

# ŽIVOTNE NAVIKE I OKOLIŠNI ČIMBENICI RIZIKA KOD OBOLJELIH OD CROHNOVE BOLESTI I ULCEROZNOG KOLITISA

---

Holik, Dubravka

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:582794>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULET OSIJEK

Dubravka Holik

ŽIVOTNE NAVIKE I OKOLIŠNI ČIMBENICI RIZIKA KOD  
OBOLJELIH OD CROHNOVE BOLESTI I ULCEROZNOG KOLITISA

Doktorska disertacija

Osijek, 2019.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULET OSIJEK

Dubravka Holik

ŽIVOTNE NAVIKE I OKOLIŠNI ČIMBENICI RIZIKA KOD  
OBOLJELIH OD CROHNOVE BOLESTI I ULCEROZNOG KOLITISA

Doktorska disertacija

Osijek, 2019.

Mentor rada: Prof. dr.sc. Maja Miškulin, dr. med.

Komentor rada: Prof. dr. sc. Aleksandar Včev, dr. med.

Rad ima 143 lista

## **PREDGOVOR**

Istraživanje u svrhu izrade ove doktorske disertacije provedeno je u sklopu projekta VIF2015-MEFOS-6 naslovljenog „Okolišni čimbenici u epidemiologiji upalnih bolesti crijeva na području istočne Hrvatske“ odobrenom od strane Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Osijek te financiranim namjenskim sredstavima za višegodišnje financiranje znanstvene djelatnosti na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

## **ZAHVALE**

Neizmjerne zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Maji Miškulin koja mi je bila snažna potpora od samog začetka rada i nesebično pomagala dragocjenim i stručnim savjetima tijekom izrade ovoga rada.

Najsrdahnije zahvaljujem komentoru prof. dr. sc. Aleksandru Včevu koji mi je svojim stručnim savjetima strpljivo pomogao u izradi doktorske disertacije.

Zahvaljujem se dr. sc. Slavku Kepecu koji mi je uvelike pomogao prilikom prikupljanja uzoraka vode za piće na području Virovitičko-podravске županije.

Na kraju veliko hvala svim prijateljima i najbližima na strpljenju, podršci i razumijevanju koje su mi pružili tijekom trajanja ovog istraživanja.

Rad posvećujem svojim roditeljima, Loreni i Lovri kao mali poticaj za neka buduća postignuća.

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Temeljna obilježja upalnih bolesti crijeva.....	1
1.1.1. Definicija i podjela upalnih bolesti crijeva.....	1
1.1.2. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva.....	1
1.1.3. Klinička slika, dijagnostika i terapija upalnih bolesti crijeva.....	3
1.2. Potencijalni rizični čimbenici za nastanak upalnih bolesti crijeva.....	8
2. HIPOTEZA.....	14
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	15
4. ISPITANICI I METODE.....	16
4.1. Ustroj studije.....	16
4.2. Ispitanici.....	16
4.3. Metode.....	17
4.4. Statističke metode.....	19
5. REZULTATI.....	20
5.1. Demografska obilježja ispitanika.....	20
5.2. Socioekonomska obilježja ispitanika.....	23
5.3. Antropometrijska obilježja ispitanika.....	24
5.4. Analiza osobne i obiteljske anamneze ispitanika prema vrsti bolesti.....	27
5.5. Analiza fenotipa upalnih bolesti crijeva.....	30
5.6. Analiza aktivnosti bolesti prema odgovarajućem indeksu.....	31
5.7. Analiza primijenjenog liječenja u odnosu na vrstu bolesti.....	32

5.8.	Analiza životnih navika u odnosu na vrstu bolesti.....	33
5.9.	Analiza okolišnih čimbenika rizika u odnosu na vrstu bolesti.....	39
5.10.	Međuodnos osobne i obiteljske anamneze ispitanika u odnosu na aktivnost upalnih bolesti crijeva.....	49
5.11.	Međuodnos primijenjenog liječenja i aktivnosti upalnih bolesti crijeva.....	52
5.12.	Međuodnos životnih navika i aktivnosti upalnih bolesti crijeva.....	54
5.13.	Međuodnos okolišnih čimbenika i aktivnosti upalnih bolesti crijeva.....	59
5.14.	Međuodnos životnih navika i aktivnosti Crohnove bolesti kod ispitanika u ovisnosti o primijenjenoj terapiji.....	61
5.15.	Međuodnos životnih navika i aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika u ovisnosti.....	67
5.16.	Međuodnos okolišnih čimbenika i aktivnosti Crohnove bolesti kod ispitanika u ovisnosti o primijenjenoj terapiji.....	72
5.17.	Međuodnos okolišnih čimbenika i aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika u ovisnosti o primijenjenoj terapiji.....	75
6.	RASPRAVA.....	78
6.1.	Demografska i socioekonomska obilježja ispitanika .....	78
6.2.	Antropometrijska obilježja ispitanika.....	80
6.3.	Utjecaj obiteljske i osobne anamneze na upalne bolesti crijeva kod ispitanika.....	81
6.4.	Fenotip upalnih bolesti crijeva kod ispitanika.....	85
6.5.	Utjecaj terapije na upalne bolesti crijeva kod ispitanika.....	87
6.6.	Utjecaj životnih navika na upalne bolesti crijeva kod ispitanika.....	89

6.6.1. Pušenje i alkohol.....	89
6.6.2. Prehrana.....	92
6.6.3. Tjelesna aktivnost.....	100
6.7. Utjecaj okolišnih čimbenika na upalne bolesti crijeva kod ispitanika.....	105
6.7.1. Voda za ljudsku potrošnju.....	105
6.7.2. Domovinski rat.....	108
7. ZAKLJUČAK.....	113
8. SAŽETAK.....	118
9. SUMMARY.....	120
10. LITERATURA.....	122
11. ŽIVOTOPIS.....	138



**Popis kratica korištenih u tekstu:**

UBC (od eng. *inflammatory bowel diseases*) - upalne bolesti crijeva

GI - gastrointestinalno

UK - ulcerozni kolitis

CB - Crohnova bolest

HBI - Harvey-Bradshaw indeks

ITM - indeks tjelesne mase

## POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Incidencija i prevalencija za UK i CB u različitim regijama svijeta.....	2
Tablica 1.2. Proširenost ulceroznoga kolitisa.....	4
Tablica 1.3. Mayo indeks (zbroj) aktivnosti bolesti ulceroznoga kolitisa.....	4
Tablica 1.4. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti (modificirana Bečka).....	5
Tablica 1.5. Znakovi i simptomi za izračunavanje Harvey-Bradshawog indeksa.....	6
Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema spolu.....	20
Tablica 5.2. Raspodjela ispitanika s obzirom na vrstu UBC-a po županijama .....	21
Tablica 5.3. Raspodjela ispitanika s obzirom na duljinu stanovanja u županiji.....	21
Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema mjestu stanovanja i vrsti stambenoga prostora.....	22
Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema bračnom statusu.....	22
Tablica 5.6. Raspodjela ispitanika prema broju članova obitelji.....	23
Tablica 5.7. Raspodjela ispitanika prema stupnju obrazovanja.....	23
Tablica 5.8. Raspodjela ispitanika u odnosu na status zaposlenja.....	24
Tablica 5.9. Raspodjela ispitanika u odnosu na ekonomski status.....	24
Tablica 5.10. Razdioba bolesnika prema kategorijama ITM-a.....	26
Tablica 5.11. Raspodjela bolesnika u odnosu na prisutnost drugih bolesti.....	28
Tablica 5.12. Raspodjela ispitanika u ovisnosti o vrsti drugih bolesti.....	29
Tablica 5.13. Utjecaj pozitivne obiteljske anamneze na pojavnost CB-a i UK-a.....	29
Tablica 5.14. Utjecaj krvnog srodstva i karcinoma kolona u obitelji na pojavnost CB-a i UK-a.....	30
Tablica 5.15. Raspodjela ispitanika s CB-om prema fenotipu bolesti.....	30

Tablica 5.16. Raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a .....	32
Tablica 5.17. Raspodjela ispitanika u odnosu na primijenjeno liječenje.....	32
Tablica 5.18. Raspodjela ispitanika prema vrsti primijenjenoga liječenja.....	33
Tablica 5.19. Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost pušenja .....	33
Tablica 5.20. Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost konzumacije alkohola .....	34
Tablica 5.21. Raspodjela ispitanika prema broju obroka prije postavljanja dijagnoze.....	34
Tablica 5.22. Raspodjela ispitanika prema broju obroka nakon postavljanja dijagnoze.....	35
Tablica 5.23. Najzastupljenija skupina namirnica u obroku prije i nakon dijagnoze UBC-a.....	35
Tablica 5.24. Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku prije postavljanja dijagnoze.....	36
Tablica 5.25. Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku nakon postavljanja dijagnoze.....	36
Tablica 5.26. Raspodjela ispitanika u odnosu na provođenje posebnoga prehrambenog režima.....	37
Tablica 5.27. Raspodjela ispitanika prema tipu korištenih alternativnih pripravaka.....	37
Tablica 5.28. Raspodjela ispitanika u odnosu na svakodnevnu tjelesnu aktivnost.....	38
Tablica 5.29. Raspodjela ispitanika u odnosu na intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti.....	38
Tablica 5.30. Raspodjela ispitanika prema tipu vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju.....	39
Tablica 5.31. Raspodjela ispitanika u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju.....	40
Tablica 5.32. Mikrobiološka analiza vode za ljudsku potrošnju Vukovarsko-srijemske županije.....	42

Tablica 5.33. Kemijska analiza vode za ljudsku potrošnju Vukovarsko-srijemske županije .....	43
Tablica 5.34. Mikrobiološka analiza vode za ljudsku potrošnju Požeško-slavonske županije ....	44
Tablica 5.35. Kemijska analiza vode za ljudsku potrošnju Požeško-slavonske županije .....	45
Tablica 5.36. Mikrobiološka analiza vode za ljudsku potrošnju Virovitičko-podravске županije .....	46
Tablica 5.37. Kemijska analiza vode za ljudsku potrošnju Virovitičko-podravске županije .....	47
Tablica 5.38. Raspodjela ispitanika u odnosu na izloženost Domovinskom ratu.....	48
Tablica 5.39. Raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a u ovisnosti o drugim bolestima...50	
Tablica 5.40. Raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a u ovisnosti o vrsti drugih prisutnih bolesti.....	51
Tablica 5.41. Utjecaj pozitivne obiteljske anamneze na aktivnost bolesti kod ispitanika.....	51
Tablica 5.42. Utjecaj krvnoga srodstva i karcinoma kolona u obitelji na aktivnost bolesti kod ispitanika.....	52
Tablica 5.43. Aktivnost UBC-a u odnosu na skupinu primijenjene terapije.....	53
Tablica 5.44. Aktivnost bolesti u odnosu na vrstu primijenjene terapije .....	53
Tablica 5.44. Aktivnost bolesti u odnosu na vrstu primijenjene terapije .....	54
Tablica 5.46. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na učestalost konzumacije alkoholnih pića.....	54
Tablica 5.47. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na broj obroka prije postavljene dijagnoze.....	55
Tablica 5.48. Aktivnost UBC-a ispitanika prema broju obroka nakon postavljanja dijagnoze.....	55
Tablica 5.49. Aktivnost UBC-a ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku prije postavljanja dijagnoze.....	56

Tablica 5.50. Aktivnost UBC-a ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku nakon postavljanja dijagnoze.....	56
Tablica 5.51. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na provođenje posebnog prehrambenog režima.....	57
Tablica 5.52. Aktivnost UBC-a ispitanika prema tipu korištenih alternativnih pripravaka.....	57
Tablica 5.53. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na svakodnevnu tjelesnu aktivnost.....	58
Tablica 5.54. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti .....	58
Tablica 5.55. Aktivnost UBC-a ispitanika prema tipu vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju.....	59
Tablica 5.56. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju.....	60
Tablica 5.57. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na izloženost Domovinskom ratu.....	61
Tablica 5.58. Utjecaj pušenja na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	62
Tablica 5.59. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	63
Tablica 5.60. Utjecaj posebnoga prehrambenog režima na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	64
Tablica 5.61. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	65
Tablica 5.62. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	66
Tablica 5.63. Utjecaj pušenja na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	67

Tablica 5.64. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	68
Tablica 5.65. Utjecaj posebnoga prehrambenog režima na aktivnost ulceroznoga kolitisa u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	69
Tablica 5.66. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	70
Tablica 5.67. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju.....	71
Tablica 5.68. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost CB-a kod ispitanika s terapijom.....	72
Tablica 5.69. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost CB-a kod ispitanika s terapijom.....	73
Tablica 5.70. Utjecaj života na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom na aktivnost CB-a kod ispitanika s terapijom.....	74
Tablica 5.71. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost UK-a kod ispitanika s terapijom.....	75
Tablica 5.72. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost UK-a kod ispitanika s terapijom.....	76
Tablica 5.73. Utjecaj života na bivšem ratnom području na aktivnost UK-a kod ispitanika na terapiji.....	77

## POPIS SLIKA

Slika 5. 1. Usporedba ispitanika prema starosnoj dobi.....	20
Slika 5.2. Usporedba ITM-a žena oboljelih od CB-a i UK-a.....	25
Slika 5.3. Usporedba ITM-a muškaraca oboljelih od CB-a i UK-a.....	26
Slika 5.4. Raspodjela bolesnika prema dobi prilikom postavljanja dijagnoze.....	27
Slika 5.5. Raspodjela ispitanika prema duljini trajanja bolesti.....	28
Slika 5.6. Raspodjela oboljelih od UK-a prema fenotipu bolesti.....	31
Slika 5.7. Raspodjela ispitanika prema duljini konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe....	40
Slika 5.8. Raspodjela ispitanika prema dobi prilikom postavljanja dijagnoze .....	49
Slika 5.9. Raspodjela ispitanika prema duljini trajanja bolesti.....	50
Slika 5.10. Aktivnost UBC-a ispitanika prema duljini konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe.....	60
Slika 5.11. Utjecaj pušenja na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	62
Slika 5.12. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	63
Slika 5.13. Utjecaj posebnoga prehrambenog režima na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	64
Slika 5.14. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	65
Slika 5.15. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	66
Slika 5.16. Utjecaj pušenja na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	67

Slika 5.17. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	68
Slika 5.18. Utjecaj posebnoga prehrambenog režima na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	69
Slika 5.19. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	70
Slika 5.20. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju.....	71
Slika 5.21. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost CB-a kod ispitanika bez terapije.....	72
Slika 5.22. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost CB-a kod ispitanika bez terapije.....	73
Slika 5.23. Utjecaj života na bivšem ratnom području na aktivnost CB-a kod ispitanika bez terapije.....	74
Slika 5.24. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost UK-a kod ispitanika bez terapije.....	75
Slika 5.25. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost UK-a kod ispitanika bez terapije.....	76
Slika 5.26. Utjecaj života na bivšem ratnom području na aktivnost UK-a kod ispitanika bez terapije.....	77



## 1. UVOD

### 1.1. Temeljna obilježja upalnih bolesti crijeva

#### 1.1.1. Definicija i podjela upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva (UBC), (eng. *inflammatory bowel diseases*) predstavljaju skup idiopatskih kroničnih upalnih poremećaja gastrointestinalnoga trakta (GI). Po svome su tijeku upalne bolesti crijeva nepredvidive, a u osnovi bolesti prepoznaje se imunosni poremećaj, stoga ih nazivamo i imunosnim bolestima (1). Ulcerozni kolitis (UK) i Crohnova bolest (CB) čine oko 90 % svih kroničnih upalnih bolesti debeloga crijeva nepoznatoga uzroka (2), dok preostalih 10 % predstavlja neklasificiranu upalnu bolest crijeva. Neklasificirani kolitis oblik je upale debeloga crijeva koji se ne može na temelju svih dostupnih dijagnostičkih pretraga svrstati u UK ili CB, a ima značajke obje bolesti (3). Upalne promjene kod UK-a ograničene su na sluznicu debeloga crijeva, zahvaćaju rektum i šire se proksimalno u kontinuitetu. Upalni proces kod UK-a lokaliziran je na mukozu crijevnih stijenki stvarajući ulceracije, hipertrofiju sluznice, pseudopolipe i strikture (3, 4). Izgled sluznice ovisi o aktivnosti bolesti, a najčešće je ona crvena, granulirana te vulnerabilna, uz pojavu spontanoga krvarenja. Crohnova bolest kronična je recidivirajuća upalna bolest koja može zahvatiti bilo koji dio probavnoga trakta od usne šupljine do anusa, ali najčešće zahvaća terminalni ileum i desni kolon. Upalne promjene kod CB-a mogu zahvatiti sve slojeve crijevnih stijenki, mezenterij i regionalne limfne čvorove te su segmentirane i oštro ograničene od susjednoga normalnog crijeva (2).

#### 1.1.2. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva

Incidencija i prevalencija upalnih bolesti crijeva već su od kraja 2. svjetskog rata u stalnome porastu i pokazuju velike varijacije tijekom vremena, kao i u različitim geografskim regijama svijeta. Područja svijeta s tradicionalno visokom incidencijom upalnih bolesti crijeva su Sjeverna Amerika te sjeverna i zapadna Europa (5 - 7). Takav porast objašnjava se velikim socioekonomskim promjenama, industrijalizacijom i urbanizacijom te utjecajem okolišnih čimbenika na pojavu i razvoj upalnih bolesti crijeva. Pojavnost bolesti djelomično se objašnjava boljim mogućnostima dijagnosticiranja i formiranjem registara oboljelih u svim zemljama (5). Molodecky i suradnici u preglednome su članku prikazali incidenciju i prevalenciju UBC-a u različitim regijama svijeta i ukazali na njihov porast, što predstavlja globalni problem. Najviše stope incidencije upalnih bolesti crijeva zabilježene su u Kanadi (19,2 na 100 000 stanovnika

za UK i 20,2 na 100 000 stanovnika za CB), u sjevernoj Europi (24,3 na 100 000 stanovnika za UK na Islandu, 10,6 na 100.000 stanovnika za CB u Velikoj Britaniji). Slično tomu, najviše stope prevalencije zabilježene su na području Europe (505 na 100 000 stanovnika za UK u Norveškoj, te 322 na 100 000 stanovnika za CB u Italiji) i u Kanadi (248 na 100 000 stanovnika za UK, te 319 na 100 000 stanovnika za CB) (8) kako je opisano u Tablica 1.1.

Tablica 1.1. Incidencija i prevalencija za UK i CB u različitim regijama svijeta

	Epidemiološka mjera učestalosti			
	Incidencija na 100 000 stanovnika		Prevalencija na 100 000 stanovnika	
Ulcerozni kolitis	Sjeverna Amerika	0 - 19,2	Sjeverna Amerika	37,5 - 248,6
	Europa	0,6 - 24,3	Europa	4,9 - 505
	Azija i Srednji istok	0,1 - 6,3	Azija i Srednji istok	4,9 - 168,3
Crohnova bolest	Sjeverna Amerika	0 - 20,2	Sjeverna Amerika	16,8 - 318,5
	Europa	0,3 - 12,7	Europa	0,6 - 322
	Azija i Srednji istok	0,04 - 5,0	Azija i Srednji istok	0,88 - 67,9

Modificirano prema: Molodecky NA, i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterol* 2012;142:46-54.

Uočene su razlike u prevalenciji UBC-a među pojedinim etničkim skupinama, te su zabilježene puno niže stope prevalencije među latinoameričkim i azijskim narodima u odnosu na pripadnike bijele i crne rase te židovske vjeroispovijesti (5). Prema recentnim istraživanjima, visoka stopa incidencije i prevalencije upalnih bolesti crijeva u zapadnim zemljama u fazi je platoa, bez značajnoga daljnjeg rasta, dok se u nekim istočnoeuropskim zemljama bilježi porast incidencije (6). U europskim zemljama postoje značajne razlike u incidenciji UBC-a, najviše su stope incidencije uočene na otocima oko Islanda, a najviša stopa incidencije u južnoj Europi zabilježena je na Kreti i Siciliji. U istočnoj Europi istraživanja provedena u Mađarskoj i Hrvatskoj ukazuju na povećanje broja novooboljelih (4, 7, 9, 10). Prevalencija CB-a viša je u odnosu na prevalenciju UK-a s vrhuncem pojavnosti u dobi između 20. i 40. godine života, te s nešto manjim vrhom pojavnosti u starijoj dobi, dok je vrhunac pojavnosti UK-a u dobi do 30 godina, te ponovo s visokom učestalošću u starijoj dobi (11). Istraživanja u razvijenim zemljama svijeta pokazala su postojanje sjever-jug gradijenta, ali s porastom učestalošću UBC-a u

zemljama u razvoju uočava se pojava zapad-istok gradijenta. Incidencija UBC-a gotovo je dvostruko viša u zapadnoj nego u istočnoj Europi (12). Epidemiološke studije koje su istraživale učestalost pojave upalnih bolesti crijeva ukazale su na porast incidencije UBC-a već u prvoj generaciji kod migranata iz područja niske na područje visoke incidencije i tako potvrdile utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj bolesti (13). Nasuprot tomu, migranti s područja visoke incidencije na područja s niskom učestalošću zadržavaju rizik razvoja bolesti zemlje u kojoj su rođeni (14). Zanimljivo je naglasiti kako je u istočnoj Europi omjer pojavnosti UK-a i CB-a podjednak (1:1), dok u nekim zemljama učestalost CB-a nadmašuje učestalost UC-a, a primjer za to je Hrvatska (7). Nadalje, bolesti podjednako zahvaćaju oba spola, s manjim naglaskom na češću pojavnost CB-a kod žena (6).

U recentnim istraživanjima provedenim u nekim zemljama Azije, kao što su Kina i Indija, uočava se porast incidencije UK-a, odnosno upalnih bolesti crijeva. Takvi podaci upućuju na to da učestalost UBC-a kontinuirano raste u zemljama u razvoju i na povezanost pojave UBC-a s čimbenicima zapadnjačkoga stila života te povećanom industrijalizacijom i urbanizacijom tih područja (15, 16).

