

# Citomegalovirusna infekcija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

---

**Dohoczky, David**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:105:976966>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-17**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**David Dohoczky**

**Citomegalovirusna infekcija  
u bolesnika s upalnim bolestima crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Silvije Čuković-Čavke i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

**Popis skraćenica:**

IBD – upalna bolest crijeva (engl. Inflammatory Bowel Disease)

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

UC – ulcerozni kolitis (engl. Ulcerative colitis)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EGDS – ezofagogastroduodenoskopija

ELISA – (engl. enzyme-linked immunosorbent assay)

IL - interleukin

CMV – Citomegalovirus

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. acquired immunodeficiency syndrome)

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (engl. Primary Sclerosing Cholangitis)

PCR – polimerazna lančana reakcija (engl. Polymerase chain reaction)

qPCR – kvantitativni PCR (engl. quantitative PCR)

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. Tumor necrosis factor alpha)

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)

MR – magnetska rezonanca

tPCR – tkivni PCR (engl. tissue PCR)

bPCR – krvni PCR (engl. blood PCR)

IHC – imunohistokemija (engl. Immunohistochemistry)

## Sadržaj

Sažetak .....	5
Summary .....	6
Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease .....	6
1. Uvod .....	7
2. Upalna bolest crijeva .....	7
2.1. Patogeneza .....	8
2.2. Klinička slika upalnih bolesti crijeva .....	9
2.2.1. Intestinalne manifestacije .....	10
2.2.2. Ekstraintestinalne manifestacije .....	11
2.3. Dijagnostika .....	12
2.4. Liječenje .....	19
3. Citomegalovirus .....	25
4. Citomegalovirusna infekcija i upalne bolesti crijeva .....	27
4.1. Epidemiologija CMV-a u IBD bolesnika .....	27
4.2. CMV infekcija i relaps upalne bolesti crijeva .....	29
4.3. Utjecaj infekcije na tijek i prognozu upalne bolesti crijeva .....	30
4.4. Imunosupresivna terapija kao rizični čimbenik .....	32
4.5. Dijagnostika i diferencijacija između CMV kolitisa i CMV infekcije u bolesnika s ulceroznim kolitisom .....	33
4.6. Antivirusna terapija .....	35
4.7. Pristup bolesnicima sa sumnjom na CMV intestinalnu bolest .....	36
4.8. Zaključak .....	39
Zahvale .....	40
Literatura: .....	41
Životopis .....	49

## Sažetak

### Citomegalovirusna infekcija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

David Dohoczky

Crohnova bolesti i ulcerozni kolitis su kronične upalne bolesti koje primarno zahvaćaju probavnu cijev te su karakterizirane izmjenama razdoblja remisije i relapsa. Globalno, njihova prevalencija raste, a zahtijevaju doživotno i kompleksno liječenje praćeno brojnim nuspojavama i komplikacijama. Bolesnici s upalnim bolestima crijeva skloni su razvoju teških infekcija zbog imunosupresivne terapije i zbog oštećenja sluznice crijeva uslijed kronične upale. Citomegalovirus pripadnik je porodice Herpesvirusa koji u osoba sa suprimiranim imunitetom, kao što su bolesnici s upalnim bolestima crijeva, može izazvati tešku i ponekad fatalnu bolest. U bolesnika s upalnim bolestima crijeva, pogotovo s ulceroznim kolitisom, citomegalovirus je povezan sa značajnim moribiditetom. U ovom radu opisana je uloga citomegalovirusa u egzacerbaciji bolesti, odgovoru na terapiju i potrebi za kirurškim liječenjem. Posebna pozornost posvećena je CMV kolitisu koji diferencijalno-dijagnostički može imitirati teški relaps ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti, a povezan je s lošijim ishodom. Bolesnici s CMV kolitisom i akutnim relaspom bolesti pokazuju čestu rezistenciju na terapiju glukokortikoidima. Ovakva refrakternost na terapiju čini se da je povezana s titrom odnosno količinom virusa u tkivu kolona koji je povezan s povećanim rizikom kolektomije. Predmet interesa na ovom području je i terapija upalnih bolesti crijeva za koju je dokazano, osobito u slučaju glukokortikoida i imunomodulatora, da može potencirati reaktivaciju citomegalovirusa. Iako je na ovom području provedeno mnogo istraživanja, još uvijek nije postignut konsenzus po pitanju uloge citomegalovirusa u upalnoj bolesti crijeva. Otvoreno je pitanje da li CMV uzrokuje pogoršanje tijeka bolesti ili je samo „nevini promatrač“ ili „nusprodukt“ teškog oblika osnovne bolesti. U ovom radu prikazan je suvremeni pristup u dijagnostici, liječenju i definiranju klinički relevantne CMV infekcije, poglavito CMV kolitisa, a sve sa svrhom da bi se, korištenjem adekvatnih dijagnostičkih metoda, brže postavila ispravna dijagnoza i pravovremeno uključila antivirusna terapija.

**Ključne riječi:** Upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, Citomegalovirus, CMV infekcija, CMV kolitis

## Summary

### Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease

David Dohoczky

Chron's disease (CD) and Ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory diseases (IBDs) that primarily affect the gastrointestinal tract and are characterized by alternating periods of remission and relapse. Their prevalence is increasing globally and they require life-long and complex treatment followed by many side effects and complications. Patients with inflammatory bowel disease are prone to developing severe infections due to immunosuppressive therapy and mucosal damage caused by chronic inflammation. Cytomegalovirus is a member of the Herpesvirus family that can cause severe and sometimes fatal disease in patients with impaired immunity as seen in IBD patients. Cytomegalovirus is associated with notable morbidity in patients with IBD, especially those with UC. The role of cytomegalovirus is being considered in exacerbations of IBD, response to therapy and the need for surgical treatment. Attention is especially placed on CMV colitis which can mimic a severe flare of UC or CD and is associated with poor outcomes. Patients with CMV colitis and acute exacerbation of IBD are often steroid-resistant. Steroid-resistance seems to be related to colonic tissue CMV viral load which is associated with an increased risk of colectomy. Special interest is also being paid to IBD therapy which was shown to induce viral reactivation, most notably in patients treated with glucocorticoids and immunosuppressive drugs. There are still many unanswered questions in this field, and consensus has not been reached yet whether CMV actually causes a more severe IBD flare or is it just an "innocent bystander" or "byproduct" of underlying primary disease. The aim of this study is to present current approaches to diagnostics, treatment and the definition of clinically relevant CMV infection, most notably CMV colitis, all in the purpose of reaching the correct diagnosis and to ensure timely antiviral treatment.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, Cytomegalovirus, CMV infection, CMV colitis

## 1. Uvod

Upalne bolesti crijeva (IBD) predstavljaju tradicionalno dva klinički i patološki različita entiteta, Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Treći fenotip, zvan intermedijarni kolitis, ima kliničko-patološke karakteristike jednog i drugog entiteta ili predstavlja privremenu dijagnozu dok se definitivno ne ustanovi radi li se o Crohnoj bolesti ili ulceroznom kolitisu (1). Upalne bolesti crijeva zahtijevaju dugotrajno i skupo liječenje praćeno mogućim nuspojavama lijekova i značajnim utjecajem na kvalitetu života bolesnika. Naime, s jedne strane, sama priroda bolesti koja je u svojoj osnovi poremećaj imunskog sustava, a s druge strane utjecaj lijekova koji potiskuju imunski odgovor, odgovorni su za povišeni rizik razvoja brojnih infekcija u ovih bolesnika. Među njima svakako važno mjesto zauzima infekcija citomegalovirusom. Stoga je cilj ovog rada prikazati značaj infekcije citomegalovirusom u IBD bolesnika, opisati dosadašnja saznanja i naznačiti pitanja na ovu temu, koja su, unatoč učinjenim istraživanjima, još uvijek otvorena.

## 2. Upalna bolest crijeva

Upalne bolesti crijeva su kronične, upalne i još uvijek neizlječive bolesti obilježene fazama remisije i relapsa. Dobna skupina u kojoj se bilježi najviša incidencija je ona između 15 i 40 godina, a drugi vršak incidencije nalazimo u skupini od 50 do 80 godina (2). Unazad 30 godina bilježi se porast incidencije i prevalencije upalnih bolesti crijeva. Procjenjuje se da 0.3% europske populacije boluje od upalnih bolesti crijeva (IBD), što je otprilike 2.5-3 milijuna ljudi (2). Trend porasta je najizraženiji u tranzicijskim zemljama istočne Europe, novo-industrijaliziranim zemljama Afrike, Južne Amerike, Jugoistočne Azije te ostalim zemljama u kojima zapadnjački stil života postaje sve prisutniji. Zemlje zapadnog svijeta bilježe stabilizaciju ili blagi pad incidencije unazad 20 godina, a napredak u liječenju dovodi do porasta prevalencije. Incidencija Crohnove bolesti u Europi se kreće između 0,4 do 15,4 na 100.000 osoba-godina, a ulceroznog kolitisa između 1,0 do 57,9 na 100.000 osoba-godina. Prevalencija Crohnove bolesti je najveća u Njemačkoj - 322 na 100.000 stanovnika, a najmanja u Rumunjskoj – 1,5 na 100.000 stanovnika. Ulcerozni kolitis najviše je prevalencije u Norveškoj – 505 na 100.000 stanovnika, a najmanje u Rumunjskoj - 2.4 na 100.000 stanovnika (3). Noviji podaci o incidenciji za Republiku Hrvatsku postoje za Vukovarsko-srijemsku županiju (UC i CD: 3.5 i 0,95 na 100.000 stanovnika) i grad Zadar (UC i CD: 8,2 i 8,4 na 100.000 stanovnika) te za Primorsko-goransku županiju (UC i CD: 4,3 i 7,0 na 100.000 stanovnika) (4, 5, 6). Prevalencija UC u Vukovarsko-srijemskoj županiji u 2010. godine iznosila je 48.5 na 100.000 stanovnika, a CD 14 na 100.000 stanovnika. U Zadru je za 2010. prevalencija UC iznosila 133,9 na 100.000 stanovnika, a za CD 111 na 100.000 stanovnika. Primorsko-goranska



županija u u 2004. bilježi prevalenciju UC 53,9 na 100.000 st, a CD 46,4 na 100.000 stanovnika (6).

## 2.1. Patogeneza

Uzrok nastanka ovih kroničnih bolesti jest multifaktorijalan, prepoznati su neki genski i okolišni čimbenici za koje se smatra da su moguće povezani s patogeneom upalnih bolesti crijeva. Crohnova bolest i ulcerozni kolitis dijele sličnu patofiziologiju. Dosadašnja saznanja ukazuju da je jedan od glavnih problema u abnormalnoj funkciji M-stanica Peyerovih ploča koje oblažu lumen crijeva kao i prekomjerna produkcija određenih citokina.

Defekt mukozne barijere smatra se jednim od središnjih zbivanja u IBD patogenezi (7). Konsenzus još nije postignut vezano uz pitanje je li defekt mukozne barijere posljedica kronične upale ili uzrok koji dovodi do same upale (8). Defekt dovodi do povećane permeabilnosti crijevne stijenke s posljedično povećanom izloženosti luminalnim antigenima. Abnormalan imunološki odgovor na te antigene također je prisutan u IBD-u. Promjene mukozne barijere u IBD bolesnika uključuju promjenu sastava mukoznog sloja, adhezijskih molekula te regulacije paracelularne permeabilnosti(7). „*Tight Junction*“ proteini utječu na paracelularnu permeabilnost, a IBD bolesnici pokazuju određene promjene u njihovoj ekspresiji i distribuciji (9)(10)(11). Istraživanja ukazuju da čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF-alfa), kao jedan od glavnih medijatora upale u IBD-u, sudjeluje u kontroli transkripcije „*tight junction*“ proteina, dok njegovi antagonisti (anti-TNF-alfa) mogu utjecati na crijevnu permeabilnost (12)(13). Smanjen broj vrčastih stanice, čija je zadaća proizvodnja sluzi, kao i stanjenje mukoznog sloja zabilježeni su u bolesnika s UC (14). Sastav sluzi je kvalitativno i kvantitativno promijenjen (15)(16).

Otkrićem NOD2 gena 2001. godine započelo je istraživanje genetske podloge nastanka IBD-a (17). Varijacije u NOD2/CARD15 genu uključenom u homeostazu intestinalne barijere povezane su s predispozicijom za nastanak upalnih bolesti crijeva (18)(19). Gen NOD2/CARD15 sudjeluje u prepoznavanju bakterijskih patogena te modulira prirodni i stečeni imunološki odgovor (20). Pokazano je da NOD2/CARD15 genotip utječe i na sam sastav crijevnog mikrobioma u čovjeka (21). Crijevni mikrobiom je također sam po sebi promijenjen u IBD-u u smislu smanjene bioraznolikosti, ali to može i biti posljedica kronične upale sluznice.

Genetska predispozicija za nastanak IBD-a također je potkrijepljena činjenicom da čak do 15% osoba s IBD-om (UC i CB) imaju srodnika u prvom koljenu koji također ima IBD. Cjeloživotni rizik oboljenja od CD u osoba sa srodnikom u prvom koljenu procijenjen je na 5%, a za UC na 2%. U djece i blizanaca iznosi oko 8% i za CD i za UC (22). Blizanci monozigoti i dizigoti pokazuju simultanu pojavnost CD od 50%, odnosno 10% što ukazuje na značajnu, ali

ne i potpunu genetsku predispoziciju. Slabije izražena, ali ipak postojana genetska predispozicija postoji i kod UC te iznosi 16% za monozigotne i 4% za dizigotne blizance (22).

Prepoznato je više okolišnih čimbenika povezanih s rizikom nastanka IBD-a. Rizični čimbenik koji je prepoznat već 1982. godine i za kojeg postoji jedna od najsnažnijih povezanosti jest pušenje (23). Pušenje utječe na IBD na dva različita načina: smatra se protektivnim čimbenikom za nastanak UC-a te je kod pušača s UC-om zapažen manji broj relapsa bolesti i manja učestalost komplikacija, za razliku od CD-a gdje je pušenje povezano s dvostrukim povećanjem rizika oboljenja, većom potrebom za imunosupresivnom terapijom u pušača s CD te većom učestalosti potrebe kirušskog liječenja (22).

