20 mg/kg/dan tijekom dva tjedna. Oba antibiotika značajno su smanjila indeks aktivnosti perianalne bolesti, ali je značajno veća korist uočena pri primjeni ciprofloksacina u usporedbi s metronidazolom (18,48).

Značajne nuspojave produljene uporabe sustavnih antibiotika moraju biti uravnotežene s njihovim potencijalnim koristima (24). Prema posljednjem mišljenju Europskog konsenzusa, terapija ciprofloksacinom ili metronidazolom može trajati do ukupno 6 mjeseci, ali ukoliko se pojave neželjene nuspojave potrebno je što prije prekinuti dotičnu terapiju (1,49). Prekid terapije dovodi do relapsa bolesti, što zahtjeva uvođenje terapije održavanja, koja sa sobom nosi veliki rizik nuspojava (24).

Ostali antibiotici koji se koriste u liječenju IBD-a uključuju trimetoprim sulfametoksazol i tetracikline.

Infekcija s *Clostridium difficile* (CDI) predstavlja vrlo važnu komplikaciju liječenja pacijenata s IBD-om, osobito bolesnika s UC-om. Kako se klinička slika CDI-a u velikoj mjeri preklapa s kliničkom slikom relapsa upalne bolesti crijeva, dijagnoza CDI-a često predstavlja veliki izazov za kliničara. Stoga je potrebno sve bolesnike sa simptomima aktivne upalne bolesti crijeva testirati na CDI prije početka liječenja (13). Potencijalni prvi korak u patogenezi CDI-a jest modifikacija i izmjena normalne bakterijske populacije debelog crijeva antibiotskom terapijom. To dovodi do promjene rezistencije debelog crijeva na CDI, koja je prirodno rezultat crijevnih mikroorganizama. Ukoliko bolesnik bude izložen sporama klostridija, kao što je uobičajeno u bolničkim uvjetima, može uslijediti kolonizacija i bolest. Liječenje CDI-a u pacijenata s IBD-om predstavlja veliki izazov s brojnim dilemama, uključujući razlikovanje simptoma aktivne infekcije od recidiva upalne bolesti crijeva, izbor antibiotske terapije za CDI, te vrijeme i potrebu za uvođenjem terapije imunosupresivima. Kod bolesnika s teškim proljevom treba uvesti antibiotsku terapiju dok rezultati testiranja stolice ne budu gotovi. Za liječenje CDI-a uglavnom se koriste dva antibiotika: metronidazol i vankomicin. Metronidazol je jeftin i učinkovit preparat koji se preporučuje za liječenje blage do umjerene CDI. Vankomicin se koristi kao druga opcija zbog visoke cijene i zbog stvaranja rezistentnog enterokoka u bolničkim sredinama (13).

Fidaksomicin je još jedan antibiotik u liječenju CDI-a, te ima uski spektra djelovanja protiv gram-pozitivnih bakterija, uključujući *C. difficile*. U kliničkom ispitivanju, nakon desetodnevne terapije, odgovor na terapiju bio je sličan terapiji vankomicinom, međutim znatno je manje pacijenata u skupini liječenih fidaksomicinom imalo recidiv bolesti. Uglavnom se koristi kod bolesnika koji su imali

više recidiva te u liječenju bolesnika koji imaju ozbiljnu alergijsku reakciju na oralni vankomicin (50). Dodatni izazov u liječenju predstavlja nedostatak prospektivnih podataka specifičnih za liječenje CDI-a u pacijenata s IBD-om, te su neophodna daljnja istraživanja.