### 1.1.3. Klinička slika, dijagnostika i terapija upalnih bolesti crijeva

Unatoč višestrukim razlikama, UK i CB imaju slične simptome koji uključuju abdominalnu bol, proljev, ekstraintestinalne manifestacije i pothranjenost (17, 18). Kod oboljelih od UK-a kliničkom slikom dominiraju krvavoslužave proljevaste stolice, bol u trbuhu, nadutost, povišena temperatura, gubitak tjelesne mase i simptomi anemije (2). Ulcerozni kolitis najčešće se javlja u trećem i četvrtom desetljeću života, aktivnost same bolesti je promjenjiva i u oboljelih se izmjenjuju razdoblja remisije i relapsa. Vrlo je važno definirati aktivnost bolesti jer o tome ovisi terapijski pristup. Prije definiranja aktivnosti bolesti, neophodno je procijeniti proširenost upalne bolesti. Montrealskom klasifikacijom iz 2005. godine, prema makroskopskom nalazu kolonoskopije (ovisno o tome koji je dio crijeva zahvaćen), razlikuju se tri osnovna oblika ulceroznoga kolitisa: proktitis, lijevostrani i prošireni kolitis (19) (Tablica 1.2.).

Tablica 1.2. Proširenost ulceroznoga kolitisa

Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	UK zahvaća samo rektum (proksimalna granica bolesti niže je od rektosigmoidalnoga prijelaza)
E2	Lijevostrani kolitis	UK proširen na kolon distalnije od lijenalne fleksure
E3	Prošireni (ekstenzivni) kolitis	UK proširen i proksimalnije od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica 2013;67(2):9-109.

Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/file/16420> (preuzeto: 30. 9. 2018.)

Procjena aktivnosti bolesti vrši se na temelju prisutnih kliničkih simptoma, laboratorijskih nalaza i endoskopske pretrage. Aktivnost bolesti obilježava se prema zbroju bodova kao remisija (0-1), blaga bolest (2-4), umjerena bolest (5-6) ili teška bolest (7-9). Za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti bolesti koristi se kliničko-endoskopski Mayo indeks (19) (Tablica 1.3.).

Tablica 1.3. Mayo indeks (zbroj) aktivnosti bolesti ulceroznoga kolitisa

Mayo indeks	0	1	2	3
broj stolica	normalan	1-2 dnevno > od normale	3-4 dnevno > od normale	5/dnevno > od normale
krv u stolici	nema	tragovi	povremeno	uglavnom
sluznica crijeva	normalan nalaz	blaga vulnerabilnost	srednje izražena vulnerabilnost	spontano krvarenje
procjena općeg stanja	normalno	blago poremećeno	srednje poremećeno	teško poremećeno

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica 2013;67(2):9-109.

Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/file/16420> (preuzeto: 30. 9. 2018.)

Klinička slika CB-a ovisi o zahvaćenosti pojedinih segmenata crijeva, kao i o fenotipu bolesti i vrlo je varijabilna i nepredvidljiva. Bolest se uglavnom pojavljuje u dobi između 25. i 35. godine života. Najčešći su simptomi dugotrajni proljevi, abdominalni bolovi, mučnina,

povišena tjelesna temperatura i gubitak tjelesne mase. Za procjenu proširenosti i aktivnosti CB-a primjenjuje se nekoliko indeksa aktivnosti bolesti. Postoje tri osnovna fenotipa bolesti: B1-nestrikturirajući, B2-strikturirajući i B3-penetrirajući (obuhvaća samo intra-abdominalne fistule i apscese), dok su perianalne fistule i perianalni apscesi izdvojeni kao „p“ i ako postoje dodaju se fenotipovima B1, B2 i B3. Važno je prepoznati bolesnike s očekivanim težim fenotipom kako bi odgovarajuće liječenje što ranije započelo. Za detaljan opis fenotipa bolesti koristi se Montrealska klasifikacija (modificirana Bečka) (19) (Tablica 1.4.).

Tablica 1.4. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti (modificirana Bečka)

	klasifikacija	
	Bečka	Montrealska
Dob kod dijagnoze	A1 ispod 40 god.	A1 ispod 16 god.
	A2 iznad 40 god.	A2 između 17 i 40 god.
		A3 iznad 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

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica* 2013;67(2):9-109.

Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/file/16420> (preuzeto: 30. 9. 2018.)

Za procjenu aktivnosti bolesti često se koristi Harvey-Bradshawov indeks (HBI) te se prema zbroju bodova definiraju četiri kategorije bolesti: remisija bolesti (zbroj bodova 0 - 5), blaga bolest (zbroj bodova 5 - 7), umjerena bolest (zbroj bodova 8 - 16) i teška bolest (zbroj bodova veći od 16) (19) (Tablica 1.5.)

Tablica 1.5. Znakovi i simptomi za izračunavanje Harvey-Bradshawog indeksa

Br. parametra	Klinički nalaz	Harvey-Bradshawov indeks
1	Opće stanje	
	Dobro	0
	Srednje	1
	Loše	2
	Vrlo loše	3
	Izrazito loše	4
2	Bol u trbuhu	
	Nema	0
	Blaga	1
	Umjerena	2
	Ozbiljna	3
3	Palpatorna rezistenca	
	Nema	0
	Nesiguran nalaz	1
	Siguran nalaz	2
	Siguran nalaz uz bolnost	3
4	Broj stolica na dan	
	Svaka stolica	1
5	Komplikacije	
	artralgija, uveitis eritema nodozum, afte pioderma gangrenozum, analne fistule nove fistule, apsces	
	Svaka komplikacija	1
	HBI zbroj (score)	

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica 2013;67(2):9-109.

Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/file/16420> (preuzeto: 30. 9. 2018.)

U oboljelih od upalnih bolesti crijeva može doći do brojnih intestinalnih i ekstraintestinalnih komplikacija. Učestale komplikacije kod UK-a su: perianalne bolesti, pseudopolipi, striktura kolona, masovno krvarenje, toksični megakolon, perforacija kolona i karcinom kolona. Lokalne komplikacije CB-a su: strikture, fistule i intraabdominalni apscesi, dok su krvarenje, perforacije, toksični megakolon i karcinom znatno rjeđi nego u oboljelih od UK-a (2).

Upalne bolesti crijeva sistemske su bolesti koje nisu lokalizirane u probavnome traktu i mogu zahvatiti druge organe i organske sustave. Gotovo 50 % bolesnika razvije barem jednu ekstraintestinalnu komplikaciju (20). Ekstraintestinalne komplikacije koje se javljaju su: nutritivne i metaboličke komplikacije, hepatobilijarne i hematološke komplikacije, promjene na zglobovima, urinarnome traktu, očne komplikacije, aftozni stomatitis te kožne promjene (21, 22).

Postoje razlike u pojavnosti ekstraintestinalnih komplikacija te je uočena učestalija pojava aftoznoga stomatitisa, kolelitijaze, pankreatitisa, nefrolitijaze i amiloidoze u bolesnika s CB-om, dok je pojava primarno sklerozirajućega kolangitisa češća u bolesnika s UK-om. Očni poremećaji i kožne promjene zastupljeni su podjednako u oba entiteta (23).

Dijagnoza UBC-a postavlja se na temelju anamnestičkih podataka, kliničke slike, laboratorijskih nalaza, endoskopske, patohistološke i serološke obrade. Kada se sumnja na upalnu bolest crijeva, potrebno je učiniti endoskopski pregled čitavoga kolona uz intubaciju ileuma. Uz te se pretrage preporučuje određivanje fekalnoga kalprotektina uz mikrobiološku analizu stolice koja uključuje i *Clostridium difficile toksin*. U bolesnika s UBC-om neophodno je dugogodišnje praćenje aktivnosti bolesti, a endoskopske su pretrage invazivne i skupe. Iz toga je razloga određivanje fekalnoga kalprotektina od velike pomoći i čini ga važnim neinvazivnim biomarkerom aktivnosti bolesti (24). Kod većine bolesnika s UBC-om moguće je razlikovati ulcerozni kolitis od Crohnove bolesti po makroskopskome nalazu (3, 25, 26).

Osnovni su ciljevi liječenja UBC-a postizanje duboke remisije bolesti, mukozno cijeljenje, poboljšanje kvalitete života i sprječavanje kolektomije (27). Remisija bolesti definira se kao potpuni nestanak simptoma i mukozno cijeljenje koje podrazumijeva endoskopsku remisiju ili odsutnost mukoznih ulceracija. Relapsom se smatra ponovna pojava simptoma u dijagnosticiranoj upalnoj bolesti crijeva kod koje je postignuta remisija (3, 28).

Danas su u liječenju UBC-a dostupne sljedeće konvencionalne grupe lijekova: aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi i biološki lijekovi. Odabir lijeka ovisi o fenotipu, proširenosti i aktivnosti upalne bolesti crijeva. Aminosalicilati su temeljni lijekovi umjerene učinkovitosti u liječenju UK-a, kombiniraju se u oralnome i lokalnom obliku. Kortikosteridi imaju snažno djelovanje u akutnoj fazi UK-a, ali nisu učinkoviti u održavanju remisije bolesti. Uz navedeno, postoje i brojne nuspojave, te je njihova primjena ograničena na razdoblje do tri mjeseca primjene, uz postupno smanjivanje doze. Imunosupresivi su indicirani za održavanje postignute remisije bolesti, ali brojne potencijalne nuspojave često su razlog za prekid terapije. U liječenju CB-a aminosalicilati su slabo učinkoviti, te se vrlo malo upotrebljavaju. Kortikosteroidi su učinkoviti za postizanje remisije kod srednje teške i teške CB, ali nisu indicirani za održavanje

postignute remisije. Treba naglasiti kako je uporaba kortikosterida duža od 2 do 4 tjedna kontraindicirana. Nadalje, imunosupresivna terapija indicirana je za održavanje postignute remisije te za održavanje remisije u kortikosteroid-ovisnih bolesnika (29 - 32). S obzirom da se s nastankom UBC-a povezuje poremećaj u imunološkom odgovoru, napredak u njihovoj terapiji nastao je uvođenjem biološke terapije. Treba istaknuti da je kod UBC-a dokazana prisutnost visoke koncentracije tumorskoga nekroza faktora-alfa (TNF- $\alpha$ ) koji je važan medijator upalnoga odgovora. Uvođenjem biološke terapije (anti TNF-protutijela) u algoritam liječenja u bolesnika kod kojih se ne postiže zadovoljavajući odgovor na dosadašnju terapiju, moglo bi se utjecati na tijek bolesti. Biološkom terapijom moguće je postići dugotrajnu remisiju, smanjiti napredovanje destrukcije tkiva, smanjiti potrebu za hospitalizacijom i kirurškim zahvatima te značajno unaprijediti kvalitetu života i radnu sposobnost oboljelih (28, 33 - 35).

Uslijed nepredvidivoga tijeka, kroniciteta bolesti i postavljanja dijagnoze u sve mlađoj dobi, potrebe za skupim lijekovima i hospitalizacijom oboljelih od upalnih bolesti crijeva, UBC predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Na temelju dosadašnjih podataka predviđa se kako će u Europi više od tri milijuna stanovnika oboljeti od UBC-a (36).

Potpuno izlječenje UBC-a za sada nije moguće, ali kombinacijom konvencionalnih lijekova, odgovarajuće prehrane, pravovremenim uočavanjem i liječenjem komplikacija bolesti može se postići remisija. Danas su sam pristup liječenju i praćenje oboljelih sve više individualizirani, s naglaskom na multidisciplinarnome pristupu pacijentima sa svrhom postizanja boljih ishoda liječenja i poboljšanja kvalitete života oboljelih (10). Među oboljelima je često prisutna pothranjenost, te je potrebno uvesti poseban način prehrane, osobito u akutnoj fazi bolesti (37). Uslijed kroničnoga tijeka UBC-a i brojnih nuspojava konvencionalne terapije, mnogi oboljeli okreću se komplementarnoj i alternativnoj medicini. Istraživanja su pokazala da komplementarno i alternativno liječenje koristi između 40-72 % oboljele djece, dok 48 % odraslih oboljelih od UBC-a redovito koristi takvu vrstu liječenja, a 81 % povremeno (38).

## 1.2. Potencijalni rizični čimbenici za nastanak upalnih bolesti crijeva

Etiologija upalnih bolesti crijeva do danas nije razjašnjena niti jednoznačno definirana, iako se stručnjaci slažu kako je multifaktorijalna. U sklopu etiologije značajnim se smatra složena interakcija genetske osjetljivosti, imunološkoga sustava, crijevnoga mikrobioma (15) te različitih okolišnih čimbenika (4, 5, 39). Vezano uz potonje, u recentnim se istraživanjima ističe povezanost određenih mikrobioloških uzročnika i upalnih bolesti crijeva, potom



socioekonomskih čimbenika, dojenja, pušenja, tonzilektomije, apendektomije (5, 40), uporabe oralnih kontraceptiva, nesteroidnih antireumatika, antibiotika, prehrane, akutnog i kroničnog stresa, tjelesne aktivnosti, zagađenja okoliša te nekih kontaminanata iz vode za piće (41 - 43). Do danas niti jedno istraživanje nije pružilo jasno i jednoznačno objašnjenje utvrđenih povezanosti. Jedino što je sigurno jest da okolišni čimbenici mogu značajno utjecati na početak i tijek spomenutih bolesti, pri čemu im se pripisuje čak 70 % rizika za razvoj upalnih bolesti crijeva (16). Geografske razlike u pojavnosti upalnih bolesti crijeva pružile su mogućnost istraživanja potencijalnih okolišnih čimbenika u etiologiji tih bolesti (10), iako su podaci o utjecaju okolišnih čimbenika na pojavu i tijek upalnih bolesti crijeva još uvijek prilično ograničeni (40). Recentna istraživanja, u tome su smislu, između ostaloga, evaluirala utjecaj rane izloženosti okolišnim čimbenicima rizika tijekom djetinjstva na fenotip i tijek bolesti te su pokazala kako, uz ulogu mikrobioma, rana izloženost okolišnim čimbenicima rizika može značajno utjecati na fenotip i tijek bolesti (44). U pokušaju razjašnjavanja pojavnosti i učestalosti upalnih bolesti crijeva na svjetskoj razini, formulirano je nekoliko hipoteza potaknutih globalnim razvojem društva, gospodarstva te brojnim drugim civilizacijskim tekovinama. Naime, u 20. stoljeću došlo je do velikih promjena u okolišu, higijenskim navikama, prehrani i preradi namirnica te su uvedena različita cjepiva i antibiotici (45). Sukladno navedenome, kao prva hipoteza javila se tzv. „higijenska hipoteza“ koju je još 1989. godine predložio Strachan (46). Naime, smatra se kako poboljšanje higijenskih uvjeta života, poboljšanje osobne higijene (15, 46) i posljedična smanjena izloženost infekcijama može dovesti do promijenjenoga imunološkog odgovora te povećanoga rizika od razvoja Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa (47).

Sljedeća hipoteza koja je postavljena bila je tzv. „hipoteza mikroflore“, koja govori o promjenama u crijevnome mikrobiomu posredovanim imunološkim odgovorom uslijed promjena u prehrambenim navikama i uporabe antibiotika (46). Navedene hipoteze ipak nisu bitno doprinijele jednoznačnome objašnjenju navedenih obrazaca epidemiološkoga pojavljivanja tih bolesti. Danas se smatra kako se opisano povećanje broja oboljelih u zemljama Azije i istočne Europe može objasniti promjenama okolišnih čimbenika u tim regijama svijeta (48), odnosno snažnim utjecajem okolišnih čimbenika i čimbenika životnoga stila na kliničku ekspresiju bolesti (40, 49). Unatoč napretku u razumijevanju nastanka UBC-a, potrebno je prije pojave kliničkih simptoma bolesti promijeniti način života i dalje istražiti čimbenike koji mogu utjecati na prirodan tijek bolesti. Smatra se da su promjene u genetskome sastavu (genom), promjene u okolini (*exposom*), promjene u sastavu crijevnoga mikrobioma (mikrobiom) i imunološki odgovor (imunom) uključeni u patogenezu UBC-a (50, 51). Mikrobiom čovjeka

definira se kao skup bakterija, gljivica i virusa, odnosno sve njihove žive i mrtve molekularne komponente. Crijevni mikrobiom u simbiozi je s domaćinom i ima važnu ulogu u probavi, imunološkome sastavu i integritetu crijevne barijere te ima kompetitivan odnos s patogenim mikroorganizmima na crijevnoj stijenci (52). Crijevni mikrobiom podložan je dinamičnim i kontinuiranim kvalitativnim i kvantitativnim promjenama od rođenja do odrasle dobi i formira se u prvim tjednima života te ostaje relativno stabilan nakon toga (51, 53). Ljudsko je crijevo sterilno pri rođenju, bakterijska kolonizacija nastupa unutar prvih sati života te se tijekom djetinjstva povećavaju broj i raznolikost bakterija, ovisno o načinu i vrsti prehrane i izloženosti okolišnim čimbenicima (46). Poseban okolišni čimbenik pri razvoju upalnih bolesti crijeva je dojenje, koje ima zaštitnu ulogu kada se radi o pojavi tih bolesti. Naime, poznato je kako majčino mlijeko ima imunomodulatorna svojstva i svojim antitijelima utječe na postizanje homeostaze u crijevu dojenčadi odnosno utječe na crijevni mikrobiom i genetsku izražajnost (13, 38, 46, 54, 55). Druga novija istraživanja nisu potvrdila postojanje spomenute povezanosti (14, 44). Među okolišnim čimbenicima niz je istraživanja evaluiralo uporabu različitih lijekova te pojavnost upalnih bolesti crijeva. Utvrđeno je kako uporaba antibiotika u najranijemu djetinjstvu (tijekom prve godine života) povećava rizik od nastanka upalnih bolesti crijeva. Zaključeno je kako uporaba antibiotika tijekom spomenutoga razdoblja, u kojemu dolazi do stabilizacije mikrobioma, može utjecati na promjene u sastavu crijevnoga mikrobioma i na razvoj ovih bolesti. Ta je povezanost veća kod Crohnove bolesti, posebno među djecom kod kojih je zabilježena česta uporaba antibiotika. Neravnoteža (disbioza) u normalnome crijevnom mikrobiomu zbog uporabe antibiotika može imati trajni učinak na imunološku toleranciju i osjetljivost na patogene i tako poticati upalu (7, 41, 42, 51, 56). Istraživanja su nadalje pokazala kako nesteroidni protuupalni lijekovi mogu izazvati upalu gastrointestinalne sluznice, povećati propusnost crijevne stijenke inhibirajući ciklooksigenazu, smanjiti produkciju prostaglandina i pogoršati upalne bolesti crijeva. Dugotrajna uporaba takvih lijekova povezana je s povećanim rizikom od razvoja tih bolesti (13, 53). Naime, u prospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj na 76.000 žena prikazano je kako su žene koje su uzimale nesteroidne protuupalne lijekove najmanje dva tjedna u mjesecu imale povećan rizik od nastanka UBC-a (41, 54).

Od ostalih okolišnih čimbenika rizika vezanih uz pojavnost i tijek upalnih bolesti crijeva, posebno je istraživana prehrana. Globalnim razlikama u prehrambenim navikama mogu se objasniti razlike u pojavnosti upalnih bolesti crijeva. Hrana koja se konzumira sadrži makro i mikronutrijente, aditive i razna onečišćenja, dok voda koja se pije sadrži različitu koncentraciju elemenata u tragovima, mikroorganizame, organske i anorganske spojeve (7).