Veliki broj ostalih okolišnih čimbenika razmatra se kao mogućim rizičnim faktorima, a oni uključuju prehranu, upotrebu nesteroidnih antireumatika, nedostatak vitamina D, kroničnu izloženost stresu, upotrebu oralnih kontraceptiva te zagađenost okoliša (17). Svaki od tih čimbenika razmatra se kao potencijalnim okidačem nastanka IBD-a ili kao čimbenikom koji može utjecati na sam tijek bolesti.

Okolišni čimbenik kojem se danas sve više pridaje pažnje jest crijevni mikrobiom. Crijevni mikrobiom svakog pojedinca sastoji se od otprilike 160 različitih bakterijskih vrsta te je uspostavljen već u prvim tjednima života i ostaje stabilan tijekom cijelog života (17). Istraživanja koja su uspoređivala crijevnu floru IBD bolesnika i zdravih osoba pronašla su značajno smanjenu bioraznolikost fekalne flore u bolesnika s IBD-om u odnosu na zdrave kontrole, kao i smanjenu stabilnost tijekom vremena. Ovakve nepoželjne promjene u crijevnom mikrobiomu nazivaju se disbioza (24). Disbioza utječe na imunološki odgovor domaćina i integritet crijevne barijere što ima brojne posljedice u pogledu promjene diferencijacije regulatornih T-stanica, degradacije sluzi, povećane bakterijske invazije sluznice, indukcije upale sluznice i promjene permeabilnosti sluznice. Jedan od mogućih rizičnih faktora za nastanak disbioze je upotreba antibiotika, pogotovo u mlađoj životnoj dobi. Nedavna meta-analiza povezuje upotrebu antibiotika s povećanim rizikom novodijagnosticirane CD (zbirni omjer šansi 1.74, a kod djece 2.75), ali ne i UC (zbirni omjer šansi 1.08, 95% interval pouzdanosti 0.91-1.27) (25).

## **2.2. Klinička slika upalnih bolesti crijeva**

Klinička slika UC i CD djelomično se preklapaju, međutim pojedini specifičniji simptomi i prezentacija bolesti omogućuju nam diferencijalno-dijagnostički razlikovati ta dva entiteta (tablica 1). Najčešći IBD simptomi jesu bolovi u trbuhu i kronični proljevi, a obje bolesti karakterizirane su razdobljima remisije i relapsa.

Tablica 1. Razlike u kliničkoj slici i lokalizaciji između ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti – modificirano prema (26)

Klinička slika	Ulcerozni kolits	Crohnova bolest
Krvavi proljev	++	+/-
Sluz u stolici	++	+/-
Urgencija	++	++
Tenezmi	++	+/-
Abdominalna bol	++ (pretežno lijevi donji kvadrant)	++ (može biti difuzna ili često donji desni kvadrant)
Gubitak na težini	++	++
Povišena temperatura (važno je isključiti infekciju)	++	++
Umor i iscrpljenost	++	++
Vancrijevne manifestacije	++	++ (naročito kod Crohnovog kolitisa)
Depresija	++	++
<b>Lokalizacija zahvaćenosti</b>		
Tanko crijevo zahvaćeno	- (nikad)	+/- (može postojati)
Dijelovi probavnog sustava proksimalno od Treitzovog ligamenta	- (nikad)	+/- (može postojati)
Postojanje fistula (enteralne, perianalne, entero-vaginalne, entero-vezikalne, enterokutane)	- (nikad)	+/- (može postojati)
Zahvaćenost kolona	++ (uvijek)	+/- (može postojati)

### 2.2.1. Intestinalne manifestacije

Crohnovu bolest karakterizira moguća zahvaćenost bilo kojeg dijela probavne cijevi od usne šupljine do anusa, dok je UC bolest ograničena na kolon. Upala u CD je praćena stvaranjem epitelioidnih granulomata te je transmuralna (zahvaća sve slojeve crijevne stijenke), a u UC upala je ograničena na sluznicu (27). Patološke promjene prisutne u CD također uključuju kriptalne apscese i aftozne promjene.

Sluznica u bolesnika s UC je u početku bolesti hiperemična i edematozna, zatim granulirana i ulcerirana, a kroničnom izmjenom ciklusa upale i regeneracije nastaju

pseudopolipi za koje se trenutno smatra da nemaju maligni potencijal, međutim ponekad ih je teško razlikovati od neoplastičnih polipa.

Segment probavnog trakta koji je najčešće zahvaćen u CD jest tanko crijevo i to područje terminalnog ileuma. Kod 40-50% bolesnika CD se prezentira kao ileokolitis, u 30-40% slučajeva zahvaćeno je samo tanko crijevo, a u 15-25% samo kolon (28). Perianalne lezije nalazimo u 25-35% slučajeva što se klinički očituje pojavom perianalnih fistula i fisura.

Distribucija zahvaćenosti kolona u UC je, prema različitim istraživanjima, raznolika - rektosigmoidni kolon je zahvaćen u 40-50% slučajeva (proktitis), lijevostrani kolitis je prisutan u 30-40%, a u slučaju progresije upale do transverznog kolona (20% slučajeva) govorimo o ekstenzivnom kolitisu (28).

Upalne lezije u CD isprekidano zahvaćaju segmente crijeva ( tzv. preskakujuće ili *skip* lezije) sa zdravom sluznicom između područja inflamirane sluznice, dok UC karakterizira kontinuirano inflamirana sluznica u smjeru oralno od analnog kanala (27).

Stvaranje fistula tipično je za CD, a one mogu nastati između crijevnih vijuga (enteroenteralne), crijeva i mokraćnog mjehura (enterovezikalne), rektuma i vagine (rektovaginalne), crijeva i kože (enterokutane) te naposljetku perianalne kao najčešće. Kronična upala dovodi do fibroze koja može rezultirati stvaranjem striktura lumena crijeva što se može komplicirati razvojem opstrukcije. Jedna od najozbiljnijih komplikacija je toksični megakolon koji se javlja u UC, a vrlo rijetko u CD. Malapsorpcija, kojoj također pogoduje kronično upaljena sluznica, dovodi do poremećaja metabolizma vitamina topljivih u mastima (pogotovo vitamina D i rezultirajuće osteopenije) i anemije (smanjena apsorpcija folata, vitamina B12 ukoliko je zahvaćen terminalni ileum, željeza itd.) (29). Cjeloživotni rizik oboljenja od karcinoma u populaciji bolesnika s IBD veći je nego u općoj populaciji (30).

### 2.2.2. Ekstraintestinalne manifestacije

Ponekad su ekstraintestinalne manifestacije jedine prisutne u IBD bolesnika, bez jasne crijevne aktivnosti. Vancrijevne manifestacije su jednake u UC i CD, a možemo ih podijeliti u ovisne i neovisne o upalnoj aktivnosti osnovne bolesti (31).

Nodozni eritem, afte, pioderma gangrenosum, periferni artritis i episkleritis pojavljuju se usporedno s povećanom upalnom aktivnosti osnovne bolesti, dok se HLAB27 seronegativne spondiloartropatije kao što su ankilozni spondilitis te upale srednje očne ovojnice pojavljuju neovisno o upalnoj aktivnosti (32). Važne ekstraintestinalne manifestacije su i bolesti hepatobilijarnog sustava kao što su primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) i autoimuni hepatitis.

### 2.3. Dijagnostika

Ne postoji jedinstvena pretraga koja nam može dati potvrdu dijagnoze IBD, niti razlučiti između CD i UC. Niz je stanja koja mogu sličiti upalnim bolestima crijeva (tablica 2), a osobiti izazov predstavlja ileocekalna lokalizacija gdje sliku Crohnove bolesti može imitirati karcinom cekuma, apsces crvuljka, infekcija (tuberkuloza, Yersinia, aktinomikoza), mezenterični adenitis, upalna bolest zdelice i limfom (33).

Tablica 2: Uzroci i stanja koja mogu oponašati ulcerozni ili Crohnov kolitis – modificirano prema (33)

<b>Infektivni</b>	
<b>Bakterijski</b>	
Salmonela	Gonokokni proktitis
Shigela	Pseudomembranski kolitis
Campylobacter jejuni	Klamidijski proktitis
E. coli O157 1	
<b>Virusni</b>	
Herpes simplex proktitis	Citomegalovirus
<b>Protozojski</b>	
Amebijaza	
<b>Ne-infektivno</b>	
Ishemijski kolitis	Proktitis uzrokovan zračenjem
Kolageni kolitis	Bechetova bolest
Upala uzrokovana primjenom nesteroidnih antireumatika	Karcinom debelog crijeva
Divertikulitis	

Postavljanje dijagnoze IBD temelji se na kombinaciji kliničkih, laboratorijskih, radioloških, endoskopskih, kirurških i histoloških obilježja. Svrha laboratorijskih pretraga jest procjena težine i aktivnosti bolesti, a dijagnostička vrijednost im je sekundarna. U aktivnoj bolesti pronaći ćemo povišene upalne parametre kao što su C-reaktivni protein, ubrzana sedimentacija, fibrinogen kao i leukocitoza i trombocitoza (27,34). Anemija može biti posljedica različitih patofizioloških mehanizama, kao npr. anemija kronične bolesti zbog protražiranog

upalnog stanja u IBD-u, megaloplastična anemija zbog smanjene apsorpcije vitamina B12 i folata u terminalnom ileumu te sideropenična anemija zbog okultnog krvarenja (35). U aktivnoj upali u stolici se također može analizirati kalprotektin i laktoferin (36). Povišene transaminaze možemo naći u slučaju zahvaćenosti jetrenog parenhima zbog PSC-a, masne promjene jetre usred malnutricije uzrokovane disfunkcijom mukozne barijere crijeva, ali i nuspojave imunomodulatora (azatioprin i merkaptopurin) i infliksimaba (37).

Endoskopske i radiološke pretrage služe nam kao zlatni standard u postavljanju dijagnoze, a korisne su i za točnu procjenu lokalizacije svih lezija i proširenosti bolesti. Svakom bolesniku kod kojega sumnjamo na IBD potrebno je u evaluaciji učiniti ileokolonoskopiju, a kod sumnje na CD i EGDS. Ako je upitna ekstenzija inflamacije u tankom crijevu koristi nam enteroskopija odnosno endoskopija kapsulom (35). Sigmoidoskopija se ponekad primjenjuje u postupku postavljanja dijagnoze ukoliko težina aktivnosti bolesti ne dozvoljava ileokolonoskopiju, međutim ona bi se trebala kasnije provesti kako bi se mogla utvrditi kompletna proširenost bolesti. Endoskopski pregled se nadopunjuje uzimanjem uzoraka tkiva biopsijom. Sluznicu bi trebalo biopsirati u terminalnom ileumu, desnom kolonu, transverzalnom kolonu, lijevom kolonu i rektumu s ciljem definiranja proširenosti bolesti i potvrde dijagnoze (35). Biopsiraju se i sve sumnjive sluzničke lezije kako bi se isključila maligna alteracija. Patohistološka analiza sluznice vrlo je osjetljiva pretraga koja nas može usmjeriti prema IBD dijagnozi, a u slučaju operativnog materijala pomoći u diferenciranju između UC i CD (transmuralnost upale i lezije fokalnog karaktera u CD za razliku od UC). Biopsija može doprinijeti postavljanju definitivne dijagnozu CD ukoliko se u bioptatu nađu nekazeozni granulomi, međutim šanse pronalaska granuloma u pojedinom bioptatu su relativno niske (38). Glavne patološke razlike u nalazu između CD i UC opisane su u prijašnjem odjeljku i predstavljaju pomoć u razlikovanju te dvije bolesti.

Radiološke pretrage koriste se u slučaju kada su zbog težine bolesti endoskopske pretrage kontraindicirane ili pak za dijagnostiku komplikacija. Nativnom snimkom abdomena možemo brzo potvrditi ili isključiti najteže komplikacije kao što su toksični megakolon, ileus i perforacija (27). Kontrastne pretrage koje su gotovo postale opsoletne, a ranije su se koristile su pasaža tankog crijeva, irigografij i enterokliza. Važnost irigografije očituje se u tome što nam omogućuje pregled cijelog debelog crijeva, ukoliko neke dijelove nije bilo moguće vizualizirati endoskopski zbog prisutnosti striktura (27). Enterokliza je iznimno korisna u dijagnostici endoskopski teže dostupnog tankog crijeva gdje detaljno prikazuje promjene sluznice tipične za CD (sluznica kao kaldrma, zadebljanje i gubitak nabora crijeva, fistule i stenoze) (39).

Kompjutorizirana (CT) i magnetna (MR) enterografija koriste se za procjenu stupnja i ekstenzije aktivnosti bolesti u čitavoj stijenci crijeva i za isključenje mogućih komplikacija kao što su perforacija, fistuliranje i apscediranje. Magnetna rezonanca je osobito korisna u

detekciju komplikacija u perianalnom području i zdjelici (35). CT kolografija i MR kolografija smatraju se pretragama korisnima u dijagnostici IBD, pogotovo UC (40,41).

Mikrobiološka analiza stolice služi nam kako bi diferencijalno-dijagnostički isključili moguću infektivnu etiologiju. Stolica se analizira na prisutnost *Cl. Difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* serotip 0157:H7, *Yersinia*, viruse i parazite (27,42).

Serološkim testovima se testira prisutnost protutijela na *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA – anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies) i perinuklearnih antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (pANCA). Pojedina istraživanja pokazuju da kombinacija ASCA i pANCA protutijela ima visoku specifičnost za dijagnozu IBD, međutim postotak pozitivnih variva značajno što rezultira relativno niskom osjetljivošću (40-50%) (43–46).

Kako bi bilo moguće lakše donositi odluke o terapijskom postupku, točnije uspoređivati rezultate liječenja i bolje predvidjeti klinički tijek bolesti, osmišljeni su različiti načini klasifikacije IBD s obzirom na proširenost bolesti i stupanj aktivnosti. Postoji više načina klasifikacije IBD; prema kliničkim znakovima, endoskopskim karakteristikama, biokemijskim parametrima i različitim kombinacijama istih. Određene klasifikacije su vrlo detaljne te su rezervirane uglavnom za klinička istraživanja. Slijedi opis najčešće korištenih indeksa i klasifikacija.

Za procjenu kliničke aktivnosti CD najčešće se koristi Montrealska klasifikacija (revizija Bečke klasifikacije) (tablica 3) iz 2005. godine čiju upotrebu preporuča i Europsko društvo za Crohnovu bolest i kolitis – ECCO (47). Prema ECCO smjernicama, prednosti ove klasifikacije su bolje predviđanje tijeka bolesti prema inicijalno prisutnim kliničkim karakteristikama što olakšava odabir prvotne terapijske strategije (ECCO izjava 4B - EI2b RG C).