#### 4. Rasprava

Do danas su provedene brojne studije koje procjenjuju učinkovitost antibiotika kada se koriste sami, u kombinaciji s drugim antibioticima, ili kao dodatna terapija drugim oblicima liječenja IBD-a. Rezultati istraživanja koji potkrepljuju uporabu antibiotika u IBD-u mogu biti inkonkluzivni, osobito kada se uzme u obzir potencijalni utjecaj antibiotika na disbiozu u gastrointestinalnom traktu. Na temelju dosadašnjih istraživanja, moguće je prihvatiti nekoliko potencijalnih mehanizama kojima antibiotici mogu promijeniti tijek IBD-a. Antibiotici smanjuju koncentraciju luminalnih bakterija, te mogu promijeniti sastav crijevne mikroflore, favorizirajući "korisne" bakterije. Također se pokazalo kako antibiotici uzrokuju pomak u metabolizmu mikroorganizama, povećanjem broja kratkolančanih masnih kiselina i aromatskih organskih spojeva, te smanjenjem glutamata. Upravo te izmijenjene aktivnosti bakterijskih enzima izravno koreliraju s kliničkim odgovorom i kliničkom slikom pacijenata s IBD-om (7). Dakle, manipulacija crijevnom mikrobiotom teoretski bi trebala imati integralnu ulogu u liječenju IBD-a, međutim nedostaju preporuke i smjernice utemeljene na dokazima vezane uz tu temu. Analizu crijevne mikroflore potrebno je proširiti na populacije gljivica i bakteriofaga, koje su također pod jakim utjecajem antibiotske modifikacije i obje vjerojatno igraju ulogu u patogenezi IBD-a.

Krajem 1970-ih, *C. difficile* identificiran je kao uzročnik pseudomembranoznog kolitisa i kolitisa povezanog s antibioticima. Ubrzo nakon toga, povećan rizik za kolonizaciju s *C. difficile*, koji proizvodi toksin, zabilježen je kod osoba s IBD-om, što je dovelo do aktivne rasprave o tome mogu li toksini klostridija uzrokovati relaps IBD-a ili sam IBD. U posljednjih nekoliko godina, kako se incidencija CDI-a povećala u općoj populaciji, još veći porast incidencije zabilježen je u populaciji pacijenata s IBD-om (13). Liječenje CDI-a u pacijenata s IBD-om predstavlja veliki izazov s brojnim dilemama. Najčešće se koriste metronidazol, vankomicin i fidaksomicin. CDI značajno utječe na kvalitetu života bolesnika s IBD-om. Kombinacija CDI-a i IBD-a povezana je s povećanim rizikom za ozbiljne komplikacije u usporedbi s bilo kojim od ovih stanja zasebno. Pacijenti s CDI-om i IBD-om ostaju u bolnici 3 dana duže u odnosu na nezaražene pacijente, te imaju lošiji odgovor na terapiju za CDI. Također, podložni su čestim relapsima bolesti, s većom vjerojatnošću da će im biti potrebna agresivnija i intenzivnija terapija IBD-a ili kolektomija.

Povezanost pacijenata s upalnom bolesti crijeva zaraženih bacilom *C. difficile* s povećanim morbiditetom i mortalitetom je jasna. Međutim, u kojoj mjeri CDI uzrokuje takve događaje ostaje neistraženo. Dijagnoza CDI-a u bolesnika s IBD-om može djelovati kao indikator ili marker za pacijente podložne razvoju nekih ili većine tih komplikacija. Bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, vrlo je važno da kliničari shvate kako dijagnoza CDI-a u bolesnika s IBD-om zahtijeva pozornije praćenje pacijenata kako bi se spriječio komplicirani ili čak fatalni tijek bolesti (13,51). Za sveobuhvatniji uvid u epidemiološke i kliničke osobitosti CDI-a, buduća istraživanja trebalo bi proširiti na način da se uključe izvanbolnički pacijenti. Bilo bi dobro provesti anketu pomoću upitnika, kako bismo dobili uvid i odgovore koji se odnose na potencijalne čimbenike rizika.