Mogući mehanizmi djelovanja uključuju direktni antigeni učinak na promijenjenu ekspresiju gena, modulaciju upalnih medijatora, promjene u sastavu gastrointestinalne flore i učinak na propusnost crijeva (55). Sustavnim pregledom niza istraživanja uočeno je kako visoki unos masnoća, omega-6 masnih kiselina, mesa i mesnih prerađevina, te rafiniranih šećera uzrokuje povećani rizik od nastanka UBC-a, dok ga visoki unos povrća i voća smanjuju (57, 58). Recentno istraživanje pokazalo je kako gotovo 50 % oboljelih izbjegava neku vrstu namirnica, najčešće mliječne proizvode, povrće i voće. Kako je već ranije navedeno, u oboljelih od upalnih bolesti crijeva često je prisutna pothranjenost i nedostatak prehranbenih nutrijenata, stoga oboljele treba savjetovati da izbjegavaju samo one prehranbene proizvode koji sustavno pogoršavaju simptome bolesti (55). Razlike u prehranbenim navikama mogu pridonijeti razvoju egzacerbacije bolesti (59). Istraživanje provedeno na području istočne Hrvatske koje je obuhvatilo 296 oboljelih od UBC-a pokazalo je kako je meso bilo najzastupljenija namirnica u prehrani prije postavljanja dijagnoze, dok je nakon dijagnoze značajno smanjena konzumacija mesa, što je u skladu s prehranbenim preporukama. Dijetoterapija je značajno pomoćno sredstvo u kontroli simptoma UBC-a, pri čemu temelj dijeta predstavlja osobno iskustvo oboljeloga te uklanjanje nepoželjnih namirnica iz prehrane sukladno tome (60, 61). Funkcionalna hrana, kao što su prebiotici i probiotici, često se preporuča oboljelima da bi se ciljano djelovalo na crijevne mikrobiome. Dokazano je da su prebiotici i probiotici korisni u neaktivnome i aktivnom obliku CB-a, dok su obećavajući rezultati uočeni za prevenciju egzacerbacije UK-a. Boljim uvidom u ulogu prehrane i njezinu interakciju s crijevnim mikrobiomima u razvoju egzacerbacije bolesti može se pospješiti pronalaženje novih terapijskih i preventivnih mogućnosti (59). Studija provedena u Norveškoj istraživala je povezanost između prisutne količine željeza i drugih organskih komponenti u vodi za piće i veće pojavnosti UBC-a te ukazala na moguću povezanost. Objašnjenje te povezanosti pronalaze u pojavi oksidativnoga stresa u kojemu željezo djeluje kao katalizator i dovodi do povećanoga stvaranja reaktivnih molekula kisika koje imaju značajnu ulogu u nastanku upalnih procesa. Nadalje, potvrđeno je postojanje povezanosti između oralnoga unosa željeza i povećane aktivnosti upalnih bolesti crijeva (43). Sljedeći višestruko istraživani čimbenik okoliša, odnosno životnoga stila, koji se dovodio u vezu s pojavnošću upalnih bolesti crijeva jest pušenje, za koje je u recentnim istraživanjima naglašeno kako također predstavlja važan okolišni čimbenik u etiologiji navedenih bolesti. Pri tome se kontinuirano ističe kako pušenje predstavlja rizični čimbenik za nastanak Crohnove bolesti, a istodobno je zaštitni čimbenik kod nastanka ulceroznoga kolitisa, jer je pokazano kako su nepušači češće obolijevali od toga oblika upalne bolesti crijeva (7, 13, 48, 62). Osim na njezin nastanak, recentna su istraživanja istaknula

kako pušenje ujedno dovodi do pogoršanja tijekom Crohnove bolesti jer smanjuje odgovor na liječenje te povećava stopu recidiva i komplikacija bolesti (62, 63). Kod pušača s ulceroznim kolitisom zabilježeno je manje recidiva bolesti, manje potrebe za kortikosteroidima i hospitalizacijom, a uočena je i smanjena aktivnost ulceroznoga kolitisa kod bivših pušača koji su ponovo počeli pušiti (13, 14, 46, 64). Među okolišnim čimbenicima rizika, vezano uz prethodno navedenu „higijensku hipotezu“ u nastanku upalnih bolesti crijeva, osobito su zanimljiva istraživanja koja su evaluirala utjecaj industrijalizacije i urbanizacije na njihovu pojavnost. Spomenuta istraživanja pokazala su kako s porastom industrijalizacije i urbanizacije te uslijed promjena u socioekonomskom statusu dolazi do povećanja pojavnosti upalnih bolesti crijeva u urbanim u odnosu na ruralna područja. Promjene socioekonomskoga statusa, visoko obrazovanje, život u manjim obiteljima te značajno poboljšanje higijenskih uvjeta života predstavljaju čimbenike rizika za pojavu upalnih bolesti crijeva (13, 38, 54, 65). Porastom industrijalizacije neminovno dolazi do povećanoga onečišćenja zraka koji također predstavlja okolišni čimbenik rizika za nastanak UBC-a. Istraživanja su otkrila kako je pojava CB-a češće dijagnosticirana u mlađih osoba koje su bile više izložene udisanju dušikovoga dioksida (66). Uz prethodne okolišne čimbenike rizika, ističe se nadalje kako akutni i kronični stres može imati utjecaj na prirodni tijek upalnih bolesti crijeva, dovodeći do recidiva bolesti, dok su vezano uz utjecaj stresa na nastanak bolesti rezultati istraživanja proturječni, pri čemu je prema najnovijim spoznajama presudan utjecaj individualne sposobnosti osobe u suočavanju sa stresom (46, 54, 67).

Današnje liječenje upalnih bolesti crijeva sastoji se od protuupalnih i imunosupresivnih lijekova, uključujući biološku terapiju inhibitorima TNF-a za održavanje remisije bolesti te kirurške intervencije uslijed neodgovarajućega odgovora na lijekove (68). Opisana je terapija skupa, često nije u potpunosti učinkovita te ima neželjene nuspojave, zbog čega postoji potreba za novim načinima i pristupima u liječenju, pri čemu posebnu pozornost izaziva mogućnost primjene vježbanja kao pomoćnoga sredstva u kontroli tih bolesti (68, 69). Istraživanja su pokazala blagotvorne učinke tjelesne aktivnosti na zdravlje kroničnih bolesnika uslijed protuupalne aktivnosti izazvane vježbanjem. Pokazano je kako oboljeli od upalnih bolesti crijeva vrlo dobro podnose vježbanje niskoga intenziteta koje blagotvorno djeluje na tijek njihovih bolesti (70). Uz to, vježbanje se preporuča oboljelima od upalnih bolesti crijeva s razvijenim komplikacijama bolesti jer pridonosi i poboljšanju mineralne gustoće kostiju, imunološkome odgovoru, boljemu upravljanju stresom, gubitku težine i boljem općem stanju cijeloga organizma (71).

Slijedom svega navedenoga, jasno je kako još uvijek nema jednoznačnih objašnjenja utjecaja različitih okolišnih čimbenika te životnih navika na pojavu, tijek i aktivnost Crohnove bolesti ulceroznoga kolitisa. Zbog toga je potrebno kontinuirano procjenjivati njihov utjecaj, budući da oni mijenjaju obrasce pojavljivanja i aktivnosti spomenutih bolesti u populaciji.

## **2. HIPOTEZA**

Različite životne navike i okolišni čimbenici rizika utječu na pojavnost Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa te mogu utjecati na aktivnost bolesti neovisno o primijenjenom liječenju.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovoga istraživanja bili su:

1. Utvrditi sociodemografska i socioekonomska obilježja (dob, spol, mjesto stanovanja, županiju stanovanja, radni status, bračni status, stupanj obrazovanja i socioekonomski status) oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja obuhvaćenoga istraživanjem.
2. Utvrditi značajke obiteljske i osobne anamneze, antropometrijske mjere (tjelesna visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase), vrstu liječenja, te aktivnost bolesti (Harvey-Bradshawov indeks za procjenu aktivnosti Crohnove bolesti i Mayo indeks za procjenu aktivnosti ulceroznoga kolitisa) oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja obuhvaćenoga istraživanjem, kao i fenotip bolesti (za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis) prema Montrealskoj klasifikaciji.
3. Utvrditi životne navike (pušenje cigareta, konzumacija alkohola, učestalost i intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti oboljelih, obilježja njihovih prehrambenih navika, kao i korištenje komplementarnih oblika liječenja) oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja obuhvaćenoga istraživanjem.
4. Utvrditi okolišne čimbenike rizika (način vodoopskrbe i kvaliteta vode za piće, te izloženost ratnim zbivanjima u recentnoj prošlosti) oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja obuhvaćenoga istraživanjem.
5. Procijeniti postoji li povezanost između različitih životnih navika i okolišnih čimbenika rizika koji su doveli do pojave bolesti kod oboljelih ili pak do egzacerbacije bolesti kod oboljelih kod kojih je postignuta remisija u ovisnosti o postojanju te obliku primijenjenoga liječenja, kao i neovisno o liječenju.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Predloženo istraživanje ustrojeno je po načelima presječnoga istraživanja (eng. *cross-sectional*), kako bi se ukazalo na povezanost između različitih životnih navika i okolišnih čimbenika rizika kojima su oboljeli trenutno izloženi te aktivnosti Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa kod oboljelih (72). Ovo istraživanje provedeno je u razdoblju od 1. siječnja do 30. lipnja 2016. godine te istodobno ima i elemente ekološkoga istraživanja jer nastoji povezati rezultate analize vode za piće te izloženost oboljelih ratnim zbivanjima u recentnoj prošlosti s njihovim trenutnim zdravstvenim statusom, odnosno aktivnošću bolesti kod oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa (73). Kako bi se uočila eventualna povezanost između različitih okolišnih čimbenika (mikrobiološki i kemijski kontaminanti u vodi za piće te recentna ratna zbivanja), u istraživanje su uključeni oboljeli od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa iz tri županije na području istočne Hrvatske (Vukovarsko-srijemska županija, Požeško-slavonska županija te Virovitičko-podravska županija) od kojih svaka ima različite i specifične potencijalne čimbenike rizika za proučavane bolesti. Naime, Vukovarsko-srijemska županija, za razliku od Požeško-slavonske županije te Virovitičko-podravske županije, bila je izložena većim ratnim zbivanjima te uslijed podizanja novih vodoopskrbnih sustava nakon Domovinskoga rata nema problema s mikrobiološkim onečišćenjem vode za piće, već mogućim kemijskim onečišćenjem uslijed geološkoga sastava tla i recentnih ratnih zbivanja. Nasuprot tomu, Požeško-slavonska županija te Virovitičko-podravska županija nisu bile izložene većim ratnim zbivanjima u recentnoj prošlosti, ali zbog velikog broja individualnih vodoopskrbnih objekata, odnosno manjkavosti sustava javne vodoopskrbe, učestalije imaju problema s mikrobiološkim onečišćenjem vode za piće.

### 4.2. Ispitanici

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 312 oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja Vukovarsko-srijemske županije (ukupne površine 2 448 km<sup>2</sup>, te ukupnim brojem stanovnika od 179 521 prema popisu stanovništva iz 2011. godine), Požeško-slavonske (ukupne površine 1 823 km<sup>2</sup>, te ukupnim brojem stanovnika od 78 034 prema popisu stanovništva iz 2011. godine) i Virovitičko-podravske županije (ukupne površine 2 024 km<sup>2</sup>, te ukupnim brojem stanovnika od 84 836 prema popisu stanovništva iz 2011. godine) koji se liječe u Općoj



županijskoj bolnici Vinkovci, Općoj županijskoj bolnici Vukovar, Općoj županijskoj bolnici Požega na lokacijama Požega i Pakrac te u Općoj bolnici Virovitica. Veličina uzorka od 312 ispitanika nešto je veća od planirane veličine uzorka koja je iznosila 307 ispitanika, a dobivena je na temelju prevalencije ispitivanoga obilježja u populaciji od  $p=0,000045$  za Crohnovu bolest te  $p=0,000145$  za ulcerozni kolitis (9), točnosti tj. validnosti od 0,05 ( $d=0,05$ ) te 95 % intervala pouzdanosti na što je dodano 5 % zbog mogućega odbijanja sudjelovanja ispitanika u istraživanju, budući da je sudjelovanje dobrovoljno. Poželjna snaga testa iznosila je 80 % (74). Svi ispitanici registrirani kao oboljeli od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja Vukovarsko-srijemske, Požeško-slavonske i Virovitičko-podravske županije tijekom 2016. godine, koji se liječe u Općoj županijskoj bolnici Vinkovci, Općoj županijskoj bolnici Vukovar, Općoj županijskoj bolnici Požega na lokacijama Požega i Pakrac te Općoj bolnici Virovitica, njih ukupno 333, nakon što su detaljno upoznati s ciljem istraživanja, zamoljeni su za sudjelovanje u predloženome istraživanju. Od ukupno registriranih 333 ispitanika, njih 312 pristalo je sudjelovati u istraživanju, što je značilo stopu odgovora od 93,7 %. Prilikom pristanka na sudjelovanje, ispitanici su potpisali suglasnost za sudjelovanje. Svi podaci dobiveni anketnim upitnikom, antropometrijska mjerenja ispitanika i laboratorijski nalazi analize vode za piće koju ispitanici svakodnevno konzumiraju korišteni su isključivo za ovo istraživanje i niti za ijednu drugu svrhu. Niti u jednome radu, kao niti u ijednome izvještaju o ovome istraživanju nisu spominjani osobni podaci ispitanika koji su u njemu sudjelovali. Navedenim odabirom ispitanika te veličinom samoga uzorka osigurana je reprezentativnost uzorka i objektivni rezultati istraživanja za ispitivanu populaciju oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja županija uključenih u istraživanje.

#### 4.3. Metode

Ispitivanje je provedeno anketnim upitnikom koji se sastoji od 42 pitanja podijeljena u četiri kategorije. Prva kategorija sadrži pitanja vezana uz sociodemografska obilježja oboljelih kojima su dobiveni podaci o dobi, spolu, mjestu stanovanja, županiji stanovanja, radnome i bračnom statusu te stupnju obrazovanja. Druga kategorija pitanja vezana je uz osobnu i obiteljsku anamnezu, antropometrijske mjere oboljelih (tjelesna visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase), vrstu liječenja i aktivnost bolesti (Harvey-Bradshawov indeks za procjenu aktivnosti Crohnove bolesti i Mayo indeks za procjenu aktivnosti ulceroznoga kolitisa, te fenotip bolesti po Montrealskoj klasifikaciji). Treća kategorija pitanja odnosi se na životne

navike ispitanika (pušenje cigareta, konzumacija alkohola, učestalost i intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti te obilježja njihovih prehrambenih navika, kao i korištenje komplementarnih oblika liječenja), a četvrta kategorija sadrži pitanja vezana za izloženost okolišnim čimbenicima rizika (način vodoopskrbe i kvaliteta vode za piće, izloženost ratnim zbivanjima u recentnoj prošlosti, socioekonomski status).

Odgovori ispitanika, kao i podaci iz medicinske dokumentacije, uneseni su u odgovarajuća polja u upitniku. Izvršena antropometrijska mjerenja obuhvatila su mjerenja tjelesne visine ispitanika pomoću visinomjera i mjerenje tjelesne mase ispitanika pomoću mehaničke vage. Iz dobivenih je mjerenja izračunat indeks tjelesne mase svakoga pojedinog ispitanika. Uz to, neki od ispitanika (ovisno o svome mjestu stanovanja) usuglasili su se s uzorkovanjem vode za piće iz vlastitoga kućanstva za laboratorijsku analizu, pri čemu su uzorci vode za piće uzeti sukladno načinu vodoopskrbe oboljelih. Za sve oboljele iz određenoga mjesta, koji se opskrbljuju iz javnoga vodoopskrbnog sustava, bio je dostatan jedan uzorak vode. U slučajevima kada se oboljeli opskrbljuju iz drugih izvora (bunara, cisterni i slično) uzeti su uzorci vode za piće za laboratorijsku analizu kod svakoga oboljelog. Na području sve tri županije prikupljeno je ukupno 65 uzoraka vode za piće (metode uzorkovanja HRN ISO 5667-6:2011; HRN EN ISO 19458:2008) koji su u roku od šest sati od uzorkovanja dostavljeni u laboratorij u kojemu je provedena analiza. U predmetnu laboratorijsku analizu vode za piće uključeni su sljedeći parametri: boja (metoda HRN EN ISO 7887:2001), mutnoća (metoda HRN EN ISO 7027:2012), miris i okus (Voda za piće-Standardne metode za ispitivanje higijenske ispravnosti, 1990), pH vrijednost pri 25°C (metoda HRN EN ISO 10523:2012), elektrovodljivost pri 25°C (metoda HRN EN 27888:2008), utrošak KMnO<sub>4</sub> (Voda za piće-Standardne metode za ispitivanje higijenske ispravnosti, 1990), kloridi (metoda HRN ISO 9297:1998), amonijak (metoda HRN ISO 7150-1:1998), nitrati (Standardne metode, 1975), nitriti (metoda HRN EN 26777:1998), željezo (ASTM Standardne metode, 1981), aluminij (Voda za piće-Standardne metode za ispitivanje higijenske ispravnosti, 1990), mangan (Merck 1974/ASTM Standardne metode, 1981), arsen (metoda HRN EN ISO 15586:2008), ukupni koliformi (metoda HRN EN ISO 9308-1:2000), *Escherichia coli* (metoda HRN EN ISO 9308-1:2000), broj kolonija na 37°C/48h (metoda HRN EN ISO 6222:2000), broj kolonija na 22°C/72h (metoda HRN EN ISO 6222:2000), enterokoki (HRN EN ISO 7899-2:2000). Laboratorijske analize izuzetih uzoraka vode za piće obavljene su u Službi za zdravstvenu ekologiju ZZJZ-a Brodsko-posavske županije akreditiranoj od strane Hrvatske akreditacijske agencije (HAA) prema normi HRN EN ISO/IEC 17025:2007.

#### 4.4. Statističke metode

Kategoričke varijable opisane su apsolutnim frekvencijama i postotnim udjelima. Kontinuirane numeričke varijable opisane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u slučaju upitne normalnosti razdiobe neparametrijskim analogonim medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Usporedne analize kategoričkih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom te u slučaju parnih uzoraka McNemarovim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike normalno raspodijeljenih kontinuiranih numeričkih varijabli testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele neparametrijskim analogonom Mann-Whitneyevim U testom. Statistička značajnost ocjenjivana je na temelju dobivene p vrijednosti u usporedbi s razinom značajnosti  $\alpha=0,05$ . Značajnost razlika utvrđenih statističkim testiranjem iskazana je na razini  $p < \alpha$ . U obradi podataka korišten je statistički software R za Windows platformu, verzija 3.3.3, (R Core Team, 2017.) (75).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografska obilježja ispitanika

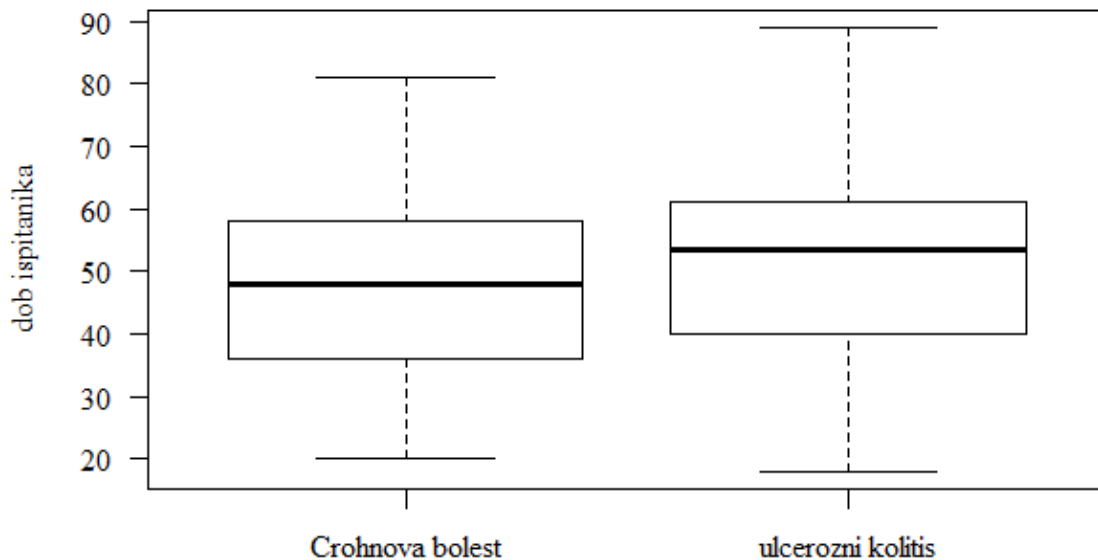
U ovo istraživanje uključeno je ukupno 312 ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva s područja istočne Hrvatske. Od 312 ispitanika, u 198 (63,40 %) je dijagnosticiran ulcerozni kolitis, a u ostalih 114 (36,60 %) dijagnosticirana je Crohnova bolest. Raspodjela ispitanika prema spolu s obzirom na postavljenu dijagnozu prikazana je u Tablici 5.1.

Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema spolu

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
Muškarci	66 (57,89)	99 (50,00)	0,220
Žene	48 (42,11)	99 (50,00)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Usporedbom oboljelih prema starosnoj dobi utvrđena je statistički značajna razlika između ispitanika oboljelih od CB-a i ulceroznoga kolitisa ( $p=0,013$ ; Mann Whitney U test) (Slika 5.1.).



Slika 5.1. Usporedba ispitanika prema starosnoj dobi

Analizom ostalih demografskih parametara, utvrđena je statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema županijama u kojima žive ( $p < 0,001$ ; Hi-kvadrat-test) (Tablica 5.2.). Nije utvrđena statistički značajna razlika gledajući duljinu stanovanja ispitanika u promatranim županijama (Tablica 5.3.).

Tablica 5.2. Raspodjela ispitanika s obzirom na vrstu UBC-a po županijama

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema županijama u kojoj žive</b>			
Vukovarsko-srijemska	40 (35,81)	128 (64,65)	<0,001
Požeško-slavonska	34 (29,82)	40 (20,20)	
Virovitičko-podravka	40 (35,09)	30 (15,15)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Tablica 5.3. Raspodjela ispitanika s obzirom na duljinu stanovanja u županiji

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema duljini stanovanja u županiji</b>			
9 i manje godina	1 (0,88)	6 (3,03)	0,312
10-19 godina	5 (4,39)	9 (4,55)	
20-29 godina	24 (21,05)	28 (14,14)	
30 i više godina	84 (73,68)	155 (78,28)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzaktni test

U Tablici 5.4. prikazana je razdioba oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa prema mjestu stanovanja i vrsti stambenoga prostora u kojem žive. Nije bilo statistički značajne razlike u broju oboljelih koji žive u gradu u odnosu na selo. Značajno više oboljelih živi u vlastitoj kući ili stanu ( $p = 0,021$ ; Fisherov egzaktni test).

Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema mjestu stanovanja i vrsti stambenoga prostora

	Broj ispitanika (%)		p
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema mjestu stanovanja</b>			
Grad	70 (61,40)	103 (52,02)	0,137*
Selo	44 (38,60)	95 (47,98)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	
<b>Raspodjela ispitanika prema vrsti stambenoga prostora</b>			
Vlastita kuća/ stan	106 (92,98)	195 (98,48)	0,021†
Iznajmljena kuća/ stan	8 (7,02)	3 (1,52)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test; †Fisherov egzaktni test

Uvidom u ostale demografske podatke utvrđena je statistički značajna razlika u bračnom statusu, te je najviše oboljelih u bračnoj zajednici ( $p=0,037$ ; Hi-kvadrat-test) (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema bračnom statusu

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema bračnom statusu</b>			
Neoženjen/neudana	27 (23,68)	26 (13,13)	0,037
Oženjen/udana	75 (65,79)	155 (78,28)	
Razveden/razvedena	12 (10,53)	17 (8,59)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Uvidom u podatke o broju članova obitelji nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na vrstu bolesti (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Raspodjela ispitanika prema broju članova obitelji

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema broju članova obitelji</b>			
1 - 3	64 (56,14)	102 (51,52)	0,502
4 - 7	50 (43,86)	96 (48,48)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

## 5.2. Socioekonomska obilježja ispitanika

Analizom podataka o stupnju obrazovanja dobivenih anketnim upitnikom nisu dobivene statistički značajne razlike između oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa. Većina oboljelih od UBC-a, njih 205 (65,70 %), ima završenu srednju školu (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Raspodjela ispitanika prema stupnju obrazovanja

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema stupnju obrazovanja</b>			
Nezavršena/završena osnovna škola	20 (17,54)	45 (22,73)	0,431
Završena srednja škola	76 (66,67)	129 (65,15)	
Završena viša škola ili fakultet	18 (15,79)	24 (12,12)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Analizom prikupljenih podataka o statusu zaposlenja nije utvrđena statistički značajna razlika između oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa. Najviše ispitanika uključenih u istraživanje, njih 135 (43,27 %), u radnom je odnosu, 106 (33,97 %) je u mirovini, a 71 (22,76 %) je nezaposleno (Tablica 5.8.).