Klasifikacija koja koristi subjektivne kliničke i objektivne biokemijske parametre za procjenu upalne aktivnosti je Crohn's Disease Activity Indeks – CDAI (tablica 4 i 5). Nedostaci ove klasifikacije su relativna kompleksnost koja otežava korištenje u dnevnoj praksi, loša optimizacija za ocjenu aktivnosti u slučaju postojanja fistula ili stenoza, perianalne bolesti i učinjenog kirurškog liječenja (47).

Montrealskom klasifikacijom ocjenjuje se proširenost UC prema izgledu sluznice tijekom kolonoskopije kao i aktivnost bolesti prema kliničkim i biokemijskim parametrima (tablica 6 i 7). Prilikom klasifikacije aktivnosti bolesti potrebno je obratiti pozornost na razliku blagog i umjerenog kolitisa jer ima utjecaja na tijek liječenja (47).

Tablica 3: Bečka i Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti: modificirano prema (47)

	Klasifikacija	
	Bečka	Montrealska
Dob kod postavljanja dijagnoze	A1 manje od 40 god.	A1 manje od 16 god.
	A2 više od 40 god.	A2 između 17 i 40 god.
Lokalizacija		A3 više od 40 god.
Lokalizacija	L1 ileum	L1 ileum
	L2 kolon	L2 kolon
	L3 ileum i kolon	L3 ileum i kolon
	L4 gornji GI trakt	L4 samo gornji GI trakt*
Predominantni fenotip	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući
	B2 strikturirajući	B2 strikturirajući
	B3 penetrirajući	B3 penetrirajući
		p perianalna bolest†

\*L4 je modificiran i može biti dodan lokalizaciji L1–L3 ako je uz nju postoji i bolest gornjeg probavnog sustava.

†"p" se dodaje fenotipu B1–B3 ako uz njega postoji i pridružena perianalna bolest.

Tablica 4: CDAI - stupnjevi aktivnosti bolesti – modificirano prema (47)

Blaga bolest	Umjereno aktivna bolest	Teška bolest
CDAI 150 – 220	CDAI 220 – 450	CDAI > 450
Ambulantna obrada, bolesnik uzima jelo i piće  <10% gubitka težine  Bez nalaza opstrukcije, povišene temperature, rezistencije u truhu ili napinjanja stijenke  CRP najčešće povišen	Intermitentno povraćanje  Gubitak težine >10%  Nedjelotvorno liječenje za blagu bolest  Nema znakova opstrukcije  CRP najčešće povišen	Kaheksija, BMI<18kg/ m <sup>2</sup> ili nalaz opstrukcije ili apscesa  Perzistiranje tegoba unatoč intenzivnom liječenju  Povišen CRP
Upozorenje: simptomi opstrukcije nisu uvijek vezani uz upalnu aktivnost i trebaju biti vrednovani kao dodatni parametar		



Tablica 5: CDAI - kliničke ili laboratorijske varijable – modificirano prema (47)

	<b>Faktor težine</b>
Broj tekućih ili mekanih stolica svaki dan tijekom 7 dana	x 2
Bol u trbuhu (graduirano po jačini od 0 do 3) svaki dan tijekom 7 dana	x 5
Opće osjećanje, subjektivna procjena od 0 (dobro stanje) do 4 (izrazito loše stanje) svaki dan tijekom 7 dana	x 7
Postojanje komplikacija <ul style="list-style-type: none"> <li>- artritis ili artralgiya</li> <li>- iritis ili uveitis</li> <li>- <i>Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Aphthous stomatitis</i></li> <li>- analna fisura, fistula ili perirektalni apsces</li> <li>- druge crijevne fistule</li> <li>- febrilitet (groznica) preko 100 stupnjeva Fr tijekom proteklih tjedan dana</li> </ul>	x 20
Uzimanje Lomitila ili opijata zbog proljeva	x 30
Nalaz palpabilne mase u trbuhu (0 ako je nema, 2 pri sumnji, 5 siguran nalaz)	x 10
Odstupanje vrijednosti hematokrita 47% za muškarce i 42% za žene	x 6
Postotak odstupanja od standardne težine	x 1

Tablica 6: Proširenost ulceroznog kolitisa (Montrealski konsenzus) – modificirano prema (47)

Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	UC zahvaća samo rektum (proksimalna granica bolesti niže je od rektosigmoidalnog prijelaza)
E2	Lijevostrani kolitis	UC u kolonu distalnije od lijenalne fleksure (analogno 'distalnom' kolitisu)
E3	Prošireni (ekstenzivni) kolitis	UC proširen i proksimalnije od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis

Tablica 7: Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti u UC – modificirano prema (47)

	S0	S1	S2	S3
	Remisija	Blagi	Umjereni	Teški
Broj stolice/dan	Bez simptoma bolesti	≤4	>4	≥6
Krv u stolicama		Može biti prisutna	Prisutna	Prisutna
Puls		Sve normalno	Nedostaju ili su minimalni znaci sistemne toksičnosti	>90/min ili
Temperatura				>37.5 °C ili
Hemoglobin				<10.5 g/dL ili
SE				>30 mm/h ili
ili CRP				>30 mg/L

Procjena endoskopske aktivnosti UC često se koristi u kliničkim istraživanjima i praksi jer dobro ilustrira klinički tijek i odgovor na terapiju, a najčešće se koriste Mayo endoskopski indeks aktivnosti te noviji „Ulcerative Colitis Index of Severity“ – UCEIS (tablica 8) i „Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity“ – UCCIS (48,49).

Tablica 8: UCEIS indeks – modificirano prema (49)

Opisi najčešćih lezija	Likert ljestvica (bodovi)	Definicije
<b>Vaskularni uzorak</b>	Normalan (0)	Normalni vaskularni uzorak s jasno definiranom arborizacijom kapilara
Nejednolike obliteracije (1)		Nejednolike obliteracije vaskularnog uzorka
Obliteracija (2)		Potpuna obliteracija vaskularnog uzorka
<b>Krvarenje</b>	Nema (0)	Bez tragova krvi
sluzničko (1)		Pojedinačna mjesta ili pruge koagulirane krvi na sluzničnoj površini
Blago sluzničko (2)		Tragovi tekuće krvi u sluznici
Sluzničko srednje do ozbiljno (3)		Direktna krv u lumenu vidljiva ispred endoskopa ili vidljivo krvarenje iz sluznice nakon ispiranja intraluminalne krvi ili vidljivo krvarenje iz hemoragično promijenjene sluznice
<b>Erozije i ulkusi</b>	Nema (0)	Normalna sluznica, bez erozija i ulkusa
Erozije (1)		Mali (5mm) defekti u sluznici bijele ili žute boje
Površinski ulkusi (2)		Veći (>5mm) defekti u sluznici smješteni na površini, koji su pokriveni fibrinskim naslagama
Ulkusi u dubljim slojevima (3)		Dublji defekti sluznice s blago povišenim rubom

## **2.4. Liječenje**

Najvažniji ciljevi liječenja IBD su indukcija i održavanje remisije bolesti te smanjenje komplikacija bolesti, što u konačnici smanjuje morbiditet i mortalitet IBD bolesnika te povećava kvalitetu života. Znatno udio bolesnika zahtijevat će doživotnu terapiju za održavanje remisije (50).

Popis temeljnih lijekova koji se koriste za liječenje upalnih bolesti crijeva, njihov glavni mehanizam djelovanja, indikacije i potencijalne nuspojave slijede u tablici 9. Suvremeni pristup liječenju fokus sve više pomiče prema biološkoj terapiji, a indikacije za njenu primjenu sve su šire. Europska organizacija za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO) periodično ažurira i izdaje smjernice za liječenje ovih bolesnika (50, 51).

Tablica 9: Lijekovi koji se koriste u liječenju upalne bolesti crijeva – modificirano prema (50)

Skupina	Mehanizam djelovanja	Napomene
Aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin, balsalazid)	<p>Moduliranje otpuštanja citokina iz sluznice.</p> <p>Mjesto djelovanja u debelom crijevu pomoću jednog od tri mehanizma:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pH-ovisan (Asacol, Salofalk)</li> <li>2. vremenski ovisan (Pentasa)</li> <li>3. bakterijska razgradnja bakterijskom florom kolona iz molekule nosača (sulfasalazin, balsalazid)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nema dokazane učinkovitosti u Crohnovoj bolesti</li> <li>2. Dostupno kao oralno ili lokalno sredstvo (klizma/supozitorij)</li> <li>3. Sulfasalazin izaziva nuspojave u 10–45%: glavobolja, mučnina, proljev, krvne diskrazije</li> <li>4. Mesalazini se bolje podnose; proljev, glavobolja u 2-5%</li> <li>5. Rijetko, oštećenje bubrega (provjeriti ureju, kreatinin i elektrolite svakih 6 mjeseci)</li> </ol>
Glukokortikoidi (prednizolon, hidrokortizon, budezonid)	<p>Protuupalno</p> <p>Budezonid je snažan glukokortikoid koji se učinkovito uklanja iz jetre, čime minimizira supresiju nadbubrežne žlijezde i nuspojave</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lokalno, oralno ili IV, prema stupnju aktivnosti bolesti</li> <li>2. Indikcije za primjenu budezonida su aktivni ileitis i ileokolitis</li> <li>3. Veliki oprez zbog mogućih nuspojava</li> <li>4. Nikad se ne koriste za terapiju održavanja remisije</li> <li>5. Uz glukokortikoide potrebno je dodati u terapiju kalcij + vitamin D</li> </ol>
Tiopurini (azatioprin, merkaptopurin)	<p>Imunomodulacija induciranjem apoptoze T-stanica</p> <p>Azatioprin se u jetri metabolizira do merkaptopurina, zatim tiopurinmetiltransferazom (TPMT) u tioguaninske nukleotide</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Učinkoviti nakon minimalno 12 tjedana od započete terapije</li> <li>2. Komplikacije dovode do prekida terapije u 20-30% bolesnika</li> <li>3. Sindrom nalik gripi s mialgijom, mučninom i povraćanjem</li> <li>4. Leukopenija u 3%, posebno kod naslijeđenog nedostatka TPMT-a</li> </ol>

		<p>5. Hepatotoksičnost; pankreatitis</p> <p>6. 60% onih koji ne podnose azatioprin tolerirat će merkaptopurin</p> <p>7. Povećanje rizika za razvoj limfoma (otprilike 2-3 puta) i ne-melanomski rak kože (savjetuje se doživotna zaštita od sunca)</p> <p>8. Razine metabolita mogu se mjeriti za prilagodbu doze lijeka</p>
Metotreksat	Protuupalno	<p>1. Netolerancija se javlja u 10-18% bolesnika</p> <p>2. Maksimalna učinkovitost parenteralnom primjenom jednom tjedno.</p> <p>3. Mučnina, stomatitis, proljev, hepatotoksičnost i pneumonitis.</p> <p>4. Komedikacija folnom kiselinom i antiemeticima.</p> <p>5. Potencijal teratogenosti zahtjeva učinkovitu kontracepciju za žene i muškarce u generativnoj dobi</p>
Ciklosporin	Inhibira aktivaciju T-stanica	<p>1. Terapija izbora za teški ulcerozni kolitis (tzv. terapija spašavanja kolona) koji ne reagira na intravensku primjenu glukokortikoida.</p> <p>2. Glavne potencijalne nuspojave javljaju se u prosječno 17% bolesnika: nefrotoksičnost, infekcije, neurotoksičnost</p> <p>3. Manje komplikacije se javljaju u prosječno 50% bolesnika: tremor, parestezije, abnormalni testovi jetrene funkcije, hirzutizam</p>

Anti-TNF molekule (infliksimab, adalimumab, golimumab)	Antiupalno djelovanje blokadom TNF-alfa i poticanje apoptoze upalnih stanica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Umjereno do teška Crohnova bolest (infliksimab, adalimumab)</li> <li>2. Umjereno-teški ulcerozni kolitis (infliksimab, adalimumab, golimumab) i akutni teški ulcerozni kolitis kao terapija spašavanja kolona (infliksimab)</li> <li>3. Akutne (anafilaktičke) i odgođene (serumska bolest) infuzijske reakcije</li> <li>4. Kontraindicirana primjena u prisutnosti infekcije; reaktivacija latentne tuberkuloze</li> <li>5. Povećani rizik od infekcija i moguće pojave maligniteta</li> </ol>
Antibiotici	Antibakterijski	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Korisni za perianalnu Crohnovu bolest i <i>pouchitis</i></li> <li>2. Potreban je oprez zbog nastanka periferne neuropatije uz dugoročnu primjenu metronidazola</li> </ol>

Prvu liniju terapije IBD najčešće zauzimaju aminosalicilati (27,51). Aminosalicilati (aktivna tvar mesalazin – 5-ASA) su slabo djelotvorni u indukciji remisije aktivnog UC (manje od 30% bolesnika ulazi u remisiju), ali nalaze svoje mjesto u održavanju remisije bolesti. Dio bolesnika s blagim aktivnim proktitisom u UC dobro će odgovoriti na 1g mesalazina u obliku supozitorija, a u slučaju blažeg lijevostranog ili ekstenzivnog UC, kombinacija klizme i peroralnog pripravka 5-ASA može biti djelotvorna (50). Relativno su sigurna skupina lijekova (pogotovo noviji preparati) stoga se potiče trajna primjena u UC bolesnika kako bi se dugoročnim održavanjem remisije smanjio rizik nastanka kolorektalnog karcinoma (50,51).

Upotreba aminosalicilata u CD pokazala se jedino djelotvornom u uskim indikacijama poput blagog kolitisa i manje vjerojatno u postoperativnoj profilaksi recidiva u bolesnika nakon resekcije tankog crijeva (27).

Sistemni glukokortikoidi predstavljaju osnovu za induciranje remisije aktivne bolesti (CD i UC), međutim nemaju svoje mjesto u održavanju remisije upravo zbog brojnih nuspojava (27,51). U suvremenom liječenju prednost se daje upotrebi nesistemnih glukokortikoida (kod

blage i umjereno teške bolesti) kao što je budezonid zbog manje nuspojava. No, s druge strane, manje su djelotvorni od sistemnih glukokortikoida (prednizon, prednizolon itd.), stoga se i dalje preporučuje primjena sistemnih glukokortikoida kod umjerene i teške bolesti (51).