S ciljem liječenja IBD-a, koji se razvija od tradicionalnog pristupa postizanja kliničke remisije, do ambicioznijih terapijskih strategija usmjerenih na liječenje i uklanjanje samog uzroka bolesti, sve je očitija potreba za optimizacijom sadašnjeg liječenja. Potrebno je dodatno istražiti etiologiju IBD-a kako bi se bolje standardiziralo trenutno liječenje i primijenile nove metode.

Bilo bi vrlo poželjno identificirati pouzdane biomarkere za predviđanje tijeka bolesti putem subkategorizacije pojedinih IBD pacijenata. Moguće je da će se takvo „profiliranje” rutinski uspostaviti jednog dana, a kombinacija prognoziranja tijeka bolesti i odgovora na liječenje omogućit će odabir visoko selektivne i obećavajuće kombinacije lijekova. Takav individualiziran pristup liječenja koji ima potencijal optimizirati učinkovitost, smanjiti rizik od nuspojava i minimizirati troškove, vjerojatno će uključiti i prethodnu analizu mikrobiote crijeva pacijenta s ciljem personaliziranog pristupa u liječenju, a moguće i ciljane primjene antibiotika (21,39).

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Silviji Čuković-Čavki što mi je omogućila izradu ovog diplomskog rada. Veliko hvala na ukazanom povjerenju, strpljenju, trudu i posvećenom vremenu!

Hvala cijeloj mojoj obitelji, osobito roditeljima koji su me bezuvjetno podržavali i ohrabivali tijekom mojih životnih i obrazovnih nastojanja.

## 6. Literatura

1. Vucelić B, Čuković-čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus*. 2006;15(1):53–62.
2. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053–60.
3. Matijašić M, Meštrović T, Perić M, Paljetak H, Panek M, Bender DV, et al. Modulating composition and metabolic activity of the gut microbiota in IBD patients. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):1–22.
4. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* [Internet]. 2016;8(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
5. Shanahan F, Quigley EMM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD - Challenges and controversies. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(6):1554–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.050>
6. Zaeem Cader M, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: Mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*. 2013;62(11):1653–64.
7. Ledder O, Turner D. Antibiotics in IBD: Still a Role in the Biological Era? *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1676–88.
8. Thorkildsen LT, Nwosu FC, Avershina E, Ricanek P, Perminow G, Brackmann S, et al. Dominant Fecal Microbiota in Newly Diagnosed Untreated Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:1–13.
9. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2017;8(942):1–13.
10. Ledder O. Antibiotics in inflammatory bowel diseases: do we know what we're doing? *Transl Pediatr*. 2019;8(1):42–55.
11. Anderson J, Booth S, Bourke J, Bowman D, Bunce NH, Burroughs AK, et al. Gastrointestinal disease. In: Kumar P, Clark M, editors. *Kumar and Clark's Clinical Medicine*. Oxford: Saunders; 2012. p. 229-302



12. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [Internet]. 2004;126(6):1504–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15168363>
13. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15(2):166–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093134>
14. Aralica G, Babić D, Batelja Vuletić L, Brčić L, Bulimbašić S, Ćorić M, et al. Bolesti probavnog sustava. In: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, editors. *Patologija 4*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 419-464.
15. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* [Internet]. 2004;126(6):1518–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15168364>
16. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* [Internet]. 1999;116(6):1464–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348832>
17. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Assche G Van, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management on behalf of ECCO. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2017;3–25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/11/1/3/2456546>
18. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2017;11(6):649–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28158501>

19. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* [Internet]. 1987;92(1):181–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3781186>
20. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* [Internet]. 2004;53(12):1813–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542520>
21. Zundler S, Neurath MF. How will new and future therapies change our treatment of IBD? *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2016;12(3):233–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2016.1112271>
22. Baumgart DC. The Diagnosis and Treatment of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2009;106(8):123–33.
23. Travis S. Advances in therapeutic approaches to ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2005;7(6):475–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16313878>
24. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Reports*. 2011;63(3):629–42.
25. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008;28(6):674–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18532990>
26. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator–activated receptor- $\gamma$ . *J Exp Med* [Internet]. 2005;201(8):1205–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824083>
27. Franchimont D, Kino T, Galon J, Meduri GU, Chrousos G. Glucocorticoids and Inflammation Revisited: The State of the Art. *Neuroimmunomodulation* [Internet]. 2002;10(5):247–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759562>

28. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2015;8(2):66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25729432>
29. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* [Internet]. 2002;184(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135718>
30. Larson DW, Pemberton JH. Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology* [Internet]. 2004;126(6):1611–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15168371>
31. Itzkowitz SH, Present DH, Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2005;11(3):314–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735438>
32. Avershina E, Rudi K. Confusion about the species richness of human gut microbiota. *Benef Microbes* [Internet]. 2015;6(5):657–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26036144>
33. Suhr MJ, Hallen-Adams HE. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials--a mycologists perspective. *Mycologia* [Internet]. 2015;107(6):1057–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354806>
34. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* [Internet]. 2018;57(1):1–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28393285>
35. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(9):962. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867793>

36. Missaghi B, Barkema HW, Madsen KL, Ghosh S. Perturbation of the human microbiome as a contributor to inflammatory bowel disease. *Pathog* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2014;3(3):510–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25438009>
37. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* [Internet]. 2014;63(8):1275–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021287>
38. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* [Internet]. 2007;1(5):403–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043660>
39. Fedorak RN, Ismond KP. Practical Considerations and the Intestinal Microbiome in Disease: Antibiotics for IBD Therapy. *Dig Dis* [Internet]. 2016;34(1–2):112–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982586>
40. Akporiaye ET, Aminoff MJ, Basbaum AI, Benowitz NL, Berkowitz BA, Biaggioni I, et al. Kemoterapijski lijekovi. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, editors. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 773–987.
41. Mohr KI. History of Antibiotics Research. In: *Current topics in microbiology and immunology* [Internet]. 2016. p. 237–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738915>
42. Abram M, Batinić D, Beader N, Bedenić B, Bošnjak Z, Budimir A, et al. Antibakterijski lijekovi. In: Kalenić S, editors. *Zagreb: Medicinska naklada*; 2013. p. 97–117.
43. Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(2):187–95.

44. Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century. ACS Chem Biol [Internet]. 2013;8(1):105–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23110460>
45. Walker RC. The Fluoroquinolones. Mayo Clin Proc. 2009;74(10):1030–7.
46. Kerman DH, Deshpande AR. Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Disease: The Role of Antibiotics in Disease Management. Postgrad Med [Internet]. 2014;126(4):7–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25141239>
47. Sandborn WJ, McLeod RS, Jewell DP. Pharmacotherapy for induction and maintenance of remission in pouchitis. In: Sandborn WJ, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1998. p. CD001176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796613>
48. Shen B, Achkar J-P, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, et al. A Randomized Clinical Trial of Ciprofloxacin and Metronidazole to Treat Acute Pouchitis. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2001;7(4):301–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720319>
49. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut [Internet]. 2006;55 Suppl 1(Suppl 1):i36-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481630>
50. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2012;12(4):281–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321770>
51. Maharshak N, Barzilay I, Zinger H, Hod K, Dotan I. Clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018;97(5):e9772. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29384868>

## 7. Životopis

Rođena sam 15.09.1994. godine u Zagrebu. Završila sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec u Čakovcu. Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Na trećoj godini fakulteta položila sam Tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskog vanjskog defibrilatora. U prosincu 2018. prikazala sam rad pod naslovom *Reasons for urgent hospitalization among patients with inflammatory bowel disease – IBD or non IBD?*, te rad *The prevalence and outcome of Clostridium difficile infection in hospitalized IBD patients* na prvoj Europskoj konferenciji mladih gastroenterologa u Zagrebu. Aktivno govorim engleski jezik te posjedujem osnovno znanje njemačkog jezika.