Tablica 5.8. Raspodjela ispitanika u odnosu na status zaposlenja

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema statusu zaposlenja</b>			
Zaposlen	51 (44,74)	84 (42,42)	0,921
Nezaposlen	25 (21,93)	46 (23,23)	
U mirovini	38 (33,33)	68 (34,34)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

U Tablici 5.9. prikazana je raspodjela ispitanika prema vrsti UBC-a u odnosu na ekonomski status. Iako nije utvrđena statistički značajna razlika među oboljelima, većina ispitanika izjasnila se kako joj je ekonomski status prosječan.

Tablica 5.9. Raspodjela ispitanika u odnosu na ekonomski status

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela bolesnika u odnosu na ekonomski status</b>			
Ispod prosjeka	50 (43,86)	86 (43,43)	0,913
Prosječan	59 (51,75)	105 (53,03)	
Iznad prosjeka	5 (4,39)	7 (3,45)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

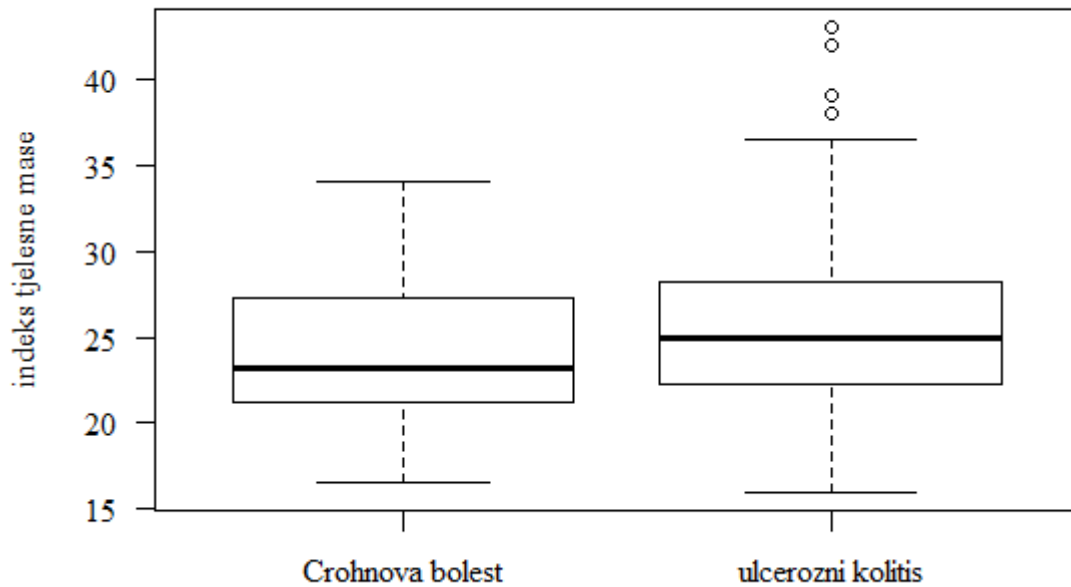
†Fisherov egzaktni test

### 5.3. Antropometrijska obilježja ispitanika

Iz podataka dobivenih mjerenjem tjelesne mase i visine bolesnika izračunate su vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM). Medijan indeksa tjelesne mase kod žena s Crohnovom bolesti iznosi 23,25 uz interkvartilni raspon 21,25 - 27,25. Medijan indeksa tjelesne mase kod žena s ulceroznim kolitisom iznosi 25,00 uz interkvartilni raspon 22,25 - 28,25. Nije nađena statistički

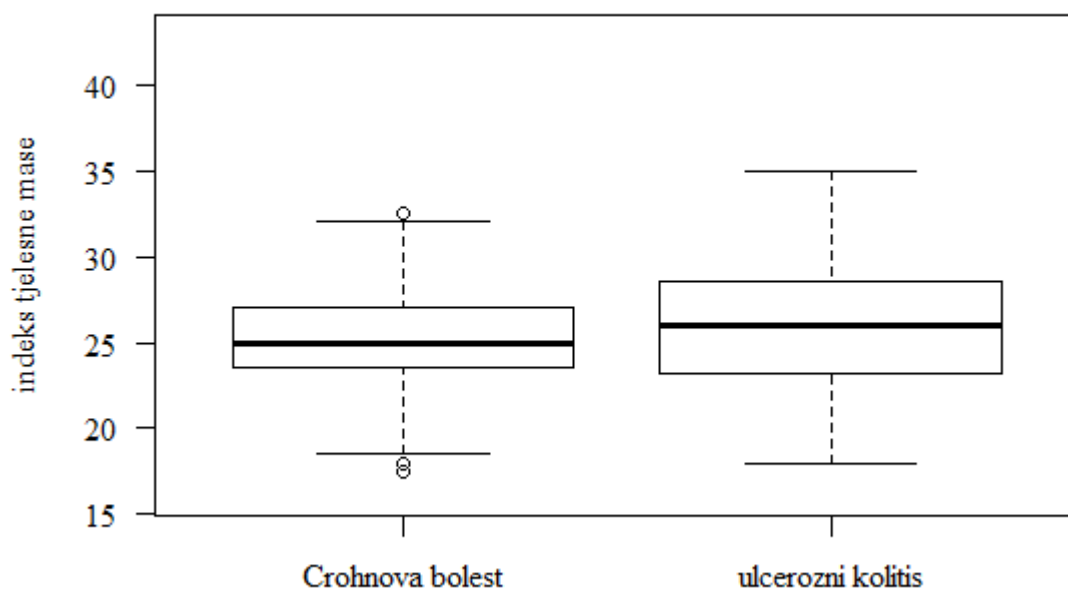


značajna razlika u indeksu tjelesne mase kod žena s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom ( $p=0.1002$ ; Mann Whitney U test) (Slika 5.2.).



Slika 5.2. Usporedba ITM-a žena oboljelih od CB-a i UK-a

Medijan indeksa tjelesne mase kod muškaraca s Crohnovom bolesti iznosi 25,00 uz interkvartilni raspon 23,50 - 27,00. Medijan indeksa tjelesne mase kod muškaraca s ulceroznim kolitisom iznosi 26,00 uz interkvartilni raspon 23,25 - 28,50. Nije nađena statistički značajna razlika u indeksu tjelesne mase kod muškaraca s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom ( $p=0.0979$ ; Mann Whitney U test) (Slika 5.3.).



Slika 5.3. Usporedba ITM-a muškaraca oboljelih od CB-a i UK-a

U Tablici 5.10. prikazana je razdioba ITM-a bolesnika po kategorijama uhranjenosti. Nije bilo statistički značajne razlike u kategorijama ITM-a gledano prema vrsti bolesti.

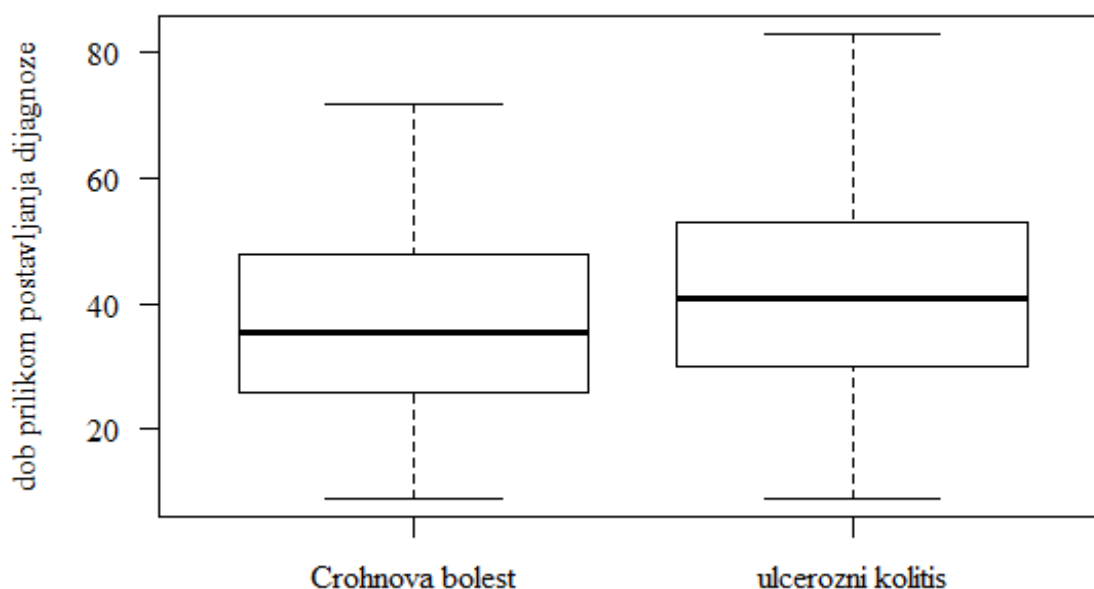
Tablica 5.10. Razdioba bolesnika prema kategorijama ITM-a

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema kategorijama ITM-a</b>			
Pothranjenost < 18,50	7 (6,14)	5 (2,53)	0,087
Normalna tjelesna masa 18,50 - 24,99	43 (37,72)	75 (37,88)	
Prekomjerna tjelesna masa 25 - 29,99	54 (47,37)	84 (42,42)	
Pretilost > 30	10 (8,77)	34 (17,17)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzakti test

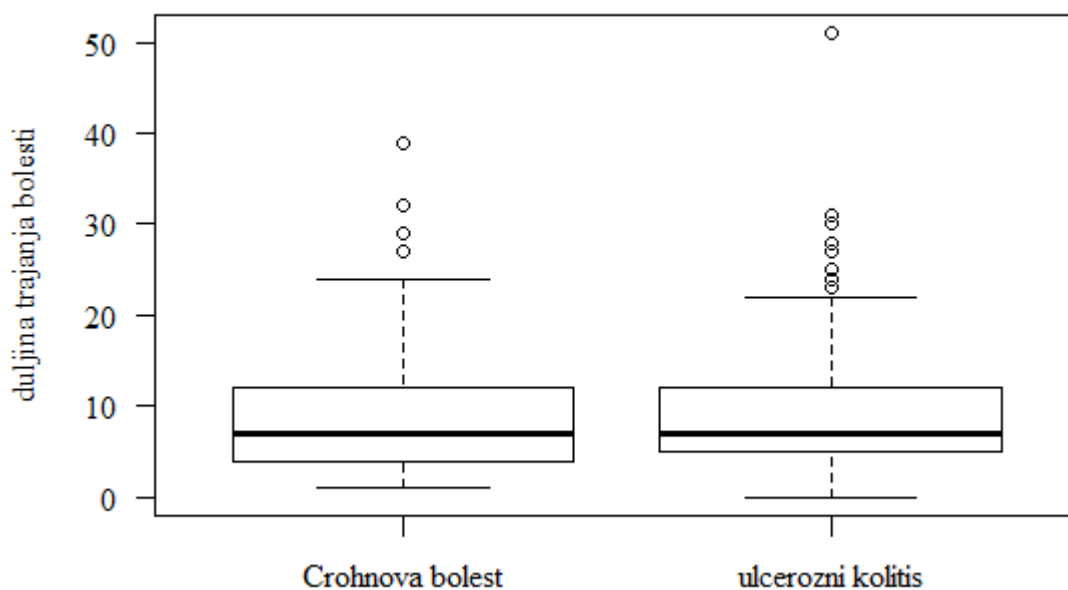
#### 5.4. Analiza osobne i obiteljske anamneze ispitanika prema vrsti bolesti

Gledajući raspodjelu bolesnika prema starosnoj dobi prilikom postavljanja dijagnoze nađena je statistički značajna razlika ( $p=0,009$ ; Mann Whitney test) između bolesnika s dijagnozom Crohnove bolesti i bolesnika s dijagnosticiranim ulceroznog kolitisa. Medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti iznosi 35,50 uz interkvartilni raspon 26,00 - 48,00. Medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika s dijagnozom ulceroznog kolitisa iznosi 41,00 uz interkvartilni raspon 30,00 - 53,00 (Slika 5.4.).



Slika 5.4. Raspodjela bolesnika prema dobi prilikom postavljanja dijagnoze

Nije utvrđena statistički značajna razlika u duljini trajanja bolesti između bolesnika s dijagnozom Crohnove bolesti i s dijagnosticiranim ulceroznim kolitisom ( $p=0,597$ ; Mann Whitney U test). Medijan duljine trajanja bolesti kod ispitanika s Crohnovom bolesti iznosi 7,00 godina uz interkvartilni raspon 4,00 - 12,00. Medijan duljine trajanja bolesti kod ispitanika s ulceroznim kolitisom također iznosi 7,00 godina uz interkvartilni raspon 5,00 - 12,00 (Slika 5.5.).



Slika 5.5. Raspodjela ispitanika prema duljini trajanja bolesti

Većina bolesnika uključenih u istraživanje boluje i od drugih bolesti. U Tablici 5.11. prikazana je raspodjela ispitanika oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa u odnosu na prisutnost drugih bolesti, pri čemu nema statistički značajne razlike u odnosu na vrstu bolesti.

Tablica 5.11. Raspodjela bolesnika u odnosu na prisutnost drugih bolesti

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o postojanju drugih bolesti</b>			
Ne	61 (53,51)	97 (48,99)	0,515
Da	53 (46,49)	101 (51,01)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Gledajući raspodjelu ispitanika u odnosu na vrstu prisutne druge bolesti utvrđena je statistički značajna razlika između oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa ( $p=0,037$ ; Fisherov egzaktni test) (Tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Raspodjela ispitanika u ovisnosti o vrsti drugih bolesti

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o vrsti drugih bolesti</b>			
Ne boluje	61 (53,51)	97 (48,99)	0,037
Kardiovaskularne bolesti	15 (13,16)	16 (8,08)	
Šećerna bolest	0 (0,00)	5 (2,53)	
Bolesti GI trakta	4 (3,51)	10 (5,05)	
Neurološke bolesti	2 (1,75)	0 (0,00)	
Psihijatrijske bolesti	3 (2,56)	4 (2,02)	
Maligne bolesti	2 (1,75)	0 (0,00)	
Kombinacija kroničnih bolesti	27 (23,68)	66 (33,33)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Prisutnost pozitivne obiteljske anamneze na upalne bolesti crijeva podjednako utječe na pojavnost Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa, međutim, taj se utjecaj nije pokazao statistički značajnim (Tablica 5.13.).

Tablica 5.13. Utjecaj pozitivne obiteljske anamneze na pojavnost CB-a i UK-a

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi</b>			
Ne	100 (87,72)	174 (87,88)	>0,999
Da	14 (12,28)	24 (12,12)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Detaljnou analizom jačine krvnoga srodstva oboljelih od UBC-a i bolesnika uključenih u istraživanje nije utvrđena statistička značajnost. Pojavnost karcinoma kolona kod članova

obitelji utječe na pojavnost CB-a i UK-a, iako nije utvrđena statistička značajnost (Tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Utjecaj krvnog srodstva i karcinoma kolona u obitelji na pojavnost CB-a i UK-a

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o krvnom srodstvu s oboljelima od UBC-a</b>			
Bez bolesti u obitelji	100 (87,72)	174 (87,88)	0,830
Otac /majka	8 (7,02)	10 (5,05)	
Brat /sestra	2 (1,75)	6 (3,03)	
Član šire obitelji	4 (3,51)	8 (4,04)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o pojavi karcinoma kolona u obitelji</b>			
Ne	110 (96,49)	187 (94,44)	0,585
Da	4 (3,51)	11 (5,56)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzakti test

### 5.5. Analiza fenotipa upalnih bolesti crijeva

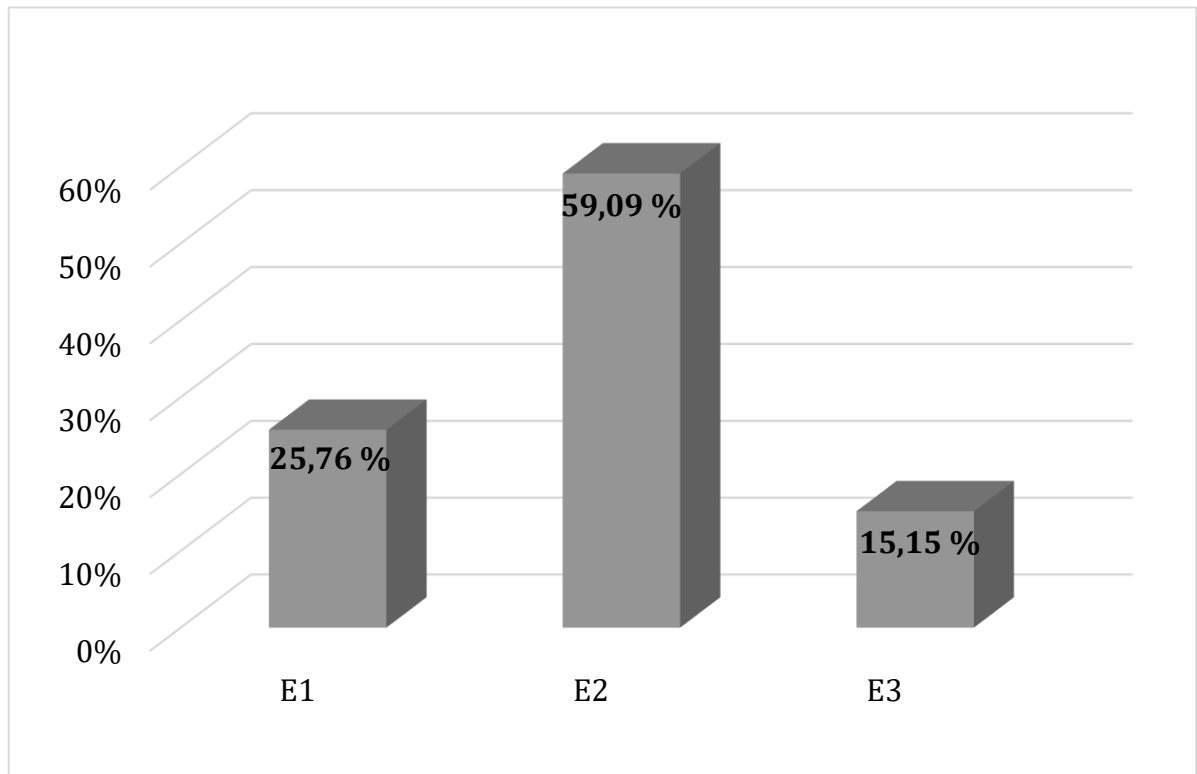
U Tablici 5.15. prikazana je raspodjela ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti prema Montrealskoj klasifikaciji. Bolest se najčešće manifestirala kao fenotip A2L2B1. Utvrđena je statistički značajna razlika u proporcijama prema dobi ispitanika (fenotip A), lokalizaciji bolesti (fenotip L) te ponašanju bolesti (fenotip B) ( $p < 0,001$ ; Hi-kvadrat test).

Tablica 5.15. Raspodjela ispitanika s CB-om prema fenotipu bolesti

fenotip	1	2	3	ukupno	p*
A (dob)	6 (5,3%)	59 (51,7%)	49 (43%)	114	<0.001
L (lokacija)	21 (18,4%)	61 (53,5%)	32 (28,1%)	114	<0.001
B (ponašanje)	66 (58%)	39 (34%)	9 (8 %)	114	<0.001

\*Hi-kvadrat test

Fenotip ulceroznoga kolitisa analiziran je prema Montrealskoj klasifikaciji. Bolest se u 119 (59,09 %) oboljelih od ulceroznoga kolitisa manifestirala kao ljevostrani kolitis (fenotip E2) te je utvrđena statistički značajna razlika u proporcijama ( $p < 0,001$ ; Hi-kvadrat test) (Slika 5.6.).



Slika 5.6. Raspodjela oboljelih od UK-a prema fenotipu bolesti

#### 5.6. Analiza aktivnosti bolesti prema odgovarajućem indeksu

Aktivnost bolesti ulceroznoga kolitisa prema Mayo indeksu te aktivnost Crohnove bolesti prema Harvey-Bradshawovom indeksu (HBI) prikazana je u Tablici 5.16. Nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na vrstu upalne bolesti crijeva.

Tablica 5.16. Raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest (HBI)	Ulcerozni kolitis (Mayo indeks)	
<b>Raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a</b>			
Aktivna bolest	39 (34,00)	79 (40,00)	0,335
Inaktivna bolest	75 (66,00)	119 (60,00)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzaktni test, HBI- Harvey-Bradshawov indeks

### 5.7. Analiza primijenjenoga liječenja u odnosu na vrstu bolesti

Lijekove za liječenje upalne bolesti crijeva trenutno koristi 237 (75,96 %) ispitanika, od kojih značajnije više oni s dijagnozom Crohnove bolesti ( $p=0,031$ ; Fisherov egzaktni test). Najčešće primjenjivana terapija su aminosalicilati (sulfasalazin, pentaza, salofalk, asacol), za 149 (62,86 %) ispitanika, značajno više za liječenje ulceroznoga kolitisa ( $p<0,001$ ; Hi-kvadrat test). Samo aminosalicilate koriste značajnije više ispitanici s ulceroznim kolitisom, a ostale vrste terapije ispitanici s Crohnovom bolesti (Tablica 5.17.).