Imunomodulatori se najviše primjenjuju u IBD bolesnika čija bolest je ovisna o glukokortikoidima te u bolesnika s ekstenzivnom bolesti tankog crijeva. Omogućuju održavanje remisije bolesti u bolesnika kod kojih se ne može prekinuti terapija glukokortikoidima bez reaktivacije bolesti („steroid sparing agents“) (27,51).

Metotreksat ima istu indikaciju kao i imunomodulatori te se koristi u bolesnika koji su refrakterni na terapiju tiopurinima te koji imaju teže nuspojave istih. Rutinski treba kontrolirati laboratorijske parametre zbog moguće pojave hepatotoksičnosti i pneumonitisa (27).

Ciklosporin se koristi u bolesnika s teškim UC koji su rezistentni na intravensku primjenu glukokortikoida, a nema dokazane učinkovitosti u liječenju CD (27).

Antibiotici čija je primjena najviše istraživana u CD su metronidazol i ciprofloksacin. Služe kao potpora u liječenju perianalne bolesti i fistula te u liječenju septičkih komplikacija (51).

Biološka terapija usmjereno djeluje na najvažnije komponente upalnog odgovora u IBD. Najstariji lijekovi među biološkim lijekovima su monoklonska protutijela usmjerena na TNF-alfa (infliksimab, adalimumab, golimumab). ECCO smjernice preporučaju primjenu TNF inhibitora u kombinaciji s imunomodulatorima (poglavito se odnosi na infliksimab, za adalimumab i golimumab se ne preporučuje) za indukciju remisije u bolesnika s umjerenom i teškom upalnom bolesti crijeva koji ne reagiraju na konvencionalnu terapiju. TNF inhibitori pokazali su se posebno korisnima u cijeljenju fistula i zbrinjavanju perianalne bolesti. U bolesnika koji ne reagiraju na anti-TNF terapiju ili nisu adekvatni kandidati zbog kontraindikacija na njihovu primjenu, u novije vrijeme može se primijeniti vedolizumab (protutijelo na  $\alpha 4\beta 7$  integrin) ili ustekinumab (protutijelo na zajedničku podjedinicu p40 interleukina 12 i 23 (51).

Fulminantan tijek bolesti zahtjeva bolničko liječenje te suportivnu terapiju kako bi se zbrinule potencijalno životno ugrožavajuće komplikacije (tablica 10).



Tablica 10: Zbrinjavanje fulminantnog ulceroznog kolitisa – modificirano prema (50)

Prijem na bolničko liječenje radi intravenske primjene lijekova i praćenje
Intravenozna nadoknada tekućine i korekcija neravnoteže elektrolita
Transfuzija ako je hemoglobin <100 g/L
i.v. metilprednizolon (60 mg dnevno) ili hidrokortizon (400 mg dnevno)
Antibiotici dok se ne isključe infekcija probavnog sustava
Nutritivna podrška
s.c. heparin niske molekularne težine za profilaksu tromboembolije
Izbjegavanje opijata i lijekova za suzbijanje proljeva
Razmotriti primjenu biološke terapije infliksimabom (5 mg / kg) ili primjenu ciklosporina (2 mg / kg) kod stabilnih bolesnika koji ne reagiraju na 3–5 dana i.v. primjene glukokortikoida

Kirurškim liječenjem uz kompletno odstranjenje kolona i rektuma moguće je izlječenje UC, za razliku od CD gdje je relaps bolesti, čak i uz ekstenzivno kirurško liječenje, gotovo pravilo. Trećina bolesnika s pankolitisom biti će kolektomirana unutar pet godina od postavljanja dijagnoze (50). Operacije prvog izbora u UC su proktokolektomija s ileo-analnom anastomozom i formiranjem zdjeličnog rezervoara (engl. „pouch“) ili proktokolektomija uz ileostomiju. Opis indikacija za operaciju slijedi u tablici 11.

Tablica 11: Indikacije za operaciju bolesnika s ulceroznim kolitisom – modificirano prema (50)

<b>Značajno smanjena kvaliteta života</b>	
<b>Neuspjeh liječenja</b>	
Refrakternost na medikamentoznu terapiju	Komplikacije farmakoterapije
<b>Fulminantni kolitis (+/- refrakterno krvarenje, perforacija)</b>	
<b>Komplikacije bolesti koje ne reagiraju na liječenje</b>	
Teški refrakterni artritis	Pyoderma gangrenosum
<b>Rak debelog crijeva ili teška displazija</b>	

Kirurški zahvati u bolesnika s CD trebali bi biti maksimalno poštediti kako bi se očuvala što veća površina crijevne sluznice i izbjegao nastanak sindroma kratkog crijeva (50). Operacijski se zbrinjavaju fistule, perianalna bolest, apscesi te opstrukcije segmenata tankog ili debelog crijeva (27). Zahvaćeni suženi segmenti rješavaju se resekcijom ili strikturoplastikom. Dosadašnja iskustva pokazuju da čak 80% bolesnika u nekom stadiju

bolesti zahtijeva kiruško liječenje, a 70% bolesnika biti će podvrgnuto većem broju zahvata tijekom života (50). Novija istraživanja pokazuju da agresivnija farmakološka terapija, pogotovo biološkim lijekovima, vjerojatno smanjuje potrebu za kiruškim liječenjem (50).

### 3. Citomegalovirus

Citomegalovirus (CMV) je DNK virus koji pripada u porodicu *Herpesviridae*, potporodicu beta-herpesviridae (HHV-5). Virus pokazuje tropizam prema leukocitima, neutrofilima, monocitima te razim endotelnim i epitelnim stanicama u koje ulazi pomoću beta2-mikroglobulinske molekule na površini tih stanica (52). Nakon što se u inficiranoj stanici sintetiziraju nove virusne čestice, izlaze iz stanice pupanjem te odmah inficiraju drugu stanicu zadržavajući se minimalno u izvanstaničnom prostoru. Ovo svojstvo virusa znači da se može detektirati u serumu samo dok se vrlo aktivno replicira.

Virus je izrazito visoke prevalencije u čitavoj svjetskoj populaciji stoga 50-85% ljudi razvije protutijela na CMV do 40. godine života (52). Prenosi se direktnim kontaktom tjelesnim izlučevinama kao što su slina i mokraća te spolnim putem. Novorođenčad se može zaraziti intrauterino, perinatalno za vrijeme prolaska kroz porođajni kanal zaražene majke ili postnatalno dojenjem ili slinom. U adolescenata virus se najčešće prenosi spolnim odnosom. Danas je prijenos krvnim derivatima rijedak, ali transplantacijom solidnih organa i koštane srži moguć, stoga se danas obavezno određuje serološki CMV status primatelja i davatelja. Nakon ulaska kroz sluznicu orofarinksa ili genitalnog trakta slijedi dugotrajan period inkubacije (4-8 tjedana). Zatim slijedi razvoj viremije kada se virus nalazi većinom unutar perifernih leukocita i tako može dospjeti u različite organe. Za borbu protiv aktivne infekcije najvažnija je funkcija citotoksičnog CD8 staničnog odgovora. Oštećena stanična imunost čini osobu podložnom nastanku vrlo ozbiljne i smrtonosne infekcije CMV-om.

Patohistološke lezije tipične za CMV evidentne su u inficirane novorođenčadi i imunokompromitiranih. Za citopatski CMV učinak karakteristično je povećanje stanice, prisutnost tamnih intranuklearnih inkluzija okruženih svijetlim rubom (fenomen „bivoljeg oka“) i sitne bazofilne inkluzije u citoplazmi (52). Diseminirana infekcija dovodi do nekroze epitelnih i endotelnih stanica brojnih zahvaćenih organa (najčešće pluća, bubrezi, jetra, mozak i crijeva).

Klinička slika CMV infekcije znatno se razlikuje u imunokompetentnih i imunokompromitiranih osoba. Primarna infekcija u imunokompetentnih najčešće je asimptomatska nakon čega, kao i u ostatka porodice herpesvirusa, virus doživotno ostaje latentan u stanicama retikuloendotelnog sustava s mogućnošću povremene reaktivacije. Infekcija se također može očitovati sindromom infektivne mononukleoze koja je identična kliničkoj slici i hematološkom nalazu mononukleoze izazvane Epstein-Barr virusom. U slučaju kongenitalne CMV infekcije, oko 10% djece se zarazi tijekom trudnoće ili perinatalno, a samo

1% zaraženih ima simptome. Transplacentarni prijenos virusa može se dogoditi zbog primarne infekcije majke ili kod reaktivacije virusa. Prenatalna infekcija manifestira se hepatosplenomegalijom, žuticom, hepatitisom, limfadenopatijom, korioretinitisom, mikrocefalijom, anamijom i paralizom pojedinih živaca. Perinatalne infekcije su uglavnom asimptomatske.

U imunokompromitiranih osoba klinička slika je vrlo ozbiljna i moguće je razlikovati kliničku sliku u imunosuprimiranih zbog transplantacije solidnih organa ili koštane srži i onih s AIDS-om. Javljaju se raznoliki simptomi poput febriliteta, leukopenije, trombocitopenije, mialgija, artralgija i povišenih jetrenih enzima. Praktički bilo koji organ može biti zahvaćen (hepatitis, ezofagitis, gastritis, kolitis, intersticijska pneumonija, retinitis i encefalitis). Infekcija se manifestira uglavnom u prvih 100 dana nakon transplantacije, najčešće u prva 4 tjedna (52). Infekcija CMV-om sama po sebi ima imunosupresivan efekt što čini bolesnika podložnijim nastanku bakterijskih i gljivičnih infekcija. Nakon transplantacije koštane srži često je zahvaćen gastrointestinalni sustav, a posebno je opasna intersticijska pneumonija koja bilježi letalitet od 80%. U bolesnika s AIDS-om zahvaćen je najčešće središnji živčani sustav i to se poglavito očituje retinitisom koji, ukoliko nije liječen, dovodi do sljepoće, a u 10% bolesnika javlja se zahvaćenost gastrointestinalnog sustava (ezofagitis, enteritis ili kolitis).

Dijagnostika CMV-a je kompleksno područje te dijagnostičke metode možemo podijeliti u testove za potvrdu prisutnosti virusnih antigena i serološke testove za potvrdu prisutnosti protutijela. Virusni antigeni mogu se detektirati u granulocitima periferne krvi kvantitativnim određivanjem pp65 antigena, međutim, ta metoda nije široko dostupna te je uglavnom rezervirana za specijalizirane laboratorije. Prisutnost virusne DNK može se detektirati molekularnim amplifikacijskim testovima kao što je lančana reakcija polimeraze (PCR). Navedeni test ima visoku prediktivnu vrijednost zato što je visoko osjetljiv u detekciji viremije koja prethodi razvoju kliničke slike zahvaćenosti nekog ciljnog organa. Ovo nam omogućuje preemtivnu primjenu terapije što je iznimno bitno u imunokompromitiranih bolesnika.

Imunoenzimatski testovi poput ELISE služe nam za praćenje titra IgM i IgG protutijela. Dinamika titra protutijela pokazuje prvotnu pojavu IgM protutijela u akutnoj infekciji imunokompetentnih bolesnika, a IgG protutijela javljaju se uglavnom 1-3 tjedna kasnije. U imunokompromitiranih bolesnika serološke metode nemaju dijagnostičku svrhu u aktivnoj infekciji zato što je u takvih bolesnika adekvatan imunosni odgovor izostaje.

Posebna se pozornost pridaje serološkom statusu davatelja i primatelja organa zato što seropozitivan davatelj može seronegativnom primatelj prenijeti životno-ugrožavajuću primoinfekciju CMVom. U takvim se slučajevima odmah započinje s profilaktičkom antivirusnom terapijom.

Ganciklovir je lijek prvog izbora u liječenju aktivne CMV infekcije, a primjenjuje se i profilaktički nakon transplantacije u određenih bolesnika. Terapija se započinje parenteralno u trajanju od najmanje tri tjedna, a zatim se prelazi na peroralnu terapiju. Postoje oralni i parenteralni pripravci ganciklovira, iako se danas daje prednost prijelazu na peroralnu terapiju valaciclovirom zbog bolje bioraspodjelivosti lijeka (52). Bitno je napomenuti da ganciklovir nikada u potpunosti ne eradiciira CMV, stoga su ponovne infekcije česte. Nuspojave ganciklovira su mijelosupresija, nefrotoksičnost i teratogenost. U slučaju da ganciklovir nije učinkovit (zabilježeni su slučajevi rezistencije), može se primijeniti foskarnet.

#### **4. Citomegalovirusna infekcija i upalne bolesti crijeva**

##### **4.1. Epidemiologija CMV-a u IBD bolesnika**

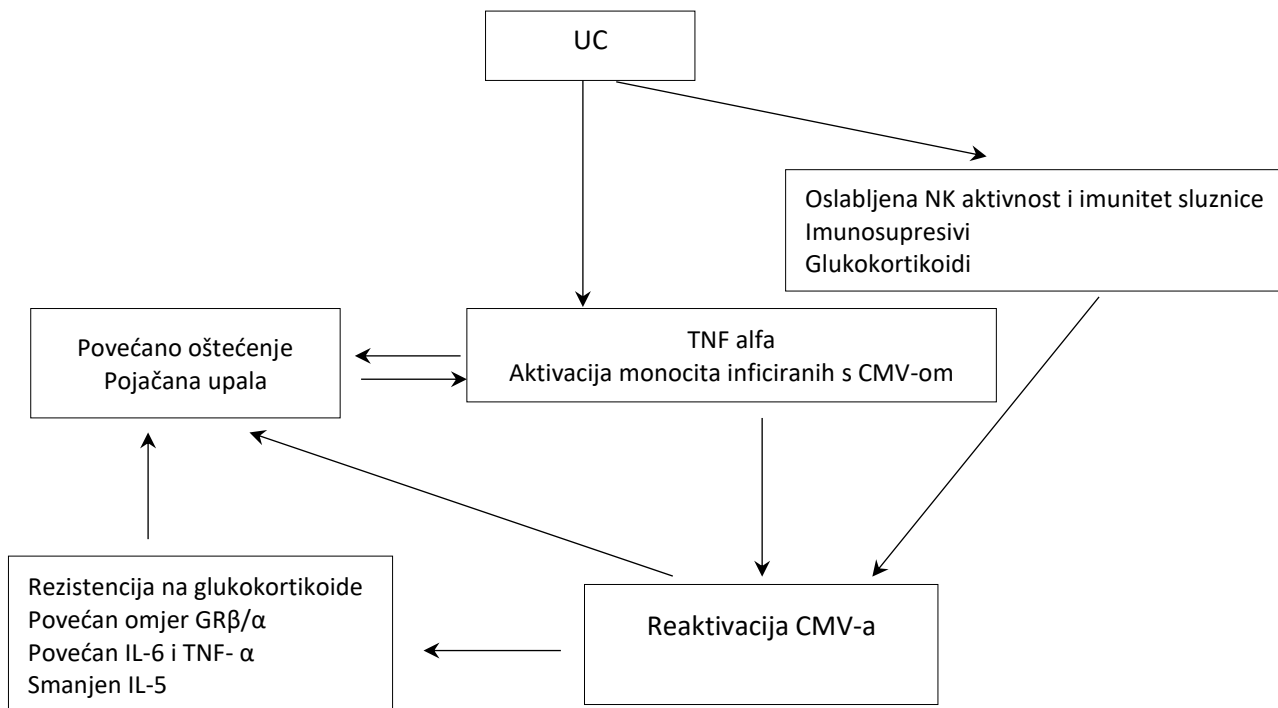
Zbog same prirode upalnih bolesti crijeva, IBD bolesnici predstavljaju rizičnu skupinu za razvoj ozbiljnih infekcija, ponajprije zbog dugotrajne imunosupresivne terapije kojoj su podvrgnuti. Jedna od takvih infekcija jest uzrokovana CMV-om. Citomegalovirus se prvi puta spominje u kontekstu IBD-a 1961. u radu koji opisuje pronalazak CMV inkluzija u kolonu bolesnika (53). Ovakvo otkriće usmjerilo je istraživanje prema mogućoj ulozi CMV u patogenezi IBD. Nije još dokazana uzročna povezanost između CMV-a i razvoja IBD-a, ali rasprava i dalje traje o ulozi CMV-a u egzacerbaciji IBD-a ili pogoršanja intenziteta bolesti. Razmatra se uloga CMV-a u rezistenciji na terapiju osnovne bolesti koja može rezultirati težim tijekom bolesti kao što je dulje trajanje hospitalizacije, potreba za kirurškim liječenjem ili povećanje mortaliteta. Ostaje diskutabilno je li CMV odgovoran za težinu upale ili je samo „nevini promatrač“ ili pak samo marker težine osnovne bolesti (54).

Rizik CMV infekcije povećan je u CD i u UC, međutim nije jednako raspoređen između te dvije skupine, već su dosadašnja istraživanja pokazala da je značajno veći u bolesnika s UC (55), stoga je velika većina istraživanja usmjerena na povezanost UC-a i CMV infekcija.

Trenutno ne postoji uniformna definicija klinički relevantne CMV infekcije i CMV intestinalne bolesti (kao što je CMV kolitis) što ima za posljedicu korištenje različitih dijagnostičkih metoda i različitu interpretaciju rezultata istraživanja na ovom području. Definicija CMV infekcije koja se najčešće nalazi u literaturi jest (slučajni) pronalazak pozitivnog PCRa ili detekcija CMV antigena ili antitijela u serumu, dok je CMV bolest klinički sindrom gdje je CMV infekcija praćena manifestnim kliničkim simptomima (56–58). Međutim, kada razmatramo objavljenu literaturu, ova dva pojma često se koriste naizmjenično. Nepostojanje jasne definicije koja se koristi u kliničkim istraživanjima otežava usporedbu rezultata i donošenje zaključaka o ishodu liječenja.

Istraživanja koja bilježe najvišu prevalenciju CMV infekcije koriste pozitivni nalaz serumskog PCRa (bCMV-PCR) te CMV antigenemiju. Što se tiče CMV intestinalne bolesti, najveća prevalencija bilježi se koristeći tkivni PCR (tCMV-PCR) (59). Noviji sistemni pregled literature zapazio je veću prevalenciju CMV infekcije u UC nego u CD ( medijan 14% naspram 2.5%) i CMV intestinalne bolesti (medijan 19.5% naspram 11%) (59). Najveća seroprevalencija latentne CMV infekcije (definirana pozitivnim IgG protutijelima) zabilježena je u Južnoj Americi, Istočnoj Aziji i Africi (59). Nije pronađena razlika u latentnoj infekciji između IBD bolesnika i zdravih kontrola što ukazuje da nema razlike u izloženosti CMVu i osjetljivosti ulaska u latentnu fazu infekcije između ove dvije grupe. Međutim, kad analiziramo pojavu CMV IgM protutijela u krvi, nalazimo znatnu veću stopu pojave u IBD bolesnika u odnosu na zdrave osobe (5.5% naspram 0.59%) (60). Sličan rezultat nalazimo i kada analiziramo replikaciju CMV virusa u serumu koristeći CMV antigenemiju (40.4% naspram 6.6%, omjer šansi 7.4) i bCMV-PCR (42.5% naspram 26.4%, omjer šansi 4.99) između UC bolesnika s i zdravih kontrola (60). Prospektivna studija koja je pratila 95 bolesnika s endoskopski aktivnom upalnom bolesti crijeva pronašla je pozitivan tCMV-PCR u 12.1% bolesnika i u 0% zdravih kontrola (61).

Postoje teorije koje pokušavaju objasniti diskrepanciju u prevalenciji CMV-a između UC i CD bolesnika, ali utemeljene su na rezultatima malih istraživanja koji bi se trebali interpretirati s oprezom. Jedno od mogućih objašnjenja predlaže da u IBD bolesnika TNF može biti povezan s CMV infekcijom i reaktivacijom (55). Za razliku od TNFa, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), koji proizvode CD4+ T-stanice, smatra se mogućim prigušivačem CMV reaktivacije. Za CD je tipičan Th1-tip upalnog procesa s visokom ekspresijom IFN- $\gamma$ . Stoga razlike u upalnom procesu možda mogu objasniti razliku u prevalenciji. Ovo također može objasniti opažanje prospektivne studije CDa da infliksimab (TNF inhibitor) čini se ne utječe na CMV reaktivaciju, što podupire sigurnost kratkoročne terapije infliksimabom (62). Slično istraživanje pronašlo je da infliksimab čini se ne inducira progresiju iz CMV infekcije u CMV intestinalnu bolest (63). Patofiziologija CMV infekcije i reaktivacije u UC bolesnika prikazana je u dijagramu 1.



**Opis dijagrama 1:** Patofiziologija CMV reaktivacije i kolitisa. Glukokortikoidi ostvaruju svoj imunosupresivan i protuupalni učinak vežući se na glukokortikoidne receptore  $\alpha$  ( $GR\alpha$ ), dok vezanjem na  $GR\beta$  ne ostvaruju učinak. Wang i suradnici pokazali su promjenu u profilu glukokortikoidnih receptora za vrijeme litičke faze CMV reaktivacije (64). Konkretno, došlo je do znatnog povećanja omjera  $GR\beta/\alpha$  u bolesnika s CMVom u odnosu na kontrolu. Ovakve promjene mogu objasniti rezistenciju na glukokortikoide. Dodatno, litička faza CMV infekcije povisuje razine proupalnih citokina kao što je IL-6 i TNF- $\alpha$ , a smanjuje razinu protuupalnog citokina IL-5. Modificirano prema (65)

#### 4.2. CMV infekcija i relaps upalne bolesti crijeva

Konsenzus još nije postignut vezano uz pitanje je li CMV odgovoran za nastanak i egzacerbaciju IBD-a ili IBD čini osobu susceptibilnom za nastanak ili reaktivaciju CMV infekcije. Teorija o odgovornosti za nastanak je manje vjerojatna zato što je CMV intestinalna bolest vrlo rijetka u bolesnika s blagim ili umjerenim UC-om i CD-om (54). Reaktivacija latentne CMV infekcije u bolesnika s UC povezana je s povećanim rizikom kolektomije, povećanim

mortalitetom i češćom hospitalizacijom što sugerira moguću podležeću patogenetsku ulogu (66–69).

Utječe li CMV infekcija na težinu egzacerbacije UC-a još je predmet rasprave. Dok su pojedine studije pokazale visoku prevalenciju endoskopski teškog UC-a u bolesnika s CMV antigenemijom u odnosu na bolesnike bez infekcije (70), druge nisu našle nikakvu povezanost između pozitivnog bCMV-PCRa ili pozitivne IHC i Mayo endoskopskog indeksa aktivnosti bolesti (71,72). Dokaz koji govori protiv odgovornosti CMV-a za samu egzacerbaciju bolesti jest da virus ostaje i dalje detektibilan u tkivu kolona za vrijeme remisije bolesti nakon teže egzacerbacije kolitisa (73). Prisutnost CMV kolitisa (koji je definiran prisutnošću intranuklearnih ili intracelularnih inkluzija na hemalaun i eozin bojanju (H&E) i/ili pozitivnom IHC u bioptatu) čini se da je povezana s težom endoskopskom slikom kolitisa koji je karakteriziran uzdignutim („punched-out“), nepravilnim ulceracijama ili sluznicom izgleda kaldrme (74,75). Dvije nedavne studije, koje definiraju „pravi“ CMV kolitis prisutnošću inkluzija ili pozitivnom IHC u bioptiranom uzorku, pronašle su da bolesnici s CMV kolitisom imaju veću aktivnost bolesti prema ukupnom Mayo indeksu i Mayo endoskopskom indeksu u odnosu na CMV negativne bolesnike (75,76).

#### 4.3. Utjecaj infekcije na tijek i prognozu upalne bolesti crijeva

Već se dugo dovodi u pitanje uloga CMV infekcije u razvoju bolesti rezistentne na glukokortikoide te za to sada postoje već uvjerljivi dokazi. U 20-67% bolesnika rezistentnih na glukokortikoide zapažena je imunohistokemijom prisutnost CMV-a u tkivu dobivenim biopsijom tijekom endoskopije ili nakon kolektomije (77–81). Novija prospektivna studija pronašla je značajno veći udio IBD bolesnika s visokim titrom CMV DNK u skupini refraktornoj na terapiju glukokortikoidima (8 od 17 bolesnika – 47%) u usporedbi s skupinom koja nije bila refrakterna (5 od 23 bolesnika – 21.7%; kontrole 2 od 40 – 5%) (82). Pojedine studije su zabilježile CMV antigenemiju u čak 75% bolesnika sa steroid-rezistentnom bolešću (83). Skorašnja meta-analiza pokazale je prisutnost bolesti rezistentne na glukokortikoide u 52.9% CMV-pozitivnih bolesnika, za razliku od 30.2% u CMV-negativnim grupama; uz 3.63 omjer šansi u CMV pozitivnim grupama (60). Retrospektivna studija provedena u pedijatrijskoj populaciji imala je slične rezultate: znatno više CMV-pozitivnih bolesnika s akutnim UC-om bilo je rezistentno na intravenske glukokortikoide u usporedbi s CMV negativnim bolesnicima (93% prema 56%) (84). Međutim, ovakav rezultat postavlja pitanje je li to dokaz povezanosti s infekcijom samom po sebi ili je ovdje CMV infekcija samo surogatni marker težine upalne bolesti.

Nalaz CMV inkluzija i pozitivne IHC u bioptatu sluznice pokazao se lošim prognostičkim čimbenikom za buduće hospitalizacije u 257 bolesnika koji su se prezentirali s relapsom UC-a (39% u bolesnika s CMV kolitisom prema 16.3% u kontroli), ali nije bilo razlike u učestalosti

kolektomije između skupina (85). Slično istraživanje na pedijatrijskoj populaciji pokazalo je da nema razlike u učestalost kolektomije tijekom hospitalizacija, ali tijekom perioda praćenja razlika postaje očita (33% prema 13% u kontrola) (84). Schenk i suradnici analizirali su povezanost između tCMV-PCR statusa s vremenom potrebnim do uspostave remisije bolesti bez upotrebe glukokortikoida i s rizikom proktokolektomije kroz pet godina praćenja. Pozitivan tCMV-PCR u ovom istraživanju bio je povezan s većim rizikom za proktokolektomiju (kolektomirani: tCMV-PCR + :33.3%; tCMV-PCR - : 11.9% tijekom 5 godina praćena), ranijim kiruškim liječenjem, duljim periodom do uspostave remisije bez primjene glukokortikoida (tCMV-PCR + : 126 dana; tCMV-PCR - :63 dana) i većom potrebom za korištenjem tiopurina i/ili biološke terapije u kasnijem tijeku bolesti (86). Multivarijatna analiza pokazala je da CMV replikacija (određena + tCMV-PCRom) predstavlja nezavisni rizični čimbenik za kolektomiju. U ranije objavljenim studijama, pozitivan CMV imao je utjecaja na tijek bolesti samo za vrijeme perioda praćenja što može ukazati na to da je CMV samo surogatni marker teškog kolitisa.

Za razliku od prije navedenih opservacija, nekoliko autora zabilježilo je pozitivne CMV markere u bolesnika, a da pritom nije bilo ikakvog vidljivog utjecaja CMV-a na tijek bolesti. Prospektivna studija na 69 bolesnika s umjerenim i teškim UC-om nije pokazala razliku u potrebi za kiruškim liječenjem i ishodu liječenja relapsa u ovisnosti o CMV replikaciji (pozitivna u 49 bolesnika) (87). Ovakva opažanja dovela su do ideje da CMV infekcija ili reaktivacija može predstavljati samo „nevinog promatrača“ ili „nusprodukt“ relapsa UC-a (54,87,88).

Pojedini istraživači bavili su se pitanjem je li količina virusa ima utjecaja na tijek relapsa UC-a. Roblin i suradnici pronašli su povezanost između titra CMV DNA (određenog qPCRom) u upalno promijenjenoj sluznici i rezistencije na tri uzastopne terapije - glukokortikoidima, infliksimabom i ciklosporinom (71). Više od 250 kopija/mg tkiva predviđalo je rezistenciju s osjetljivošću od 100% i specifičnošću od 66.6%. Jung i suradnici zapazili su da je srednja vrijednost titra virusa u bolesnika s CMV kolitisom bila veća u onih koji su slabo odgovorili na terapiju (1140 kopija/mg tkiva) u odnosu na one koji su dobro odgovorili (492 kopije/mg tkiva) (89). Uz to serumski titar je bio znatno veći u bolesnika koji su rezistentni na glukokortikoide u odnosu na kontrolne ispitanike. Broj IHC pozitivnih stanica također se pokazao dobrim prediktorom rezistencije na glukokortikoide. Prisutnost više od 5 IHC pozitivnih stanica po 2 mm tkiva bila je znatno veća u bolesnika koji su lošije odgovorili na glukokortikoide (50%) u odnosu na bolesnike koji su dobro odgovorili (6.6%) (89). Slična je poveznica pronađena i s rizikom kolektomije (90).