Tablica 5.17. Raspodjela ispitanika u odnosu na primijenjeno liječenje

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na primijenjenu terapiju</b>			
Bez terapije	19 (16,66)	56 (28,28)	<0,001
Aminosalicilati	40 (35,08)	109 (55,05)	
Ostale vrste lijekova	55 (48,24)	33 (16,67)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Analizom primijenjenoga liječenja oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa po svim skupinama lijekova u odnosu na vrstu bolesti potvrđena je statistički značajna razlika ( $p<0,001$ ; Hi-kvadrat test) (Tablica 5.18.).



Tablica 5.18. Raspodjela ispitanika prema vrsti primijenjenoga liječenja

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na primijenjenu terapiju</b>			
Bez terapije	19 (16,66)	56 (28,28)	<0,001
Aminosalicilati	40 (35,08%)	109 (55,05)	
Kortikosteroidi	2 (1,75)	1 (0,51)	
Imunosupresivi	7 (6,14)	5 (2,53)	
Biološka terapija	7 (6,14)	3 (1,51)	
Kombinacija klasičnih lijekova	27 (23,68)	20 (10,10)	
Kombinacija klasičnih i bioloških lijekova	12 (10,53)	4 (2,02)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzaktni test

#### 5.8. Analiza životnih navika u odnosu na vrstu bolesti

U Tablici 5.19. i Tablici 5.20. prikazane su životne navike oboljelih od CB-a i UK-a vezane uz pušenje i konzumaciju alkoholnih pića. Nije nađena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika u odnosu na učestalost pušenja, te konzumacije alkoholnih pića između bolesnika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Tablica 5.19. Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost pušenja

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost pušenja</b>			
Nepušač	66 (57,89)	109 (55,05)	0,252
Pušač	29 (25,44)	41 (20,71)	
Bivši pušač	19 (16,67)	48 (24,24)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Tablica 5.20. Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost konzumacije alkohola

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost konzumacije alkohola</b>			
Uopće ne konzumira	53 (46,49)	104 (52,53)	0,340
Umjereno konzumira	61 (53,51)	92 (46,46)	
Često konzumira	0 (0,00)	2 (1,01)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzakti test

Istraživanjem se pokazalo da je 86 (75,44 %) ispitanika oboljelih od Crohnove bolesti i 162 (81,82 %) ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa prije postavljanja dijagnoze UBC-a konzumiralo 2 - 3 obroka dnevno. Nije bilo statistički značajne razlike u broju konzumiranih obroka prije postavljanja dijagnoze promatrano prema vrsti bolesti (Tablica 5.21.).

Tablica 5.21. Raspodjela ispitanika prema broju obroka prije postavljanja dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema broju dnevnih obroka prije postavljanja dijagnoze</b>			
1 obrok dnevno	0 (0,00)	1 (0,51)	0,365
2 - 3 obroka dnevno	86 (75,44)	162 (81,82)	
4 - 5 obroka dnevno	27 (23,68)	34 (17,17)	
Više od 5 obroka dnevno	1 (0,88)	1 (0,51)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzakti test

Analizom broja dnevnih obroka ispitanika nakon postavljanja dijagnoze UBC-a pokazalo se da 87(76,32 %) ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti i 173 (87,37 %) ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa nije promijenilo broj dnevnih obroka nakon postavljanja

dijagnoze, iako je utvrđena statistički značajna razlika u broju obroka nakon postavljene dijagnoze prema vrsti bolesti ( $p=0,018$ , Fisherov egzaktni test) (Tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Raspodjela ispitanika prema broju obroka nakon postavljanja dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema broju dnevnih obroka nakon postavljanja dijagnoze</b>			
Isti broj obroka dnevno	87 (76,32)	173 (87,37)	0,018
Veći broj obroka dnevno	24 (21,05)	19 (9,60)	
Manji broj obroka dnevno	3 (2,63)	6 (3,03)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Promatrajući upalne bolesti crijeva zbirno, istraživanje je pokazalo statistički značajne razlike u odabiru pojedinih vrsta namirnica prije i nakon postavljanja dijagnoze. Odabir mesa kao najzastupljenije namirnice značajno se smanjio nakon postavljanja dijagnoze ( $p<0.001$ ; McNemarov test), dok se odabir žitarica (kruha, tjestenine, riže) kao najzastupljenije namirnice značajno povećao nakon postavljanja dijagnoze ( $p<0.001$ ; McNemarov test). Nije došlo do statistički značajne promjene u odabiru mlijeka i mliječnih proizvoda, voća i povrća, te odabiru raznovrsne prehrane nakon postavljanja dijagnoze (Tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Najzastupljenija skupina namirnica u obroku prije i nakon dijagnoze UBC-a

Skupine namirnica	Broj ispitanika (%)		p ‡
	Zastupljenost pojedinih skupina namirnica		
	Prije dijagnoze	Nakon dijagnoze	
Meso	31 (9,94)	2 (0,64)	<0,001
Mliječni proizvodi	1 (0,32)	5 (1,60)	0,133
Voće i povrće	0 (0,00)	3 (0,96)	0,248
Žitarice	1 (0,32)	16 (5,13)	<0,001
Raznovrsna prehrana	279 (89,42)	286 (91,67)	0,296
Ukupno	312 (100)	312 (100)	

‡McNemarov test

U Tablici 5.24. i Tablici 5.25. prikazani su rezultati dobiveni analizom najzastupljenijih skupina namirnica u obroku ispitanika prije te nakon postavljanja dijagnoze u odnosu na vrstu bolesti. U ovome slučaju nije nađena statistički značajna razlika u konzumaciji skupina namirnica prije te nakon postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa.

Tablica 5.24. Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku prije postavljanja dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku prije postavljanja dijagnoze</b>			
Meso	11 (9,65)	20 (10,10)	0,694
Mliječni proizvodi	1 (0,88)	0 (0,00)	
Voće i povrće	0 (0,00)	0 (0,00)	
Žitarice	0 (0,00)	1 (0,51)	
Raznovrsna prehrana	102 (89,47)	177 (89,39)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Tablica 5.25. Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku nakon postavljanja dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku nakon postavljanja dijagnoze</b>			
Meso	0 (0,00)	2 (1,01)	0,776
Mliječni proizvodi	2 (1,75)	3 (1,52)	
Voće i povrće	2 (1,75)	1 (0,51)	
Žitarice	6 (5,26)	10 (5,05)	
Raznovrsna prehrana	104 (91,23)	182 (91,92)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Statistički značajna razlika nađena je kod provođenja posebnoga prehrambenog režima u odnosu na vrstu upalne bolesti crijeva ( $p=0,001$ ; Hi-kvadrat test) (Tablica 5.26.).

Tablica 5.26. Raspodjela ispitanika u odnosu na provođenje posebnoga prehrambenog režima

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema provođenju posebnog prehrambenog režima</b>			
Ne provodi	61 (53,51)	143 (72,22)	0,001
Provodi	53 (46,49)	55 (27,28)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Istraživanje je pokazalo da 48 (42,11 %) oboljelih od Crohnove bolesti i 80 (40,40 %) oboljelih od ulceroznoga kolitisa koristi alternativne pripravke u liječenju upalne bolesti. Nije utvrđena statistički značajna razlika prema vrsti upalne bolesti crijeva u odnosu na oblik korištenih alternativnih pripravaka (Tablica 5.27.).

Tablica 5.27. Raspodjela ispitanika prema tipu korištenih alternativnih pripravaka

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema tipu alternativnih pripravaka</b>			
Ne koristi alternativno liječenje	66 (57,89)	118 (59,60)	0,600
Koristi biljne pripravke	17 (14,91)	37 (18,69)	
Koristi probiotike	11 (9,65)	18 (9,09)	
Koristi folnu kiselinu i vitamin D	20 (17,54)	25 (12,63)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Istraživanje je pokazalo kako se svakodnevnom tjelesnom aktivnosti bavi 84 (73,70 %) ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti i 159 (80,30 %) oboljelih od ulceroznoga kolitisa.

Nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika koji se bave i koji se ne bave svakodnevnom tjelesnom aktivnosti promatrano prema vrsti bolesti (Tablica 5.28.).

Tablica 5.28. Raspodjela ispitanika u odnosu na svakodnevnu tjelesnu aktivnost

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti</b>			
Ne provodi	30 (26,32)	39 (19,70)	0,224
Provodi	84 (73,68)	159 (80,30)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Između ispitanika koji se svakodnevno bave tjelesnom aktivnosti podjednak je broj onih koji vježbaju laganim ili umjerenim intenzitetom, dok intenzivno vježba samo 23 (9,70 %) ispitanika s upalnim bolestima crijeva. Nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti bolesti u odnosu na intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti (Tablica 5.29.).

Tablica 5.29. Raspodjela ispitanika u odnosu na intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema intenzitetu svakodnevne tjelesne aktivnosti</b>			
Laka tjelesna aktivnost	35 (41,66)	74 (46,54)	0,740
Umjerena tjelesna aktivnost	40 (47,61)	71 (44,65)	
Intenzivna tjelesna aktivnost	9 (10,71)	14 (8,81)	
Ukupno	84 (100)	159 (100)	

\*Hi-kvadrat test

### 5.9. Analiza okolišnih čimbenika rizika u odnosu na vrstu bolesti

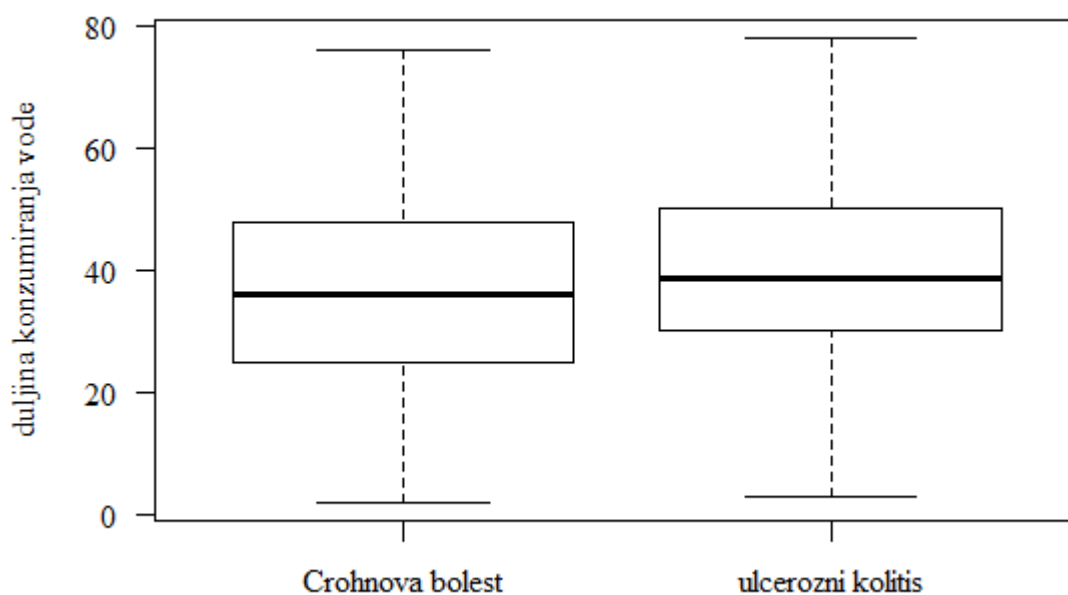
U Tablici 5.30. prikazana je raspodjela oboljelih od CB-a i UK-a prema tipu vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju. Nije nađena statistički značajna razlika u vrsti UBC-a u odnosu na opskrbu vodom za ljudsku potrošnju iz gradskoga vodovoda, lokalnoga (seoskog) vodovoda, vode iz kopanih zdenaca (bunari) i vode iz plastičnih galona ili plastičnih boca.

Tablica 5.30. Raspodjela ispitanika prema tipu vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju

	Broj ispitanika (%)		p†
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema tipu vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju</b>			
Gradski vodovod	77 (67,54)	146 (73,74)	0,111
Lokalni vodovod	22 (19,30)	36 (18,18)	
Kopani zdenac	10 (8,77)	15 (7,58)	
Plastični galoni	5 (4,39)	1 (0,51)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

†Fisherov egzakti test

Medijan duljine konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe kod ispitanika s Crohnovom bolesti iznosi 36,00 godina uz interkvartilni raspon 25,00 - 48,00, dok kod ispitanika s ulceroznim kolitisom iznosi 38,50 godina uz interkvartilni raspon 30,00 - 50,00. Ne postoji statistički značajna razlika u duljini trajanja konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe kod ispitanika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom ( $p=0,132$ , Mann Whitney U test) (Slika 5.7.).



Slika 5.7. Raspodjela ispitanika prema duljini konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe

Gledajući zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju koju oboljeli od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa konzumiraju, nije bilo statistički značajne razlike (Tablica 5.31.).

Tablica 5.31. Raspodjela ispitanika u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika prema zdravstvenoj ispravnosti vode za ljudsku potrošnju</b>			
Voda nije zdravstveno ispravna	23 (20,18)	31 (15,66)	0,389
Voda je zdravstveno ispravna	91 (79,82)	167 (84,34)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test



U sklopu istraživanja provedena je laboratorijska analiza ukupno 65 uzoraka vode za piće s područja istočne Hrvatske. U Vukovarsko-srijemskoj županiji analiziran je ukupno 31 uzorak vode za ljudsku potrošnju od čega je 20 (64,51 %) bilo iz gradskoga vodovoda, 7 (22,58 %) iz lokalnih vodovoda i 4 (12,90 %) iz kopanih zdenaca. Istraživanje je pokazalo kako je u toj županiji bilo 29,03 % zdravstveno neispravnih uzoraka vode za piće. U Tablici 5.32. prikazane su dobivene vrijednosti mikrobiološke analize, a u Tablici 5.33. vrijednosti kemijske analize te odstupanja od maksimalno dopuštenih koncentracija (MDK) s područja ove županije. Nadalje, jedino je na području te županije pronađeno odstupanje od maksimalno dopuštene koncentracije arsena i to u lokalnome (seoskom) vodovodu u navedenim selima: Nijemci = 45 µg/L, Markušica = 213 µg/L i Privlaka = 83 µg/L.

S područja Požeško-slavonske županije analizirano je ukupno 15 uzoraka, od čega 4 (26,67 %) iz gradskoga vodovoda i 11 (73,33 %) iz kopanih zdenaca. Istraživanje je pokazalo kako je u toj županiji bilo 80,00 % zdravstveno neispravnih uzoraka vode za piće. U Tablici 5.34. prikazane su dobivene vrijednosti mikrobiološke analize, a u Tablici 5.35. vrijednosti kemijske analize te odstupanja od maksimalno dopuštenih koncentracija s područja navedene županije.

U Virovitičko-podravskoj županiji uzorkovano je 19 uzoraka vode od čega 8 (42,10 %) iz gradskoga vodovoda, 3 (15,79 %) iz lokalnih vodovoda i 8 (42,11 %) iz kopanih zdenaca. Istraživanje je pokazalo kako je u toj županiji bilo 47,36 % zdravstveno neispravnih uzoraka vode za piće. U Tablici 5.36. prikazane su dobivene vrijednosti mikrobiološke analize, a u Tablici 5.37. vrijednosti kemijske analize te odstupanja od maksimalno dopuštenih koncentracija s područja navedene županije.

Tablica 5.32. Mikrobiološka analiza vode za ljudsku potrošnju Vukovarsko-srijemske županije

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Broj kolonija /1ml/ 37°C	Broj kolonija /1ml/ 22°C	Koliformne bakterije broj/100ml	Escherichia Coli broj/100ml	Enterokoki broj/100ml	Chlostridium Perfringens broj/100ml
			<b>MDK</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Vukovarsko srijemska</b>	<b>Javni vodovod</b>	<b>20</b>	<b>Srednja vrijednost /SD</b>	1,30±3,81	1,45±4,22	0	0	0	0
	<b>Lokalni (seoski)</b>	<b>7</b>		50,33±119,89	0,20±0,44	56,85±104,10	16,14±42,27	13,14±31,38	0
	<b>Kopani zdenci</b>	<b>4</b>		159,0±122,54	127,0±109,82	100,50±113,89	4,25±5,43	8,50±8,38	0
	<b>Ukupan broj uzoraka</b>	<b>31</b>							

MDK-maksimalno dopuštena koncentracija

Tablica 5.33. Kemijska analiza vode za ljudsku potrošnju Vukovarsko-srijemske županije

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Mutnoća	Boja(Pt/Co)	Miris	pH pri 25°C	El. vodljivost	Utrošak KMnO <sub>4</sub>	Amonijak
			<b>MDK</b>	<b>4 NTU</b>	<b>20</b>	<b>bez</b>	<b>6,5-9,5</b>	<b>2500 µS/cm</b>	<b>5 mg O<sub>2</sub>/L</b>	<b>0,5 mg NH<sub>4</sub>/L</b>
<b>Vukovarsko srijemska</b>	<b>Javni vodovod</b>	<b>20</b>	<b>Srednja vrijednost /SD</b>	0,47±0,38	1,80±1,85	bez	7,57±0,21	482,15±92,02	1,41±0,63	0
	<b>Lokalni (seoski)</b>	<b>7</b>		1,21±1,46	10,73±14,15	bez	7,60±0,28	699,57±163,87	1,33±1,52	<b>0,63±0,29</b>
	<b>Kopani zdenci</b>	<b>4</b>		1,57±2,05	35,25±59,25	bez	7,43±0,13	853,75±248,13	1,07±0,67	<b>1,17±0</b>
	<b>Ukupan broj uzoraka</b>	<b>31</b>								

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Nitriti	Nitrati	Kloridi	Mangan	Aluminij	Željezo
			<b>MDK</b>	<b>0,50 mgNO<sub>2</sub>/L</b>	<b>50 mgNO<sub>3</sub>/L</b>	<b>250 mg/L</b>	<b>50 µg/L</b>	<b>200 µg/L</b>	<b>200 µg/L</b>
<b>Vukovarsko srijemska</b>	<b>Javni vodovod</b>	<b>20</b>	<b>Srednja vrijednost /SD</b>	0	7,71±5,42	23,55±10,18	29,67±16,23	42,21±28,22	8,67±22,94
	<b>Lokalni (seoski)</b>	<b>7</b>		0,05±0	22,70±31,28	16,97±11,16	<35	<35	223,50
	<b>Kopani zdenci</b>	<b>4</b>		<b>1,18±0</b>	44,69±18,42	38,90±21,26	<b>154,40±43,0</b>	<35	<b>712,0±0</b>
	<b>Ukupan broj uzoraka</b>	<b>31</b>							

MDK-maksimalno dopuštena koncentracija; **Arsen (MDK ≤10 µg/L)** lokalni seoski vodovod: Nijemci=45 µg/L, Markušica=213 µg/L, Privlaka=83 µg/L

Tablica 5.34. Mikrobiološka analiza vode za ljudsku potrošnju Požeško-slavonske županije

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Broj kolonija /1ml/ 37°C	Broj kolonija /1ml/ 22°C	Koliformne bakterije broj/100ml	Escherichia Coli broj/100ml	Enterokoki broj/100ml	Chlostridium Perfringens broj/100ml
			MDK	20	100	0	0	0	0
Požeško slavonska	Javni vodovod	4	Srednja vrijednost /SD	0,25±0,5	2,0±2,82	0	0	0	0
	Lokalni (seoski)	0		0	0	0	0	0	0
	Kopani zdenci	11		36,88±25,74	97,0±59,18	12,0±14,74	2,66±6,63	0,88±2,66	0
	Ukupan broj uzoraka	15							

MDK-maksimalno dopuštena koncentracija

Tablica 5.35. Kemijska analiza vode za ljudsku potrošnju Požeško-slavonske županije

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Mutnoća	Boja(Pt/Co)	Miris	pH pri 25°C	El. vodljivost	Utrošak KMnO <sub>4</sub>	Amonijak
			MDK	4 NTU	20	bez	6,5-9,5	2500 µS/cm	5 mg O <sub>2</sub> /L	0,5 mg NH <sub>4</sub> /L
Požeško slavonska	Javni vodovod	4	Srednja vrijednost /SD	1,50±1,87	9,75±16,93	bez	7,60±0,21	310,0±159,51	0,83±0,86	0,04±0
	Lokalni (seoski)	0								
	Kopani zdenci	11		1,17±1,78	14,81±16,56	bez	7,17±0,18	950,11±520,06	1,54±1,82	0,04±0
	Ukupan broj uzoraka	15								

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Nitriti	Nitrati	Kloridi	Mangan	Aluminij	Željezo
			MDK	0,50 mgNO <sub>2</sub> /L	50 mgNO <sub>3</sub> /L	250 mg/L	50 µg/L	200 µg/L	200 µg/L
Požeško slavonska	Javni vodovod	4	Srednja vrijednost /SD	0,031±0	5,73±4,44	7,55±1,17	<35	<35	<50
	Lokalni (seoski)	0							
	Kopani zdenci	11		0,04±0	70,69±49,01	55,16±31,14	<35	<35	66,70±0
	Ukupan broj uzoraka	15							

MDK-maksimalno dopuštena koncentracija

Tablica 5.36. Mikrobiološka analiza vode za ljudsku potrošnju Virovitičko-podravske županije

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Broj kolonija /1ml/ 37°C	Broj kolonija /1ml/ 22°C	Koliformne bakterije broj/100ml	Escherichia Coli broj/100ml	Enterokoki broj/100ml	Chlostridium Perfringens broj/100ml
			<b>MDK</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Virovitičko podravska</b>	<b>Javni vodovod</b>	<b>8</b>	<b>Srednja vrijednost /SD</b>	2,75 ± 4,23	13,62 ± 32,90	0	0	0	0
	<b>Lokalni (seoski)</b>	<b>3</b>		4,0±4,35	34,33±23,02	155,33±243,69	0	0	0
	<b>Kopani zdenci</b>	<b>8</b>		209,37±213,55	520,25±630,88	4990,50±6175,08	45,75±89,64	134,12±143,61	0
	<b>Ukupan broj uzoraka</b>	<b>19</b>							