Čini se da u slučaju „pravog CMV kolitisa“ s visokim titrom virusa u tkivu i velikom gustoćom IHC pozitivnih stanica (odnosno CMV kolitis visokog stupnja) odgovornost za samu upalu leži upravo u virusu, dok UC-om inducirana upala ovdje igra manju ulogu. U ovih bolesnika antivirusna terapija bi se mogla pokazati efikasnom u liječenju upalnog procesa i



može utjecati na klinički tijek, uključujući potrebu za kolektomijom. S druge strane, u bolesnika s niskim stupnjem CMV kolitisa, virus vjerojatno predstavlja samo „nevinog promatrača“, a osnovna bolest igra glavnu ulogu u upali. U ovakvim slučajevima bolje bi bilo modificirati standardnu IBD terapiju, a ne uvoditi antivirusnu terapiju (91,92).

#### 4.4. Imunosupresivna terapija kao rizični čimbenik

Glavni rizični čimbenici za CMV infekciju identificirani u eksperimentalnim istraživanjima su: upalno promijenjena sluznica kolona s ulceracijama koje predstavljaju rezervoar CMV-a, oslabljen imunološki odgovor domaćina te imunosupresivna terapija glukokortikoidima, metotreksatom, ciklosporinom ili njihovom kombinacijama (93).

Monoterapija i različite kombinacije imunosupresiva i bioloških lijekova pokazale su se rizičnim čimbenicima za razvoj teških infekcija (67, 94, 95). Subklinička reaktivacija CMV-a, bez simptoma, može se pronaći u približno 50% aktivnih UC slučajeva koji su liječeni imunosupresivnom terapijom (87). Nedavna meta-analiza uspoređivala je rizik nastanka infekcije između TNF- $\alpha$  inhibitora, vedolizumaba, imunosupresiva i glukokortikoida u bolesnika s IBD-om (96). Pokazalo se da je rizik teških infekcija veći uz kombiniranu terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima i glukokortikoidima nego uz monoterapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima. S druge strane, rizik je bio veći u skupini bolesnika liječenih monoterapijom TNF- $\alpha$  inhibitorima u odnosu na kombiniranu terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima i imunosupresivima u koje nisu bili uključeni glukokortikoidi. Tiopurini se smatraju posebno odgovornima za razvoj ozbiljnih virusnih infekcija koje zahtijevaju hospitalizaciju (96). Većina istraživanja upućuje na to da su monoterapija glukokortikoidima ili kombinacija glukokortikoida i ostalih imunosupresiva najodgovorniji za nastanak CMV infekcije (67,94,95). Glukokortikoidi su pokazali, u *in vitro* uvjetima, mogućnost indukcije virusne replikacije (97). Suzuki i suradnici zabilježili su da u svih bolesnika koji su bili pozitivni na prisutnost CMV antigena postoji pozitivna anamneza uzimanja glukokortikoida u terapiji, za razliku od CMV negativnih bolesnika (98). Terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima nije bila povezana s povećanim rizikom CMV reaktivacije (99). Uz to terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima nije imala neželjene učinke na ishod bolesnika s CMV reaktivacijom (100,101). U novijoj retrospektivnoj multicentričnoj studiji provedenoj u bolesnika s teškim UC-om i CMV infekcijom, nije bilo razlike u učestalosti kolektomije između skupina bolesnika liječenih samo ganciklovirom ili ganciklovirom i infliksimabom ili ganciklovirom i ciklosporinom (102). Čini se da su infliksimab ili ciklosporin siguran izbor ukoliko se istovremeno primjenjuje i antivirusna terapija. Konačno, novija meta-analiza pokazala je da je upotreba glukokortikoida i tiopurina povezana s reaktivacijom CMV-a u UC-u (60). Ostali rizični čimbenici povezani s većom učestalošću CMV infekcije i reaktivacije u novijoj retrospektivnoj studiji bili su starija životna dob, viši endoskopski indeks aktivnosti bolesti i viša doza glukokortikoida u terapiji (103).

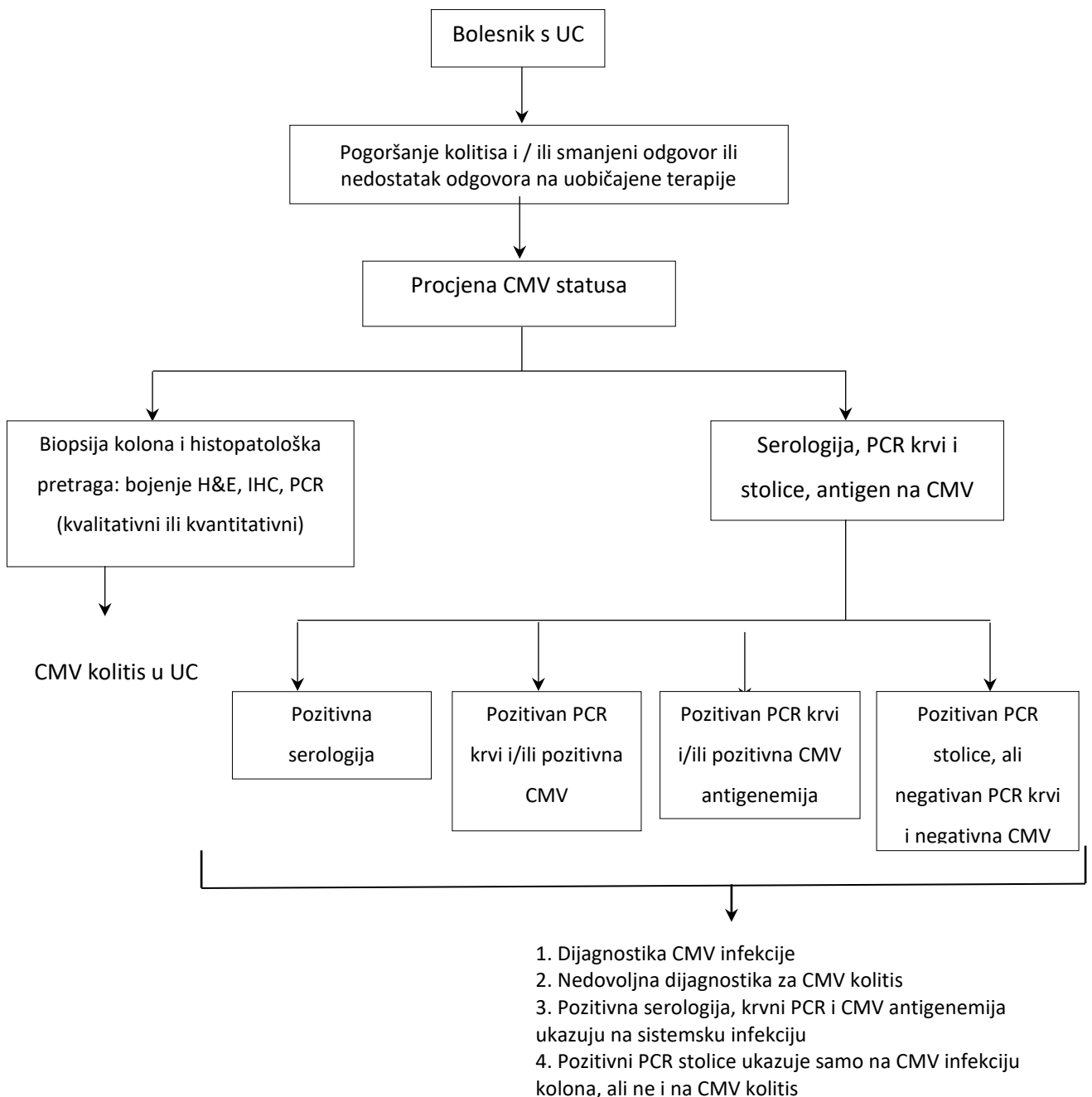
#### 4.5. Dijagnostika i diferencijacija između CMV kolitisa i CMV infekcije u bolesnika s ulceroznim kolitisom

Kao što je već prethodno naglašeno, CMV infekcija nije jednoznačan entitet, već se razlikuju dva glavna oblika bolesti s obzirom na nalaz seroloških i molekularnih aplikacijskih testova te patohistološkog nalaza tkiva. Bitno je razlikovati CMV infekciju u bolesnika sa UC-om i CMV kolitis - bolest koja zahvaća crijevo, a uzrokovana je CMV-om (93). Već je devedesetih godina pokrenuta inicijativa za formiranje konsenzusa o definiciji CMV infekcije općenito te za zahvaćenost specifičnog organa u transplantiranih bolesnika. Ovdje je CMV intestinalna bolest (kao što je CMV kolitis) definirana kao prisutnost kombinacije triju parametara: 1. kliničkih simptoma, 2. makroskopski vidljivih lezija sluznice prilikom endoskopije i 3. dokaz CMVa (histologija, IHC, kultura ili in situ hibridizacija) u biopsiranom uzorku intestinalne sluznice (56). Sama CMV infekcija definirana je izolacijom CMV virusa ili detekcijom virusnih proteina ili nukleinske kiseline u bilo kojoj tjelesnoj tekućini ili uzorku tkiva (56). Korištenje ovih kriterija u IBD bolesnika je problematično zato što prisutnost ulceracija može biti posljedica i same osnovne bolesti. Upravo zbog toga CMV kolitis dobiva posebnu pozornost jer može kliničkom slikom imitirati egzacerbaciju UC-a ili CD i povezan je s lošijim ishodom i većom učestalošću kolektomije (69, 104, 105).

Trenutno dostupne metode za CMV dijagnostiku uključuju serologiju, lančanu reakciju polimeraze (PCR) za detekciju CMV DNA u serumu ili uzorku tkiva, histološke pretrage i CMV antigenemiju koja detektira prisutnost pp65 antigena (69). Ove pretrage koriste se za dokaz prisutnosti samog virusa i protutijela na njega, međutim pokazuju različitu osjetljivost i specifičnost u detekciji i diferencijaciji između CMV kolitisa i CMV infekcije u bolesnika s UC. Dosada, najčešće se koristila histologija s ili bez imunohistokemije (IHC) za postavljanje dijagnoze CMV infekcije i/ili intestinalne bolesti (59).

Predloženi način na koji možemo razlikovati te dva entiteta jest pomoću biopsije kolona i tkivnog PCRa ili imunohistokemije kako bi otkrili prisutnost virusa u samim stanicama kolona, što govori u prilog CMV kolitisu (93). Serološki testovi i detekcija CMV DNK u serumu ukazuju da se radi o infekciji, ali ne označavaju zahvaćenost pojedinog organa odnosno kolona (106). IgM serologija pokazuje slabu osjetljivost (15-60%) u detekciji CMV kolitisa, a CMV antigenemija ne korelira s detekcijom CMV-a u tkivu kolona bolesnika s UC-om (69,81,87). Dodatnu konfuziju prilikom dijagnostike stvara činjenica da CMV infekcija u bolesnika s UC-om i CMV kolitis mogu koegzistirati. Razlikovanje isključivo na temelju endoskopskog nalaza nije pouzdano, iako su neke promjene, kao što je prisutnost uzdignutih („punched-out“) ulceracija, češća u CMV kolitisu (70, 71, 107, 108). Dijagram 2 prikazuje algoritam koji nam može pomoći u diferencijaciji CMV kolitisa i CMV infekcije.

**Dijagram 2:** Dijagram toka razlikovanja CMV kolitisa od CMV infekcije u bolesnika s UC. Pogoršanje kliničkih simptoma (prekomjerna vodenasta stolica / krvavi proljev, groznica, umor, bolovi u trbuhu), prisutnost endoskopskih obilježja CMV kolitisa, nedostatak reakcije na konvencionalnu terapiju UC-a, kao i pozitivni rezultati IHC i/ili PCR tkiva kolona otkrivaju CMV kolitis, dok prisutnost ili odsutnost simptoma pogoršanja, negativni IHC, ali pozitivni rezultati PCR-a u krvi ili stolici ukazuju na CMV infekciju. Modificirano prema (93)



Zadnje ECCO smjernice spominju različite metode, ali ne definiraju zlatni standard (58). Smjernice navode da histologija u kombinaciji s IHC (koristeći monoklonska protutijela) ima visoku specifičnost i osjetljivost za potvrdu prisutnosti CMVa u samom tkivu. Dodatno se

spominje tCMV-PCR i bCMV-PCR kao široko raširene i korisne tehnike, iako su istraživanja pokazala da bCMV-PCR ima nisku osjetljivost za dijagnosticiranje CMV kolitisa u bolesnika s umjerenim i težim UCom te ne može zamijeniti histološku dijagnostiku (109). Stoga metode izbora za detekciju CMVa u uzorku tkiva su bojanje hemalaun i eozinom (H&E), IHC i tCMV-PCR te se smatraju prikladnijim za dijagnostiku CMV kolitisa. H&E bojanjem tipično se mogu pronaći uvećane stanice s velikim eozinofilnim inkluzijama. Prisutnost ovakvih stanica ukazuje na aktivnu replikaciju virusa i ne samo na CMV infekciju, već i CMV kolitis koji slabo odgovara na standardnu IBD terapiju (107). Problem kod H&E bojanja je, iako ima visoku specifičnost (92-100%), niska i nekonzistentna osjetljivost (raspon od 10 do 87%) (54). U pokušaju da se poveća osjetljivost H&E bojanja, preporuča se ne manje od 11 biopsija sigmoidnog kolona u bolesnika s UC-om kako bi se postigla 80% vjerojatnost pozitivne biopsije (110). Dno ulceracija smatra se samim rezervoarom CMV-a, a Zidar i suradnici pokazali su u biopsiranim uzorcima tkiva da je gustoća CMV pozitivnih stanica najveća na dnu i na rubovima ulceracije (111). Ovo također predstavlja dijagnostički problem zato što je uzimanje uzoraka iz tog područja rizično za nastanak krvarenja i perforacije stijenke crijeva. Najveća koncentracija CMV-a pronađena je u području rektuma koji je često zahvaćen najintenzivnijom upalom u bolesnika s UC-om (112). Iz svih navedenih razloga IHC je kvalitetnija pretraga koja ima visoku osjetljivost i specifičnost (107). Važna je rutinska pretraga u evaluaciji IBD bolesnika s teškom bolešću prije intenziviranja terapije i odluke o kiruškom liječenju (113). I dalje traje rasprava je li IHC najbolja pretraga za donošenje odluke o potrebi specifičnog antivirusnog liječenja, pogotovo zbog sve više dokaza koji idu u prilog tCMV-PCR kao prikladnijoj pretrazi (114).