MDK-maksimalno dopuštena koncentracija

Tablica 5.37. Kemijska analiza vode za ljudsku potrošnju Virovitičko-podravске županije

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Mutnoća	Boja(Pt/Co)	Miris	pH pri 25°C	El. vodljivost	Utrošak KMnO <sub>4</sub>	Amonijak
			<b>MDK</b>	<b>4 NTU</b>	<b>20</b>	<b>bez</b>	<b>6,5-9,5</b>	<b>2500 µS/cm</b>	<b>5 mg O<sub>2</sub>/L</b>	<b>0,5 mg NH<sub>4</sub>/L</b>
<b>Virovitičko podavska</b>	<b>Javni vodovod</b>	<b>8</b>	<b>Srednja vrijednost /SD</b>	0,84±0,61	<3	bez	7,74±0,25	502,75±208,06	0,85±0,38	0
	<b>Lokalni (seoski)</b>	<b>3</b>		0,31±0,03	<3	bez	7,80±0,20	538,0±91,02	0,27±0,05	0
	<b>Kopani zdenci</b>	<b>8</b>		1,13±0,97	<3	bez	7,25±0,25	825,25±339,23	0,92±0,81	0
	<b>Ukupan broj uzoraka</b>	<b>19</b>								

Županija	Vrsta vodoopskrbe	Broj uzoraka		Nitriti	Nitrati	Kloridi	Mangan	Aluminij	Željezo
			<b>MDK</b>	<b>0,50 mgNO<sub>2</sub>/L</b>	<b>50 mgNO<sub>3</sub>/L</b>	<b>250 mg/L</b>	<b>50 µg/L</b>	<b>200 µg/L</b>	<b>200 µg/L</b>
<b>Virovitičko podavska</b>	<b>Javni vodovod</b>	<b>8</b>	<b>Srednja vrijednost /SD</b>	0	3,66±7,32	11,0±7,30	12,13±7,51	84,37±86,85	10,0±13,78
	<b>Lokalni (seoski)</b>	<b>3</b>		0	7,80±35,06	26,40±28,83	14,67±5,13	23,67±2,08	5,0±0
	<b>Kopani zdenci</b>	<b>8</b>		0	37,90±19,80	61,35±62,64	21,0±11,65	121,0±248,05	12,50±14,92
	<b>Ukupan broj uzoraka</b>	<b>19</b>							

MDK-maksimalno dopuštena koncentracija

Analizom izloženosti Domovinskom ratu u recentnoj prošlosti, kao indikatoru egzogenoga kroničnog stresa, utvrđena je statistički značajna razlika između ispitanika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom ( $p < 0,001$ ; Hi-kvadrat test). Među ispitanicima koji su bili izloženi Domovinskome ratu, gotovo je dvostruko veći postotak oboljelih od ulceroznoga kolitisa u odnosu na Crohnovu bolest. Postoji statistički značajna razlika prema vrsti bolesti u odnosu na status oboljelih za vrijeme Domovinskoga rata ( $p < 0,001$ ; Hi-kvadrat test), pri čemu je najveća razlika u udjelu oboljelih od ulceroznoga kolitisa u odnosu na Crohnovu bolest među ispitanicima koji su bili u statusu civila tijekom Domovinskoga rata. Statistički značajna razlika postoji također prema vrsti bolesti među ispitanicima koji danas žive na području koje je bilo zahvaćeno ratnim zbivanjima ( $p < 0,001$ ; Hi-kvadrat test) (Tablica 5.38.).

Tablica 5.38. Raspodjela ispitanika u odnosu na izloženost Domovinskom ratu

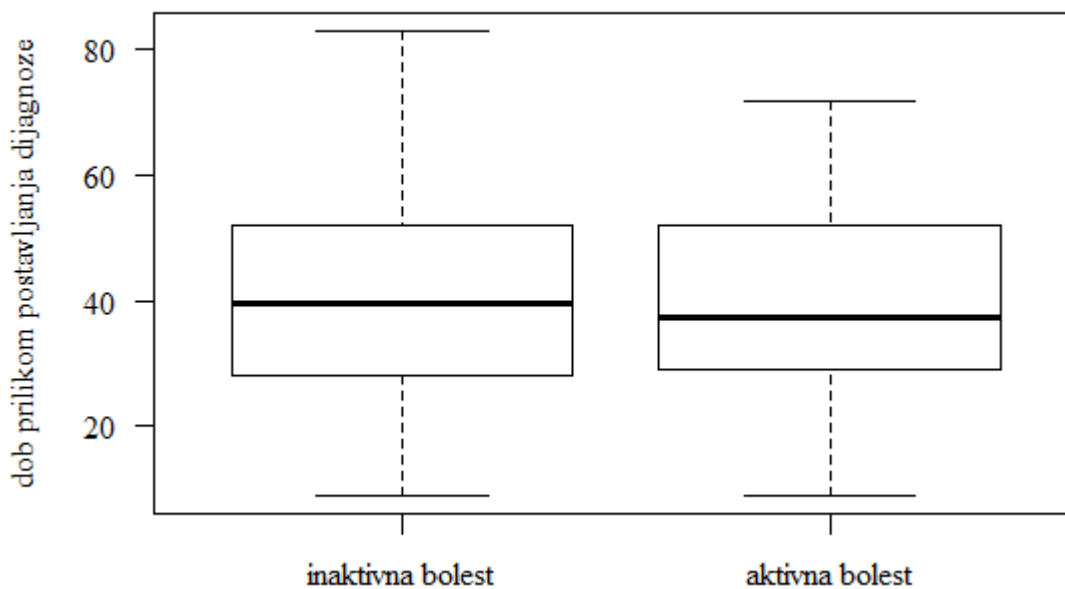
	Broj ispitanika (%)		p*
	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na izloženost Domovinskom ratu</b>			
Ne	71 (62,28)	71 (35,86)	<0,001
Da	43 (37,72)	127 (64,14)	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na status za vrijeme Domovinskoga rata</b>			
Nije bio zahvaćen ratnim zbivanjima	69 (60,53)	69 (34,85)	<0,001
Dijete u dobi od 2-14 godina	14 (12,28)	24 (12,12)	
Civil	17 (14,91)	77 (38,89)	
Branitelj	14 (12,28)	28 (14,14)	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na život na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti</b>			
Ne	66 (57,89)	64 (32,32)	<0,001
Da	48 (42,11)	134 (67,68)	
Ukupno	114 (100)	198 (100)	

\*Hi-kvadrat test



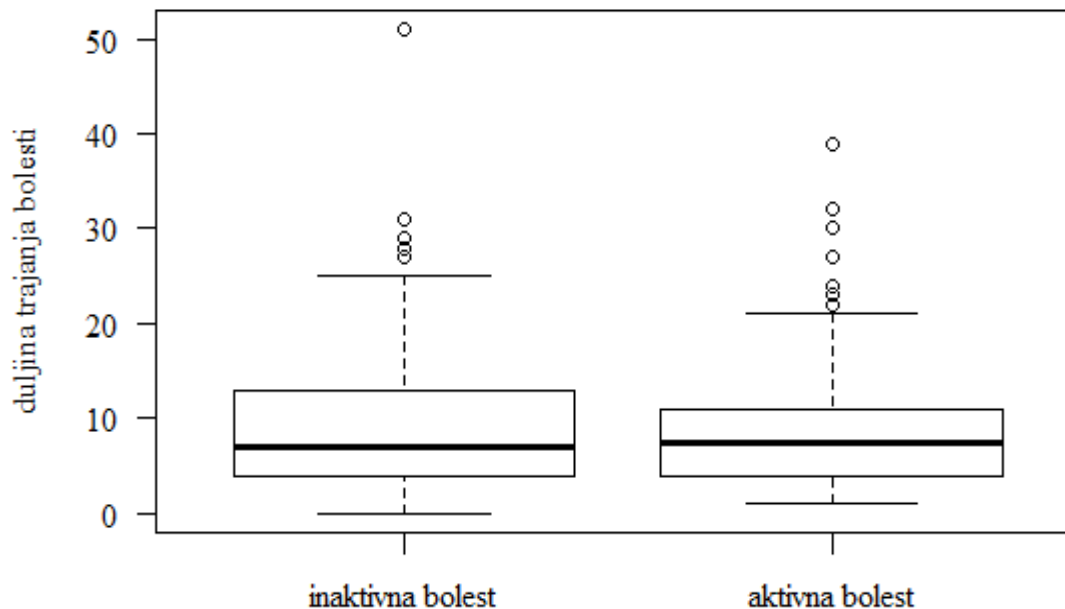
### 5.10. Međuodnos osobne i obiteljske anamneze ispitanika u odnosu na aktivnost upalnih bolesti crijeva

Raspodjela ispitanika prema starosnoj dobi prilikom postavljanja dijagnoze UBC-a u odnosu na aktivnost bolesti nije pokazala statistički značajnu razliku ( $p=0,7639$ ; Mann Whitney U test). Medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika s inaktivnom bolesti iznosi 39,50 uz interkvartilni raspon 28,00 - 52,00. Medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika s aktivnom bolesti iznosi 37,50 uz interkvartilni raspon 29,00 - 52,00 (Slika 5.8.).



Slika 5.8. Raspodjela ispitanika prema dobi prilikom postavljanja dijagnoze

Istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u duljini trajanja bolesti između ispitanika s aktivnom i inaktivnom bolesti ( $p=0,931$ ; Mann Whitney U test). Medijan duljine trajanja bolesti kod ispitanika s inaktivnom bolesti iznosi 7,00 godina uz interkvartilni raspon 4,00 - 13,00. Medijan duljine trajanja bolesti kod ispitanika s aktivnom bolesti iznosi 7,50 godina uz interkvartilni raspon 4,00 - 11,00 (Slika 5.9.).



Slika 5.9. Raspodjela ispitanika prema duljini trajanja bolesti

U Tablici 5.39. prikazana je raspodjela ispitanika oboljelih od UBC-a prema aktivnosti bolesti u ovisnosti o prisutnosti drugih bolesti. Nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti kod ispitanika s upalnim bolestima crijeva, s obzirom na prisutnost drugih bolesti.

Tablica 5.39. Raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a u ovisnosti o drugim bolestima

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o postojanju drugih bolesti</b>			
Ne	106 (54,649)	52 (44,07)	0,090
Da	88 (45,36)	66 (55,93)	
Ukupno	194 (62,18)	118 (37,82)	

\*Hi-kvadrat test

Analizom raspodjele ispitanika prema aktivnosti UBC-a u odnosu na vrstu drugih prisutnih bolesti, također nije utvrđena statistički značajna razlika (Tablica 5.40.).

Tablica 5.40. Raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a u ovisnosti o vrsti drugih prisutnih bolesti

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o vrsti drugih bolesti</b>			
Ne boluje	106 (54,64)	52 (44,07)	0,726
Kardiovaskularne bolesti	17 (8,76)	14 (11,86)	
Šećerna bolest	3 (1,55)	2 (1,69)	
Bolesti GI trakta	9 (4,64)	5 (4,24)	
Neurološke bolesti	1 (0,52)	1 (0,85)	
Psihijatrijske bolesti	4 (2,06)	3 (2,54)	
Maligne bolesti	1 (0,52)	1 (0,85)	
Kombinacija kroničnih bolesti	53 (27,32)	40 (33,90)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzakti test

Utjecaj prisutne pozitivne obiteljske anamneze na upalne bolesti crijeva u obitelji na aktivnost bolesti nije se pokazao statistički značajnim (Tablica 5.41.).

Tablica 5.41. Utjecaj pozitivne obiteljske anamneze na aktivnost bolesti kod ispitanika

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi</b>			
Ne	172 (88,66)	102 (86,44)	0,687
Da	22 (11,34)	16 (13,56)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Također, nije utvrđena statistički značajna razlika kada se analizira jačina krvnoga srodstva oboljelih od UBC-a i aktivnost upalnih bolesti crijeva kod ispitanika. Pojavnost karcinoma kolona kod članova obitelji također ne pokazuje statističku značajnost u odnosu na promatranu aktivnost upalnih bolesti crijeva kod ispitanika (Tablica 5.42.).

Tablica 5.42. Utjecaj krvnoga srodstva i karcinoma kolona u obitelji na aktivnost bolesti kod ispitanika

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o krvnom srodstvu s oboljelima od UBC-a</b>			
Bez bolesti u obitelji	172 (88,66)	102 (86,44)	0,743
Otac /majka	9 (4,64)	9 (7,63)	
Brat /sestra	5 (2,58)	3 (2,54)	
Član šire obitelji	8 (4,12)	4 (3,39)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	
<b>Raspodjela ispitanika u ovisnosti o pojavi karcinoma kolona u obitelji</b>			
Ne	188 (96,91)	109 (92,37)	0,099
Da	6 (3,09)	9 (7,63)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzakti test

### 5.11. Međuodnos primijenjenog liječenja i aktivnosti upalnih bolesti crijeva

Gledajući raspodjelu ispitanika s upalnim bolestima crijeva prema aktivnosti bolesti u ovisnosti o primijenjenoj terapiji, postoji statistička značajnost ( $p=0,007$ ; Hi-kvadrat test), pri čemu najveći broj ispitanika, njih 137 (43,91 %), koristi terapiju i ima inaktivnu bolest. Utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na skupinu primijenjene terapije ( $p=0,016$ ; Fisherov egzakti test) (Tablica 5.43.).

Tablica 5.43. Aktivnost UBC-a u odnosu na skupinu primijenjene terapije

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na skupinu primijenjene terapije</b>			
Bez terapije	57 (29,4)	18 (15,2)	0,016
Aminosalicilati	85 (43,8)	64 (54,2)	
Kortikosteroidi	52 (26,8)	36 (30,5)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Analizom aktivnosti UBC-a kod ispitanika u odnosu na vrstu lijekova po određenim skupinama, nije utvrđena statistički značajna razlika (Tablica 5.44.).

Tablica 5.44. Aktivnost bolesti u odnosu na vrstu primijenjene terapije

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na vrstu primijenjene terapije</b>			
Bez terapije	57 (29,38)	18 (15,25)	0,053
Aminosalicilati	85 (43,81)	64 (54,24)	
Kortikosteroidi	3 (1,55)	0 (0,00)	
Imunosupresivi	6 (3,09)	6 (5,08)	
Biološka terapija	4 (2,06)	6 (5,08)	
Kombinacija klasičnih lijekova	29 (14,95)	18 (15,25)	
Kombinacija klasičnih i bioloških lijekova	10 (5,15)	6 (5,08)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzaktni test

## 5.12. Međuodnos životnih navika i aktivnosti upalnih bolesti crijeva

Analizom utjecaja životnih navika vezanih uz pušenje i konzumaciju alkoholnih pića na aktivnost bolesti kod ispitanika oboljelih od UBC-a, nije utvrđena statistička značajnost (Tablica 5.45 i Tablica 5.46.).

Tablica 5.45. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na učestalost pušenja

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost pušenja</b>			
Nepušač	118 (60,82)	57 (28,31)	0,072
Pušač	41 (21,13)	29 (24,58)	
Bivši pušač	35 (18,04)	32 (27,12)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

\* Hi-kvadrat test

Tablica 5.46. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na učestalost konzumacije alkoholnih pića

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na učestalost konzumacije alkohola</b>			
Uopće ne konzumira	99 (51,03)	58 (49,15)	0,913
Umjerenom konzumira	94 (48,45)	59 (50,00)	
Često konzumira	1 (0,52)	1 (0,85)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Istraživanje je nadalje pokazalo da nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti promatrajući broj dnevnih obroka koje su ispitanici konzumirali prije postavljanja dijagnoze upalnih bolesti crijeva (Tablica 5.47.).

Tablica 5.47. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na broj obroka prije postavljene dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema broju dnevnih obroka prije postavljanja dijagnoze</b>			
1 obrok dnevno	1 (0,52)	0 (0,00)	0,550
2 - 3 obroka dnevno	158 (81,44)	90 (76,27)	
4 - 5 obroka dnevno	34 (17,53)	27 (22,88)	
Više od 5 obroka dnevno	1 (0,52)	1 (0,85)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

† Fisherov egzakti test

Analiza broja dnevnih obroka ispitanika nakon postavljanja dijagnoze UBC-a, pokazala je da 163 (84,02 %) ispitanika s inaktivnom bolesti i 97 (82,20 %) ispitanika s aktivnom bolesti nije promijenilo broj dnevnih obroka nakon postavljanja dijagnoze. Nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na broj obroka nakon postavljene dijagnoze upalne bolesti crijeva (Tablica 5.48.).

Tablica 5.48. Aktivnost UBC-a ispitanika prema broju obroka nakon postavljanja dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema broju dnevnih obroka nakon postavljanja dijagnoze</b>			
Isti broj obroka dnevno	163 (84,02)	97 (82,20)	0,196
Veći broj obroka dnevno	28 (14,43)	15 (12,71)	
Manji broj obroka dnevno	3 (1,55)	6 (5,08)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

† Fisherov egzakti test

U Tablici 5.49. prikazani su rezultati obrade podataka o najzastupljenijim skupinama namirnica u obroku ispitanika prije postavljanja dijagnoze u odnosu na aktivnost bolesti. Nije utvrđena statistički značajna razlika u konzumaciji navedenih skupina namirnica prije postavljanja dijagnoze i aktivnosti upalnih bolesti crijeva.

Tablica 5.49. Aktivnost UBC-a ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku prije postavljanja dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku prije postavljanja dijagnoze</b>			
Meso	19 (9,79)	12 (10,17)	0,742
Mliječni proizvodi	1 (0,52)	0 (0,00)	
Voće i povrće	0 (0,00)	0 (0,00)	
Žitarice	0 (0,00)	1 (0,85)	
Raznovrsna prehrana	174 (89,69)	105 (88,98)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Nadalje, nije utvrđena značajna razlika u konzumaciji najzastupljenijih skupina namirnica u obroku nakon postavljanja dijagnoze i aktivnosti UBC-a (Tablica 5.50.).

Tablica 5.50. Aktivnost UBC-a ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku nakon postavljanja dijagnoze

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema skupinama najzastupljenijih namirnica u obroku nakon postavljanja dijagnoze</b>			
Meso	1 (0,52)	1 (0,85)	0,751
Mliječni proizvodi	3 (1,55)	2 (1,69)	
Voće i povrće	3 (1,55)	0 (0,00)	
Žitarice	11 (5,67)	5 (4,24)	
Raznovrsna prehrana	176 (90,72)	110 (93,22)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Postoji statistički značajna razlika u aktivnosti upalne bolesti crijeva u ovisnosti o tome primjenjuju li ispitanici poseban prehrambeni režim ( $p=0,001$ ; Hi-kvadrat test) (Tablica 5.51.).



Tablica 5.51. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na provođenje posebnog prehrambenog režima

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema provođenju posebnog prehrambenog režima</b>			
Ne provodi	141 (72,68)	63 (53,39)	0,001
Provodi	53 (27,32)	55 (46,61)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Istraživanje je pokazalo da 80 (41,24 %) ispitanika s inaktivnom bolesti i 48 (40,68 %) ispitanika s aktivnom bolesti koristi alternativne pripravke u liječenju upalne bolesti crijeva. Nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti upalne bolesti crijeva u odnosu na oblik korištenih alternativnih pripravaka (Tablica 5.52.).

Tablica 5.52. Aktivnost UBC-a ispitanika prema tipu korištenih alternativnih pripravaka

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema tipu alternativnih pripravaka</b>			
Ne koristi alternativno liječenje	114 (58,76)	70 (59,32)	0,983
Koristi biljne pripravke	33 (17,01)	21 (17,80)	
Koristi probiotike	19 (9,79)	10 (8,47)	
Koristi folnu kiselinu i vitamin D	28 (14,43)	17 (14,41)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti između ispitanika koji se bave i onih koji se ne bave svakodnevnom tjelesnom aktivnosti. Inaktivnu bolest imalo je 164 (84,54 %) ispitanika koji se svakodnevno bave tjelesnom aktivnosti ( $p < 0,001$ ; Hi-kvadrat test) (Tablica 5.53.).

Tablica 5.53. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na svakodnevnu tjelesnu aktivnost

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti</b>			
Ne provodi	30 (15,46)	39 (33,05)	<0,001
Provodi	164 (84,54)	79 (66,95)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Prema aktivnosti UBC-a podjednak je broj ispitanika koji se bave lakom i umjerenom tjelesnom aktivnosti, dok intenzivno vježba samo njih 23 (9,47 %). Intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti nije utjecao na aktivnost bolesti (Tablica 5.54.).