Nekada su se CMV-DNA antigenemija, pozitivna CMV imunohistokemija i histološka potvrda CMV inkluzija jedino smatrale snažnim dokazima klinički relevantne CMV infekcije u kolonu, međutim unazad desetak godina dolazi do pomaka dijagnostike prema tkivnim dijagnostičkim pretragama kao što je tkivna CMV lančana reakcija polimeraze (tCMV-PCR) (58). Prednost tCMV-PCRa je veća osjetljivost u odnosu na druge metode detekcije kao što je serumski PCR (bCMV-PCR) (86). Osjetljivost bCMV-PCRa u različitim studijama kretala se između 18-47% (73, 78, 81, 109, 115). Yoshino i suradnici zaključili su da je tCMV-PCR prikladna dijagnostička metoda za detekciju CMV-a u upaljenoj sluznici kao i za postavljanje indikacije za primjenu antivirusne terapije (116). Neki autori dodatno predlažu korištenje kvantitativnog umjesto kvalitativnog tCMV-PCRa, budući da je titar virusa snažno povezan s CMV kolitisom i odgovorom na antivirusnu terapiju (117). Aktualne ECCO smjernice preporučuju IHC ili tCMV-PCR za dijagnostiku CMV kolitisa (58).

#### 4.6. Antivirusna terapija

Do sada nije provedena niti jedna randomizirana klinička studija koja bi evaluirala efikasnost antivirusne terapije u bolesnika s UC-om i CMV infekcijom i/ili CMV kolitisom.

Trenutno i dalje traje rasprava o tome koji bi bolesnici trebali biti liječeni i s kojom terapijom. Uglavnom su provedene prospektivne i retrospektivne studije slučaja-kontrole koje su imale raznolike rezultate. Ipak, smatra se da je titar virusa u tkivu kolona ključan u donošenju odluke o terapiji i samoj efikasnosti iste (65).

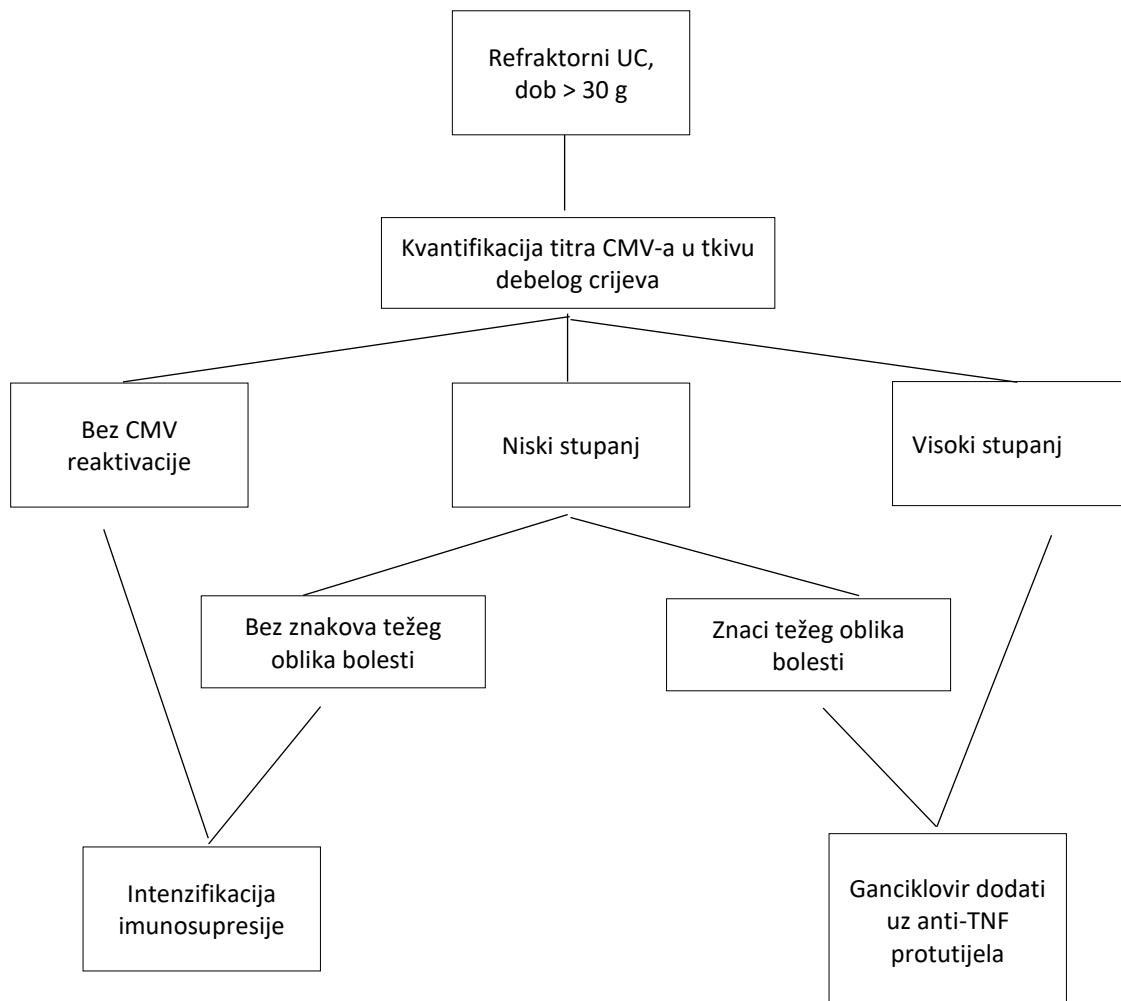
Sveukupno gledano antivirusno liječenje nije imalo utjecaja na rizik kolektomije u svih bolesnika s CMV infekcijom (71,90,118,119), ali studije koje su dodatno rasporedile bolesnike u skupinu s CMV kolitisom visokog stupnja (definiranog prisutnošću inkluzija koristeći H&E) i niskog stupnja (CMV prisutan samo uz pomoć IHC) pronašle su značajne razlike. Antivirusno liječenje nije utjecalo na rizik kolektomije u bolesnika s niskim stupnjem kolitisa (31% za liječenje, 29% za neliječene), ali u bolesnika s visokim stupnjem kolitisa razlika je bila značajna (44% u liječenih, 83% u neliječenih) (90). Autori ovakav rezultat objašnjavaju različitim ulogom CMV-a u kolitisu visokog stupnja (gdje virus vjerojatno djeluje kao patogen) i niskog stupnja (gdje težina osnovne bolesti ima više utjecaja na ishod liječenja). Zanimljive rezultate pokazala je studija Jonesa i suradnika u kojoj su bolesnici s CMV kolitisom niskog stupnja, a koji nisu bili liječeni antivirusnom terapijom, imali gotovo pet puta veći rizik kolektomije unutar godinu dana praćenja u odnosu na bolesnike s CMV kolitisom visokog stupnja koji su bili tretirani antivirusnom terapijom (118). Recentna meta-analiza zaključila je da je antivirusna terapija povezana s 80% smanjenjem rizika proktokolektomije u CMV-pozitivnih bolesnika s UCom refrakternim na glukokortikoide (119). Wada i suradnici pokazali su da nakon prijelaza terapije na ganciklovir i ukidanja glukokortikoida, došlo je do poboljšanja simptoma UC-a rezistentnog na glukokortikoide (70). Okahura i suradnici utvrdili su da bolesnici s visokim CMV titrom u tkivu kolona dobro odgovaraju na antivirusno liječenje bez potrebe za dodatnom standardnom UC terapijom, dok bolesnicima s nižim titrom virusa (<5500 kopija/μg DNK) intenziviranje standardne UC terapije više koristi (120). No, još uvijek nije utvrđen niti standardiziran titar virusa kod kojeg bi se trebala započeti antivirusna terapija.

Do drugačijeg zaključka došla je novija meta-analiza provedena nad 15 studija. Dijagnoza CMV-a u većini studija postavljena je na temelju H&E bojanja i/ili IHC, a u ostalih na temelju tCMV-PCRa. Nije bilo razlike u riziku kolektomije između bolesnika koji su bili na antivirusnom liječenju i koji nisu (119).

#### 4.7. Pristup bolesnicima sa sumnjom na CMV intestinalnu bolest

Nekoliko autora predložilo je smjernice za pristup bolesnicima kod kojih se sumnja na relaps bolesti kompliciran CMV-om. Jedan takav algoritam prikazan je u dijagramu 3. Testiranje na CMV intestinalnu bolest trebalo bi se provesti u svih bolesnika koji imaju pogoršanje u tijeku IBD-a, pogotovo u bolesnika s teškim oblikom bolesti i refrakternosti na terapiju. Kao što je već prije spomenuto, serološki markeri nisu dovoljno osjetljivi i specifični te bi se više trebalo oslanjati na histološke pretrage (bojanje H&E i IHC) i tCMV-PCR. Nakon toga

treba donijeti odluku o terapiji što može biti ili uvođenje antivirusne terapije, intenziviranje imunosupresivne terapije i/ili ukidanje glukokortikoida (117).



**Opis dijagrama 3:** Predloženi terapijski algoritam za zbrinjavanje relapsa refrakternog UCa u bolesnika starijih od 30 godina s obzirom na titar virusa u tkivu kolona. **1** definiran rezistencijom na terapiju; **2** definiran titrom virusa u rasponu od 10-250 kopija/mg po bioptiranom uzorku tkiva ili manje od 4 inkluzije na IHCu; **3** definiran s više od 250 kopija/mg tkiva ili više od 4 inkluzije na IHCu; **4** definiran potrebom za hospitalizacijom i Lichtiger zbrojem većim od 10. Modificirano prema (88)

ECCO smjernice preporučuju intravensku terapiju ganciklovorom u dozi od 5mg/kg dva puta dnevno u trajanju od 3 do 5 dana, a nakon toga prijelaz na liječenje oralnim valganciklovirom u dozi od 900mg dva puta dnevno u trajanju od 2-3 tjedna (58). U slučaju toksičnosti (mijelosupresija) ili rezistencije, foskarnet (također u trajanju od 2-3 tjedna) je dobra alternativa. Još nije utvrđeno koja je najbolja metoda za potvrdu uspješnosti liječenja nakon završetka terapije. Kod teškog kolitisa rezistentnog na glukokortikoide i s dokazanom prisutnošću CMV-a u tkivu kolona, osim primjene antivirusne terapije, treba razmatrati moguće

ukidanje imunomodulatorne terapije. Sistemna infekcija zahtjeva uvođenje terapije ganciklovirom ili drugim antiviroticima te prekid imunomodulatorne terapije, što je pokazano da dovodi do kliničkog poboljšanja i smanjenja mortaliteta (121). Glukokortikoidi ostaju i dalje najkontroverzniji dio te se i dalje nastavlja rasprava po pitanju trebaju li biti ukinuti za vrijeme trajanja antivirusne terapije. Moguće je inducirati remisiju anti-TNF terapijom i postepeno ukinuti glukokortikoide za vrijeme trajanja antivirusne terapije.

#### **4.8. Zaključak**

Do sada je proveden cijeli niz istraživanja vezanih uz pitanje povezanosti CMV infekcije i IBD-a. Bez obzira na to, ostalo je još mnogo neodgovorenih pitanja vezanih uz optimalnu dijagnostiku, liječenje i interakciju sa standardnom IBD terapijom. Različiti rezultati studija koje su bile opisane u ovom radu posljedica su korištenja različitih dijagnostičkih tehnika i uzoraka za detekciju CMV-a te ne uvijek jednakom definicijom CMV infekcije. Iako je sasvim očito da je CMV povezan s lošijim ishodom i većim morbiditetom, presudno je jasno definirati parametre povezanosti infekcije i pratećih kliničkih simptoma IBD-a. Stoga, u budućnosti glavni cilj ne bi trebao biti razvoj osjetljivijih dijagnostičkih metoda za detekciju CMVa, već globalni konsenzus o CMV-u u IBD i formulacija definicije klinički relevantne CMV bolesti u IBD bolesnika. Pri tom, klinički relevantna CMV bolest u ovom kontekstu označava situaciju u kojoj se pojavljuju simptomi, dolazi do kliničkog pogoršanja i gdje bi se antivirusna terapija svakako trebala biti započeta. Buduća istraživanja bi također trebala biti usmjerena na određivanje točne prevalencije CMV infekcije u bolesnika s IBD, utjecaja CMV infekcije na relaps bolesti, optimalne dijagnostičke i preventivne strategije, precizno definiranje kandidata za antivirusno liječenje te na točan mehanizam reaktivacije CMV-a u IBD bolesnika.



## **Zahvale**

Zahvalnost upućujem mojoj mentorici profesorici Silviji Čuković-Čavki, koja mi je pomogla u izboru teme, a zatim i u realizaciji rada kroz pomoć, susretljivost te savjetovanje pri izradi diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima koji su mi uvijek bili podrška u mojim izborima, svim učiteljima i profesorima te svim prijateljima i kolegama koji su bili ili jesu prisutni u mojem osobnom životu i školovanju.