Tablica 5.54. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema intenzitetu svakodnevne tjelesne aktivnosti</b>			
Laka tjelesna aktivnost	75 (45,73)	34 (43,04)	0,881
Umjerena tjelesna aktivnost	73 (44,51)	38 (48,10)	
Intenzivna tjelesna aktivnost	16 (9,76)	7 (8,86)	
Ukupno	164 (100)	79 (100)	

†Fisherov egzaktni test

### 5.13. Međuodnos okolišnih čimbenika i aktivnosti upalnih bolesti crijeva

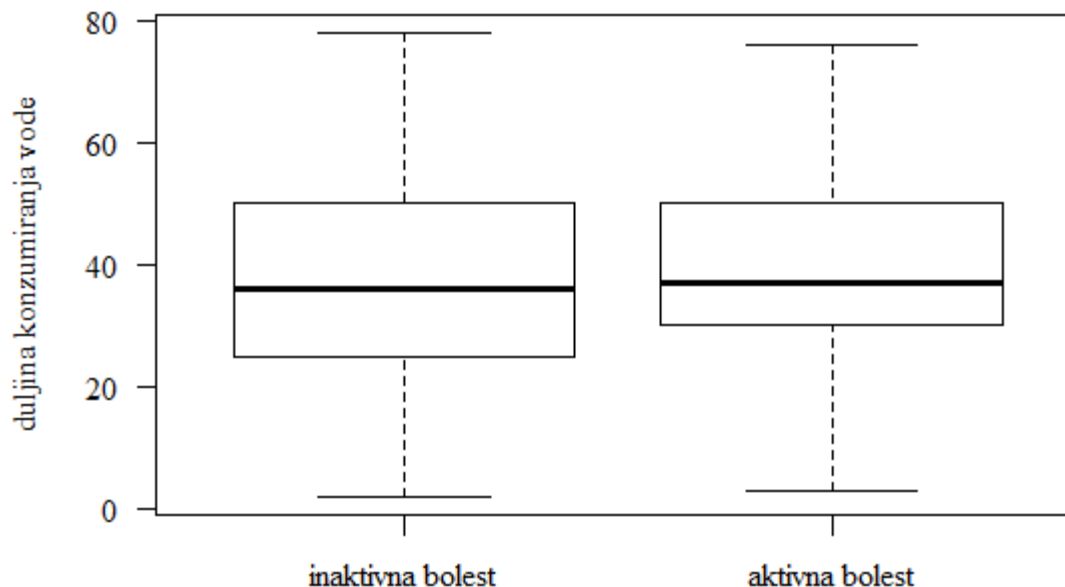
U Tablici 5.55. prikazana je raspodjela ispitanika prema aktivnosti UBC-a u odnosu na tip vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju. Nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti UBC-a u odnosu na opskrbu vodom za ljudsku potrošnju iz gradskoga vodovoda, lokalnoga (seoskog) vodovoda, vode iz kopanih zdenaca (bunari) i vode iz plastičnih galona ili plastičnih boca.

Tablica 5.55. Aktivnost UBC-a ispitanika prema tipu vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema tipu vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju</b>			
Gradski vodovod	135 (69,59)	88 (74,58)	0,277
Lokalni vodovod	37 (19,07)	21 (17,80)	
Kopani zdenac	16 (8,25)	9 (7,63)	
Plastični galoni	6 (3,09)	0 (0,00)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Medijan duljine konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe kod ispitanika s inaktivnom bolesti iznosi 36,00 godina uz interkvartilni raspon 25,00 - 50,00, a kod ispitanika s ulceroznim kolitisom 38,50 godina uz interkvartilni raspon 30,00 - 50,00. Ne postoji statistički značajna razlika u duljini trajanja konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe kod ispitanika s inaktivnom i aktivnom bolesti ( $p=0,378$ ; Mann Whitney U test) (Slika 5.10.).



Slika 5.10. Aktivnost UBC-a ispitanika prema duljini konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe

Gledajući zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju koju ispitanici konzumiraju, nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti upalne bolesti crijeva (Tablica 5.56.).

Tablica 5.56. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika prema zdravstvenoj ispravnosti vode za ljudsku potrošnju</b>			
Voda nije zdravstveno ispravna	35 (18,04)	19 (16,10)	0,776
Voda je zdravstveno ispravna	159 (81,96)	99 (83,90)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Izloženost Domovinskome ratu u recentnoj prošlosti, kao indikatoru egzogenoga kroničnog stresa, nije pokazala statistički značajan utjecaj na aktivnost upalne bolesti crijeva. Također, nema statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u ovisnosti o statusu kojega su ispitanici imali

tijekom Domovinskoga rata. Nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti među ispitanicima u ovisnosti o tome žive li na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti (Tablica 5.57.).

Tablica 5.57. Aktivnost UBC-a ispitanika u odnosu na izloženost Domovinskom ratu

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na izloženost Domovinskom ratu</b>			
Ne	97 (50,00)	45 (38,14)	0,054
Da	97 (50,00)	73 (61,86)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na status za vrijeme Domovinskog rata</b>			
Nije bio zahvaćen ratnim zbivanjima	94 (48,45)	44 (37,29)	0,280
Dijete u dobi od 2-14 godina	21 (10,82)	17 (14,41)	
Civil	55 (28,35)	39 (33,05)	
Branitelj	24 (12,37)	18 (15,25)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	
<b>Raspodjela ispitanika u odnosu na život na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti</b>			
Ne	87 (44,85)	43 (36,44)	0,180
Da	107 (55,15)	75 (63,56)	
Ukupno	194 (100)	118 (100)	

\*Hi-kvadrat test

#### 5.14. Međuodnos životnih navika i aktivnosti Crohnove bolesti kod ispitanika u ovisnosti o primijenjenoj terapiji

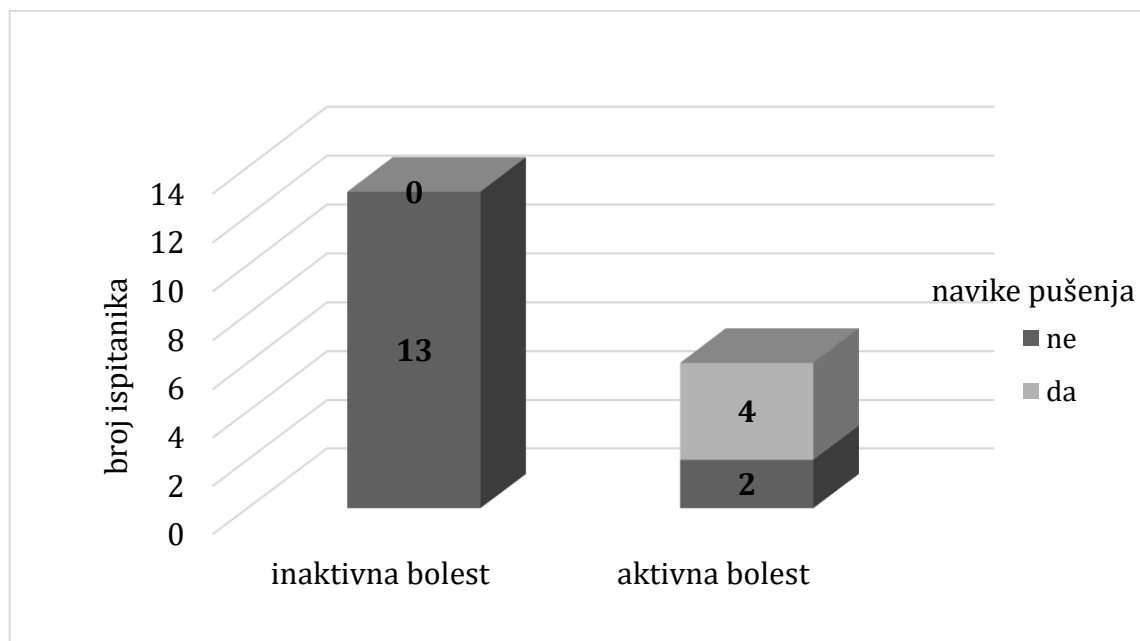
Promatranjem utjecaja pušenja na aktivnost CB-a kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti (Tablica 5.58.).

Tablica 5.58. Utjecaj pušenja na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om koji su na terapiji u ovisnosti o pušenju</b>			
Nepušač	43 (69,35)	27 (81,82)	0,227
Pušač	19 (30,65)	6 (18,18)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

†Fisherov egzakti test

Gledajući utjecaj pušenja na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju, utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti ( $p=0,004$ ; Fisherov egzakti test) (Slika 5.11.).



Slika 5.11. Utjecaj pušenja na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

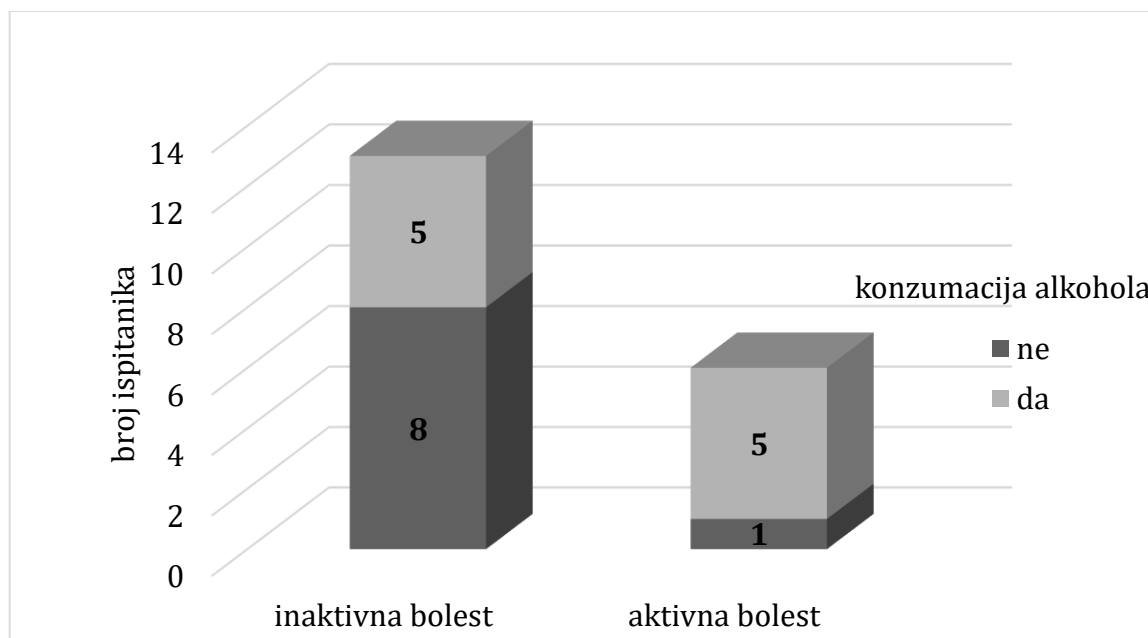
Analizom utjecaja konzumacije alkohola na aktivnost Crohnove bolesti kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u ovisnosti o konzumaciji alkohola (Tablica 5.59.).

Tablica 5.59. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om koji su na terapiji u ovisnosti o konzumaciji alkohola</b>			
Ne konzumira alkohol	26 (41,94)	18 (54,55)	0,338
Konzumira alkohol	36 (58,06)	15 (45,45)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju u ovisnosti o konzumaciji alkohola ( $p=0,141$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.12.).



Slika 5.12. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

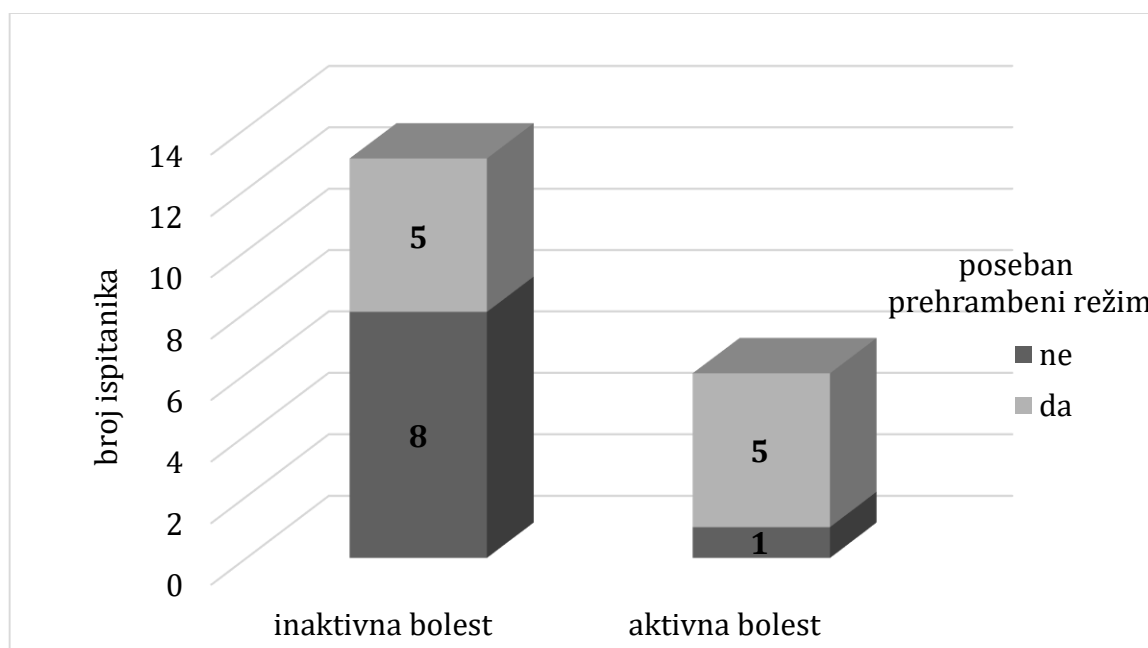
Postoji statistički značajna razlika u aktivnosti Crohnove bolesti kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju u ovisnosti o tome primjenjuju li oboljeli poseban prehrambeni režim ( $p=0,004$ ; Hi-kvadrat test) (Tablica 5.60.).

Tablica 5.60. Utjecaj posebnoga prehranbenog režima na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om koji su na terapiji u ovisnosti o provođenju posebnoga prehranbenog režima</b>			
Ne provodi	41 (66,13)	11 (33,33)	0,004
Provodi	21 (33,87)	22 (66,67)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Nadalje, promatrajući aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju, nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u ovisnosti o tome primjenjuju li oboljeli poseban prehranbeni režim ( $p=0,141$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.13.).



Slika 5.13. Utjecaj posebnoga prehranbenog režima na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju



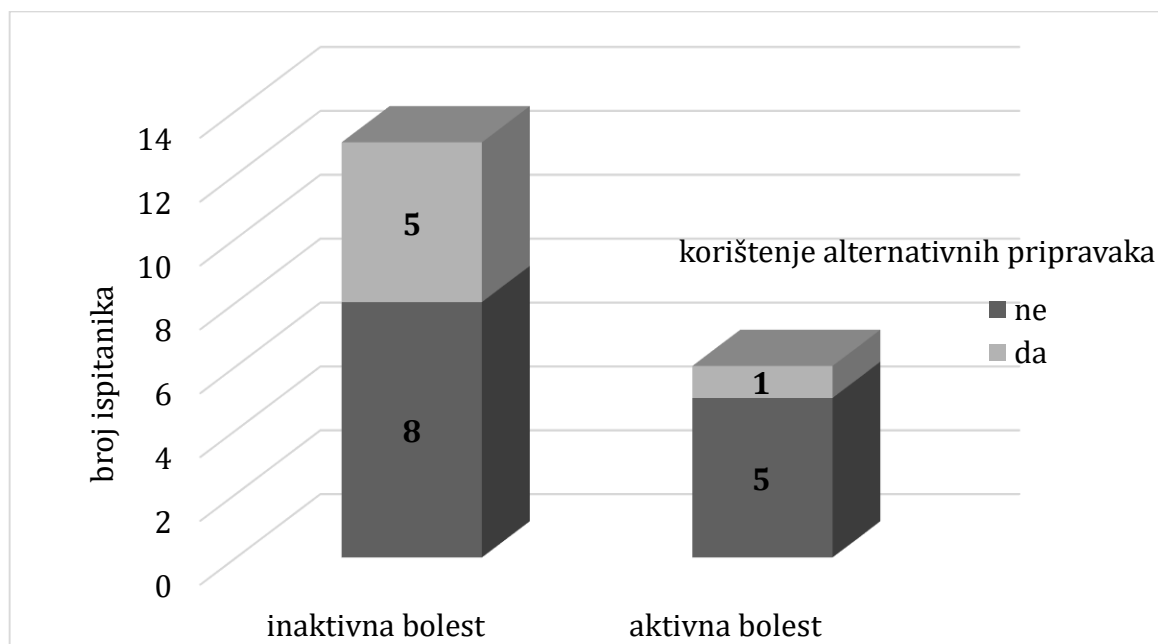
Gledajući ispitanike s dijagnozom Crohnove bolesti koji uzimaju propisanu terapiju, nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u ovisnosti o tome koriste li oboljeli alternativne pripravke u liječenju UBC-a (Tablica 5.61.).

Tablica 5.61. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om koji su na terapiji u ovisnosti o korištenju alternativnih pripravaka</b>			
Ne koristi	38 (61,29)	15 (45,45)	0,207
Koristi	24 (38,71)	18 (54,55)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju u ovisnosti o korištenju alternativnih pripravaka ( $p=0,605$ ; Fisherov egzakti test) (Slika 5.14.).



Slika 5.14. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

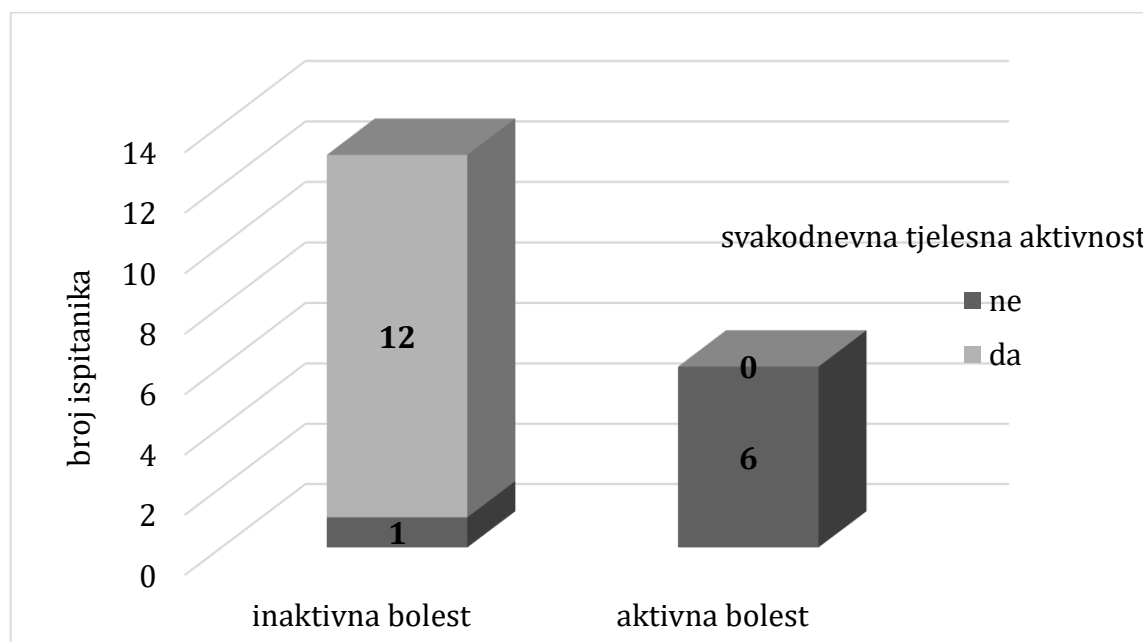
Od ukupnoga broja ispitanika s CB-om koji uzimaju propisanu terapiju i imaju inaktivnu bolest, njih 51 (82,26%) bavi se svakodnevnom tjelesnom aktivnosti, iako nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u ovisnosti o provođenju tjelesne aktivnosti (Tablica 5.62.).

Tablica 5.62. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost CB-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om koji su na terapiji u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti</b>			
Ne provodi	11 (17,74)	12 (36,36)	0,077
Provodi	51 (82,26)	21 (63,64)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti Crohnove bolesti kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti ( $p < 0,001$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.15.).



Slika 5.15. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

5.15. Međuodnos životnih navika i aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika u ovisnosti o primijenjenoj terapiji

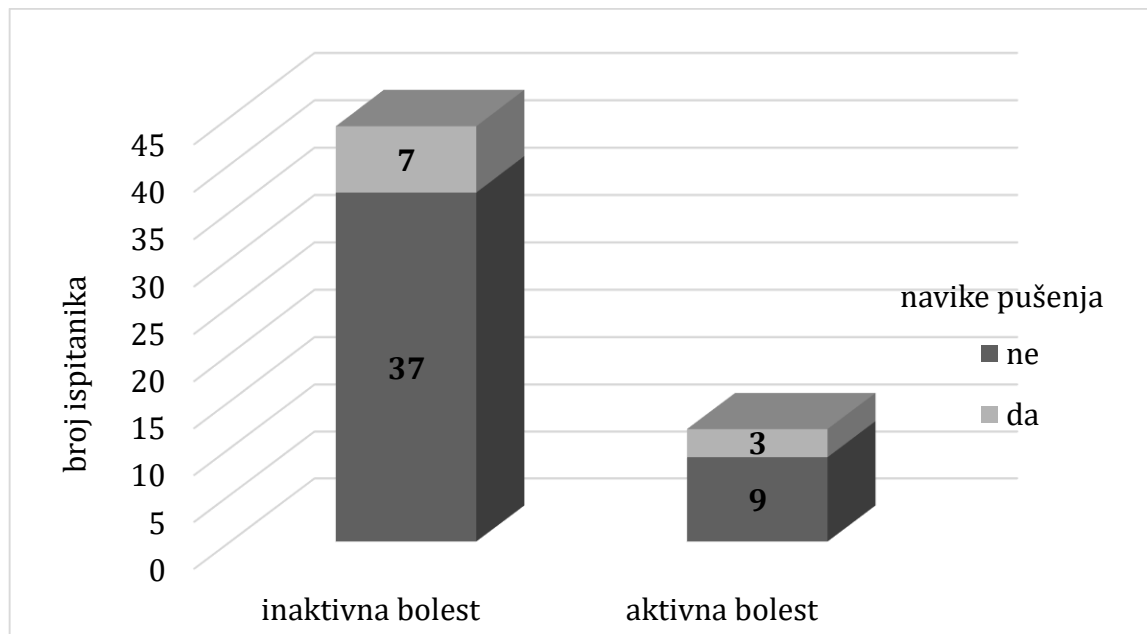
Promatrajući utjecaj pušenja na aktivnost ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju, nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti (Tablica 5.63.).

Tablica 5.63. Utjecaj pušenja na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom koji su na terapiji u ovisnosti o pušenju</b>			
Nepušač	60 (80,00)	51 (76,12)	0,722
Pušač	15 (20,00)	16 (23,88)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Utjecaj pušenja na aktivnost ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju nije se pokazao statistički značajnim ( $p=0,433$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.16.).