## Literatura:

1. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1233–44.
2. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis* 2013;7(4):322–37.
3. 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;390(10114):2769–78.
4. Pezerović D, Klarin I, Zulj M, Majnarić L, Khaznadar E, Vcev A. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 1991-2000 and 2001-2010: a population-based study. *Coll Antropol* 2014;38(1):115–23.
5. Klarin I, Majnari L, Naki D, Ivan V, Aleksandar V. Epidemiology and Clinical Presentation of Inflammatory Bowel Disease in Zadar County, Croatia. 2013;37:1161–70.
6. Sinčić BM, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Eržen DJ, Radaković B, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: A prospective population-based study. 2009;5521:2000–4.
7. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015.
8. Teshima CW, Dieleman LA, Meddings JB. Abnormal intestinal permeability in Crohn's disease pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258(1):159–65.
9. Soderholm JD, Peterson KH, Olaison G, Franzen LE, Westrom B, Magnusson KE, et al. Epithelial permeability to proteins in the noninflamed ileum of Crohn's disease? *Gastroenterology.* 1999;117(1):65–72.
10. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362–81.
11. Lee SH. Intestinal Permeability Regulation by Tight Junction: Implication on Inflammatory Bowel Diseases. *Intest Res.* 2015;13(1):11.
12. Schmitz H, Fromm M, Bentzel CJ, Scholz P, Detjen K, Mankertz J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) regulates the epithelial barrier in the human intestinal cell line HT-29/B6. *J Cell Sci.* 1999;112(1):137–46.
13. Suenaeert P, Bulteel V, Lemmens L, Noman M, Geypens B, Assche G Van, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2000–4.
14. Pullan RD, Thomas G a, Rhodes M, Newcombe RG, Williams GT, Allen A, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in Humans and Its Relevance To Colitis. *Gut.* 1994;353–9.
15. Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 2012;271(5):421–8.
16. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9468–75.
17. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.*

- 2014;20(1):91–9.
18. D'Incà R, Annese V, Di Leo V, Latiano A, Quaino V, Abazia C, et al. Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(10):1455–61.
  19. Buhner S, Buning C, Genschel J, Kling K, Herrmann D, Dignass A, et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: Role of CARD15 3020insC mutation? *Gut.* 2006;55(3):342–7.
  20. Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, Dainese R, Bernard G, Anty R, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: Role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut.* 2014;63(5):744–52.
  21. Rehman A, Sina C, Gavrilova O, Häslér R, Ott S, Baines JF, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut.* 2011;60(10):1354–62.
  22. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin NA* [Internet]. 2020;95(6):1105–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>
  23. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(4):205–17.
  24. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1–10.
  25. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho K-L, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Nov;109(11):1728–38.
  26. Mhs MR, Avalos D, Damas OM. Inflammatory Bowel Disease. In: *Conn's Current Therapy 2020.* Elsevier; 2020. p. 236–242.
  27. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus.* 2006;15(1):53–62.
  28. Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID. Inflammatory bowel disease; Clinical features. In: *Davidson's Principles & Practice of Medicine.* 2014. p. 898–9.
  29. Weissshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015 Nov;18(6):576–81.
  30. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut.* 1994 Nov;35(11):1590–2.
  31. Sturniolo GC, Barollo M, D'Incà R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis Fam Adenomatous Polyposis Clin Manag Patients' Qual Life.* 2006;7(4):61–72.
  32. Kujundžić M, Prka L. Uloga biološke terapije u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija i komplikacija upalnih bolesti crijeva. *Acta Medica Croat.* 2013;67(2):195–201.
  33. Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID. Inflammatory bowel disease; Differential diagnosis. In: *Davidson's Principles & Practice of Medicine.* 2014. p. 900.
  34. Matowicka-karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Postep Hig Med Dosw.* 2016;305–12.

35. Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID. Inflammatory bowel disease; Investigations. In: *Davidsons's Principles & Practice of Medicine*. 2014. p. 901–2.
36. Fengming Y, Jianbing W. Biomarkers of Inflammatory Bowel Disease. *Dis Markers*. 2014;2014.
37. Parisi I, O'Beirne J, Rossi RE, Tsochatzis E, Manousou P, Theocharidou E, et al. Elevated liver enzymes in inflammatory bowel disease: the role and safety of infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;28(7):786–91.
38. Kumarasinghe MP, Quek TP, Chau CYP, Mustapha NRN, Luman W, Ooi CJ. Endoscopic biopsy features and diagnostic challenges of adult Crohn's disease at initial presentation. *Pathology*. 2010 Feb;42(2):131–7.
39. Antes G. [Barium examinations of the small intestine and the colon in inflammatory bowel disease]. *Radiologe*. 2003 Jan;43(1):9–16.
40. Das CJ, Makharia GK. PET / CT colonography : a novel non-invasive technique for assessment of extent and activity of ulcerative colitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;714–21.
41. Zimmermann EM, Jr EVL, Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA. Consensus Recommendations for Evaluation, Interpretation, and Utilization of Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Patients With Small Bowel. *Radiology*. 2018;286(3).
42. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):305–53.
43. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):730–4.
44. Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, et al. Diagnostic Value of ASCA and Atypical p-ANCA in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis* 2013;5(2):93–7.
45. Mokrowiecka A, Daniel P, Słomka M, Majak P, Malecka-Panas E. Clinical utility of serological markers in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(89):162–6.
46. Barahona-Garrido J, Sarti HM, Barahona-Garrido MK, Hernández-Calleros J, Coss-Adame E, Garcia-Saenz SM, et al. Serological markers in inflammatory bowel disease: a review of their clinical utility. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74(3):230–7.
47. Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croat*. 2013;67:93–110.
48. Mosli M, Bhandari A, Nelson SA, D'Haens G, Feagan BG, Baker KA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8).
49. Xie T, Zhang T, Ding C, Dai X, Li Y, Guo Z, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterol Rep*. 2018;6(1):38–44.
50. Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID. Inflammatory bowel disease; Management. In: *Davidsons's Principles & Practice of Medicine*. 2014. p. 902–6.
51. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO

- guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4–22.
52. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Citomegalovirus. In: *Infektologija*. Zagreb: Profil International; 2006. p. 413–6.
  53. Powell R, Warner N, Levine R, Kirsner J. Cytomegalic Inclusion Disease and Ulcerative Colitis\*. *Am J Med*. 1961;30(2):334–40.
  54. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sep;16(9):1620–7.
  55. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: Effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1498–9.
  56. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1094–7.
  57. Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SPL. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *J Crohn's Colitis* 2009;3(3):141–8
  58. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8(6):443–68.
  59. Römken TEH, Bulte GJ, Nissen LHC, Drenth JPH. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1321–30.
  60. Lv YL, Han FF, Jia YJ, Wan ZR, Gong LL, Liu H, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2017;10:511–9.
  61. Lopes S, Andrade P, Conde S, Liberal R, Dias CC, Fernandes S, et al. Looking into Enteric Virome in Patients with IBD: Defining Guilty or Innocence? *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1278–84.
  62. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sostegni R, Costa C, Leto R, et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Jul;13(7):896–902.
  63. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFalpha therapy. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2008 Oct;43(2):180–3.
  64. Wang S, Dou Y, Yang H, Ni A, Zhang R, Qian J. Alteration of glucocorticoid receptors and exacerbation of inflammation during lytic cytomegalovirus infection in THP-1 cells. *FEBS Open Bio*. 2017 Dec;7(12):1924–31.
  65. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohn's Colitis*. 2020;1–10.
  66. Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012 Apr;8(4):230–9.
  67. Inokuchi T, Kato J, Hiraoka S, Suzuki H, Nakarai A, Hirakawa T, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis patients treated on the basis of their cytomegalovirus antigen status. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):509–17.

68. Zhang C, Krishna SG, Hinton A, Arsenescu R, Levine EJ, Conwell DL. Cytomegalovirus-Related Hospitalization Is Associated With Adverse Outcomes and Increased Health-Care Resource Utilization in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Mar;7(3):e150.
69. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, Singh M, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol*. 2004 Nov;53(Pt 11):1155–60.
70. Wada Y, Matsui T, Mataka H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum*. 2003 Oct;46(10 Suppl):S59-65.
71. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip J-M, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):2001–8.
72. Zagórowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, Pietrzak A, Magdziak A, Mróz A. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis is related to severe inflammation and a high count of cytomegalovirus-positive cells in biopsy is a risk factor for colectomy. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(10):1205–11.
73. Criscuoli V, Rizzuto MR, Montalbano L, Gallo E, Cottone M. Natural history of cytomegalovirus infection in a series of patients diagnosed with moderate-severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011 Feb;17(5):633–8.
74. Yang H, Zhou W, Lv H, Wu D, Feng Y, Shu H, et al. The Association between CMV Viremia or Endoscopic Features and Histopathological Characteristics of CMV Colitis in Patients with Underlying Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):814–21.
75. Lee H-S, Park SH, Kim S-H, Kim J, Choi J, Lee HJ, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Apr;22(4):912–8.
76. Oh SJ, Lee CK, Kim YW, Jeong SJ, Park YM, Oh CH, et al. True cytomegalovirus colitis is a poor prognostic indicator in patients with ulcerative colitis flares: the 10-year experience of an academic referral inflammatory bowel disease center. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(8):976–83.
77. Kim YS, Kim Y-H, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung S-A, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jan;46(1):51–6.
78. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):773–5.
79. Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb;13(5):754–60.
80. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2004 Mar;28(3):365–73.
81. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1373–9.

82. Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, Campanini G, Pozzi L, Betti E, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: Need for mucosal viral load measurement. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1915–26.
83. Chun J, Lee C, Kwon J, Hwang SW, Kim SG, Kim JS, et al. Usefulness of the Cytomegalovirus Antigenemia Assay in Patients With Ulcerative Colitis. *Intest Res.* 2015;13(1):50.
84. Cohen S, Martinez-Vinson C, Aloï M, Turner D, Assa A, de Ridder L, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Severe Ulcerative Colitis-A Multicenter Study from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Porto Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Mar;37(3):197–201.
85. Oh SJ, Lee CK, Kim Y-W, Jeong SJ, Park YM, Oh CH, et al. True cytomegalovirus colitis is a poor prognostic indicator in patients with ulcerative colitis flares: the 10-year experience of an academic referral inflammatory bowel disease center. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Aug;54(8):976–83.
86. Schenk W, Klugmann T, Borckenhagen A, Klecker C, Dietel P, Kirschner R, et al. The detection of the cytomegalovirus DNA in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis is associated with increased long-term risk of proctocolectomy: results from an outpatient IBD clinic. *Int J Colorectal Dis* 2019 Mar 30;34(3):393–400.
87. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007 Feb;102(2):331–7.
88. Pillet S, Pozzetto B, Roblin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2016;22(6):2030–45.
89. Jung KH, Kim J, Lee H-S, Choi J, Jang SJ, Jung J, et al. Clinical Implications of the CMV-Specific T-Cell Response and Local or Systemic CMV Viral Replication in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Open forum Infect Dis.* 2019 Dec;6(12):ofz526.
90. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients. *Ulcers.* 2011 Jan;2011.
91. Ciccocioppo R. Letter: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. Vol. 42, *Alimentary pharmacology & therapeutics.* England; 2015. p. 127–9.
92. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2017 May;32(3):383–92.
93. Nahar S, Hokama A, Fujita J. Clinical significance of cytomegalovirus and other herpes virus infections in ulcerative colitis. *Polish Arch Intern Med.* 2019;129(9):620–6.
94. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(8):725–33.
95. Thörn M, Rorsman F, Rönnblom A, Sangfelt P, Wanders A, Eriksson BM, et al. Active cytomegalovirus infection diagnosed by real-time PCR in patients with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled observational study\*. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(9):1075–80.
96. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(1):69-81.e3.

97. Forbes BA, Bonville CA, Dock NL. The effects of a promoter of cell differentiation and selected hormones on human cytomegalovirus infection using an in vitro cell system. *J Infect Dis.* 1990 Jul;162(1):39–45.
98. Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16(10):1245–51.
99. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and Thiopurines, but Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated with Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(5):394–401.
100. Pillet S, Jarlot C, Courault M, Del Tedesco E, Chardon R, Saint-Sardos P, et al. Infliximab Does Not Worsen Outcomes During Flare-ups Associated with Cytomegalovirus Infection in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Jul;21(7):1580–6.
101. Tun GSZ, Raza M, Hale MF, Lobo AJ. Polymerase chain reaction for detection of mucosal cytomegalovirus infection in patients with acute ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(1):81–7.
102. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, Waterman M, Bar-Gil Shitrit A, Boysen T, et al. Impact of Infliximab and Cyclosporine on the Risk of Colectomy in Hospitalized Patients with Ulcerative Colitis Complicated by Cytomegalovirus-A Multicenter Retrospective Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Sep;23(9):1605–13.
103. Nahar S, Iraha A, Hokama A, Uehara A, Parrott G, Ohira T, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(44):12667–75.
104. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jul;96(7):2137–42.
105. Shimada Y, Iiai T, Okamoto H, Suda T, Hatakeyama K, Honma T, et al. Toxic megacolon associated with cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. Vol. 38, *Journal of gastroenterology. Japan*; 2003. p. 1107–8.
106. Nakase H, Onodera K. Targeting cytomegalovirus during ulcerative colitis flare-ups. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct;10(10):1119–25.
107. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 Dec;101(12):2857–65.
108. Korkmaz M, Kunefeci G, Selcuk H, Unal H, Gur G, Yilmaz U, et al. The role of early colonoscopy in CMV colitis of transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005 Sep;37(7):3059–60.
109. Kim JW, Boo S-J, Ye BD, Kim CL, Yang S-K, Kim J, et al. Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegalovirus colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2014 Jul;8(7):693–701.
110. McCurdy JD, Enders FT, Jones A, Killian JM, Loftus EVJ, Bruining DH, et al. Detection of Cytomegalovirus in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Where to Biopsy and How Many Biopsies? *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Dec;21(12):2833–8.
111. Zidar N, Ferkolj I, Tepeš K, Štabuc B, Kojc N, Uršič T, et al. Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease--by



- immunohistochemistry or polymerase chain reaction? *Virchows Arch.* 2015 May;466(5):533–9.
112. Wethkamp N, Nordlohne E-M, Meister V, Helwig U, Respondek M. Identification of clinically relevant cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2018 Mar;31(3):527–38.
  113. Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2009 Nov;54(11):2456–62.
  114. Bontà J, Zeitz J, Frei P, Biedermann L, Sulz MC, Vavricka SR, et al. Cytomegalovirus disease in inflammatory bowel disease: Epidemiology and disease characteristics in a large single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(11):1329–34.
  115. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Sep;12(9):879–84.
  116. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(12):1516–21.
  117. Paul M, Gupta E, Jain P, Rastogi A, Bhatia V. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *J Lab Physicians.* 2018;10(1):38–43.
  118. Jones A, McCurdy JD, Loftus EVJ, Bruining DH, Enders FT, Killian JM, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015 May;13(5):949–55.
  119. Shukla T, Singh S, Loftus EVJ, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Nov;21(11):2718–25.
  120. Okahara K, Nagata N, Shimada T, Joya A, Hayashida T, Gatanaga H, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS One.* 2017;12(9):1–11.
  121. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Jun;8(6):443–68.

## **Životopis**

Rođen sam 20. siječnja 1996. godine u Zagrebu.

Pohađao sam Osnovnu školu Ivan Goran Kovačić u Zagrebu, a srednjoškolsko obrazovanje sam nastavio u XV. gimnaziji.

Medicinski fakultet upisao sam u školskoj godini 2014/15.

Tijekom osnovne i srednje škole dodatno sam učio i usavršavao engleski, njemački i francuski jezik.