Slika 5.16. Utjecaj pušenja na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

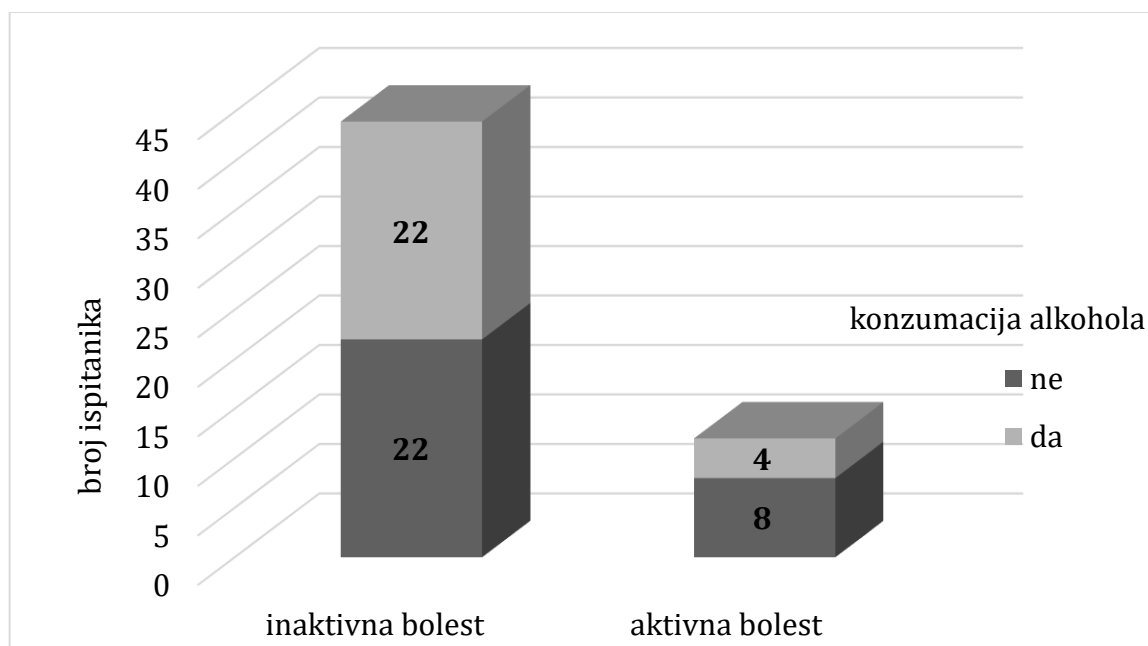
Analizom utjecaja konzumacije alkohola na aktivnost ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u ovisnosti o konzumaciji alkohola (Tablica 5.64.).

Tablica 5.64. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom koji su na terapiji u ovisnosti o konzumaciji alkohola</b>			
Ne konzumira alkohol	43 (57,33)	31 (46,27)	0,250
Konzumira alkohol	32 (42,67)	36 (53,73)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Također, nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju u ovisnosti o konzumaciji alkohola ( $p=0,347$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.17.).



Slika 5.17. Utjecaj konzumacije alkohola na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

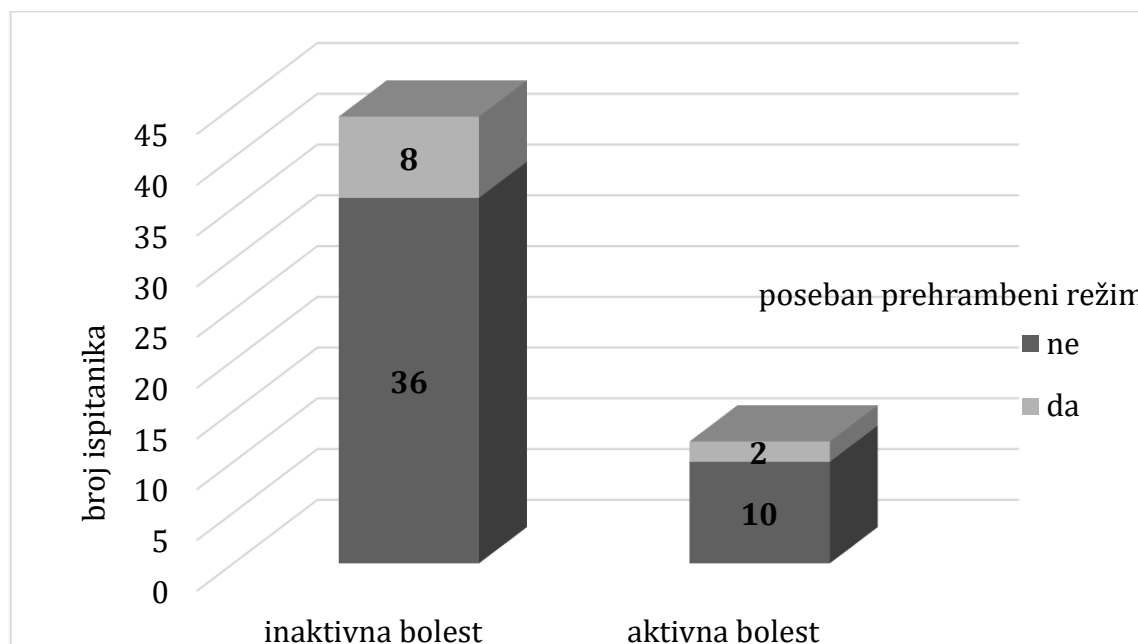
Nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti UK-a kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju u ovisnosti o tome primjenjuju li oboljeli poseban prehrambeni režim (Tablica 5.65.).

Tablica 5.65. Utjecaj posebnoga prehrambenog režima na aktivnost ulceroznoga kolitisa u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom koji su na terapiji u ovisnosti o provođenju posebnoga prehrambenog režima</b>			
Ne provodi	56 (74,67)	41 (61,19)	0,123
Provodi	19 (25,33)	26 (38,81)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Nadalje, promatrajući aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju, nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u ovisnosti o tome primjenjuju li oboljeli poseban prehrambeni režim ( $p > 0,999$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.18.).



Slika 5.18. Utjecaj posebnoga prehrambenog režima na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

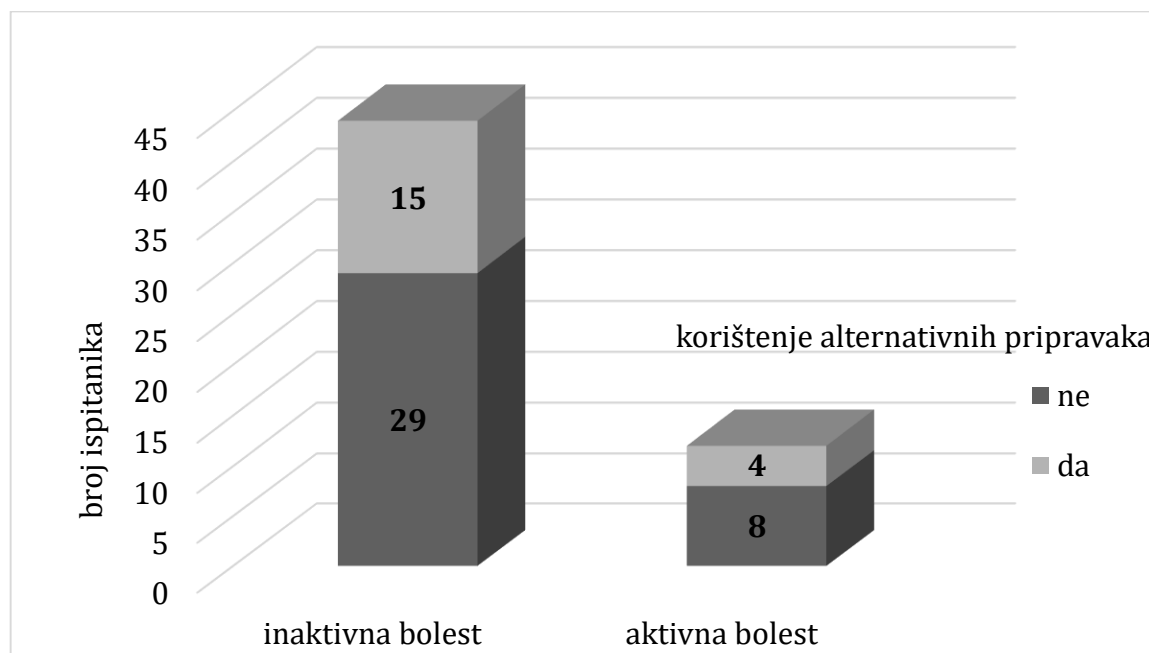
Analiza ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa koji uzimaju propisanu terapiju nije pokazala statistički značajnu razliku u aktivnosti bolesti u ovisnosti o tome koriste li oboljeli alternativne pripravke za liječenje UBC-a (Tablica 5.66.).

Tablica 5.66. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom koji su na terapiji u ovisnosti o korištenju alternativnih pripravaka</b>			
Ne koristi	39 (52,00)	42 (62,69)	0,265
Koristi	36 (48,00)	25 (37,31)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Gledajući ispitanike s UK-a bez terapije, nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u ovisnosti o korištenju alternativnih pripravaka ( $p > 0,999$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.19.).



Slika 5.19. Utjecaj korištenja alternativnih pripravaka na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

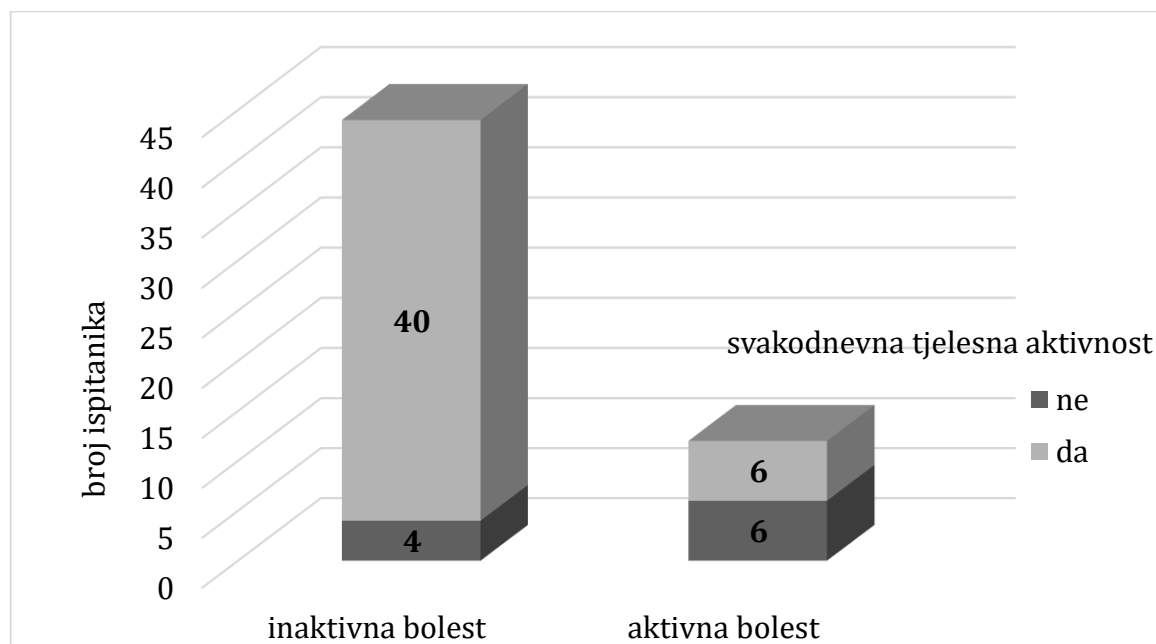
Od ukupnog broja ispitanika s UK-om koji uzimaju propisanu terapiju i imaju inaktivnu bolest, njih 61 (81,33 %) svakodnevno se bavi tjelesnom aktivnosti, ali nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti (Tablica 5.67.).

Tablica 5.67. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost UK-a u ispitanika koji uzimaju terapiju

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom koji su na terapiji u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti</b>			
Ne provodi	14 (18,67)	15 (22,39)	0,733
Provodi	61 (81,33)	52 (77,61)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti UK-a kod ispitanika bez terapije u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti (p=0,004; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.20.).



Slika 5.20. Utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju

5.16. Međuodnos okolišnih čimbenika i aktivnosti Crohnove bolesti kod ispitanika u ovisnosti o primijenjenoj terapiji

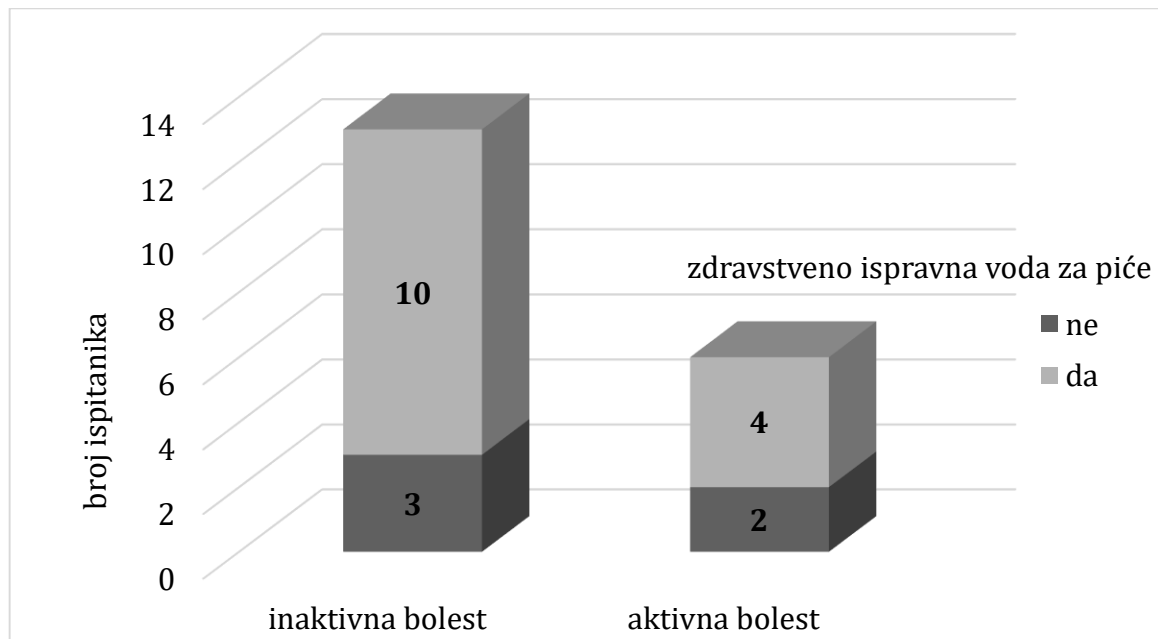
Analiza kvalitete vode za ljudsku potrošnju koju ispitanici konzumiraju nije pokazala statistički značajnu razlike u aktivnosti CB-a kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju (Tablica 5.68.).

Tablica 5.68. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost CB-a kod ispitanika s terapijom

	Broj ispitanika (%)		p†
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om koji su na terapiji u ovisnosti o kvaliteti vode za piće</b>			
Zdravstveno neispravna	12 (19,35)	6 (18,18)	>0,999
Zdravstveno ispravna	50 (80,65)	27 (81,82)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

†Fisherov ekzaktni test

Također, nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti CB-a kod ispitanika bez terapije u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju ( $p > 0,999$ ; Fisherov ekzaktni test) (Slika 5.21.).



Slika 5.21. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost CB-a kod ispitanika bez terapije



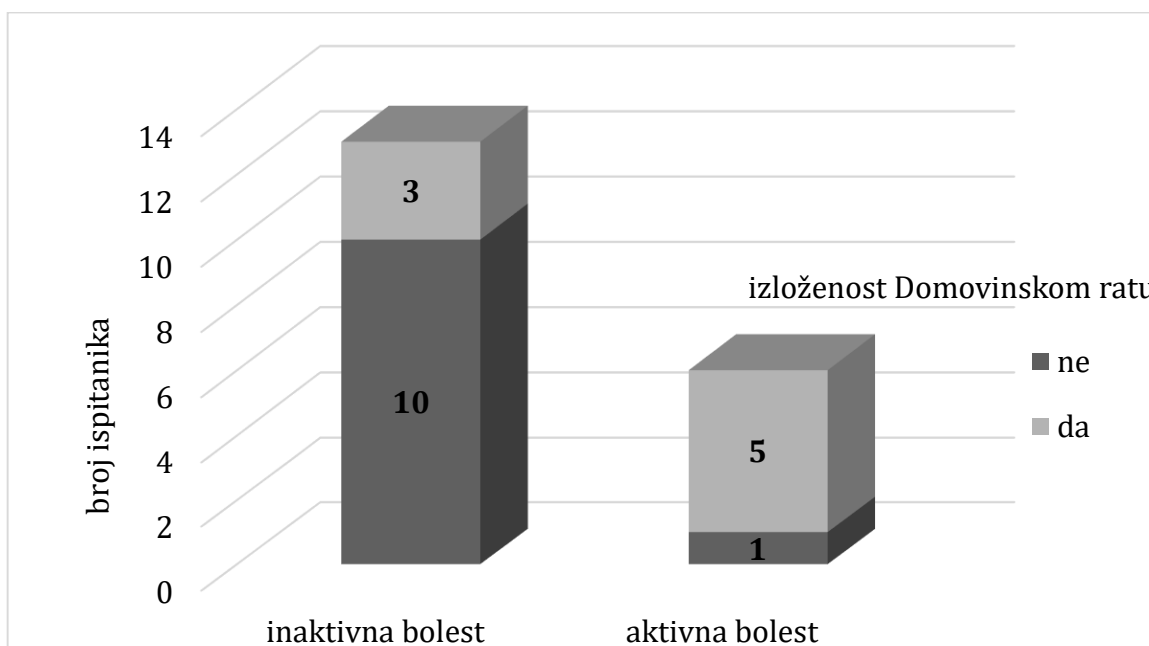
Izloženost oboljelih od UBC-a Domovinskome ratu u recentnoj prošlosti, kao indikatoru egzogenoga kroničnog stresa, nije pokazala statistički značajan utjecaj na aktivnost Crohnove bolesti kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju (Tablica 5.69.).

Tablica 5.69. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost CB-a kod ispitanika s terapijom

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om koji su na terapiji u odnosu na izloženost Domovinskom ratu</b>			
Ne	40 (64,52)	20 (60,61)	0,879
Da	22 (35,48)	13 (39,39)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Međutim, utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju u ovisnosti o izloženosti Domovinskom ratu u recentnoj prošlosti ( $p=0,041$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.22.).



Slika 5.22. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost CB-a kod ispitanika bez terapije

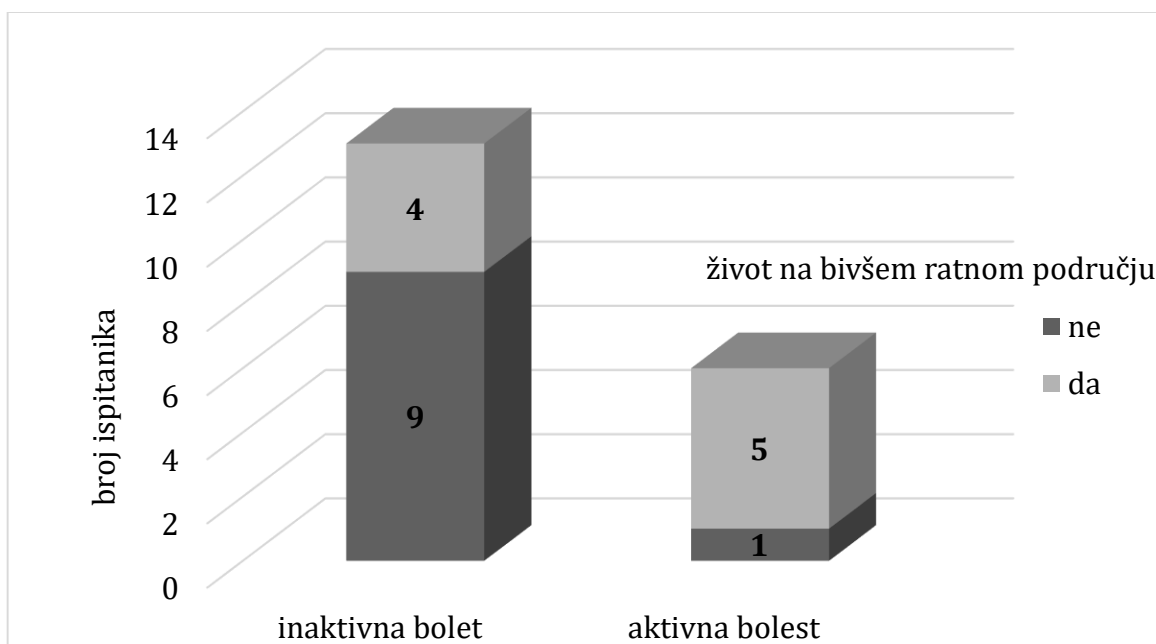
Nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti CB-a kod ispitanika s terapijom u ovisnosti o tomu žive li ispitanici na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom (Tablica 5.70.).

Tablica 5.70. Utjecaj života na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom na aktivnost CB-a kod ispitanika s terapijom

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s CB-om u odnosu na život na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti</b>			
Ne	36 (58,06)	20 (60,61)	0,983
Da	26 (41,94)	13 (39,39)	
Ukupno	62 (100)	33 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Također, nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti CB-a kod ispitanika bez terapije u ovisnosti o tome žive li ispitanici na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti ( $p=0,057$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.23.).



Slika 5.23. Utjecaj života na bivšem ratnom području na aktivnost CB-a kod ispitanika bez terapije

5.17. Međuodnos okolišnih čimbenika i aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika u ovisnosti o primijenjenoj terapiji

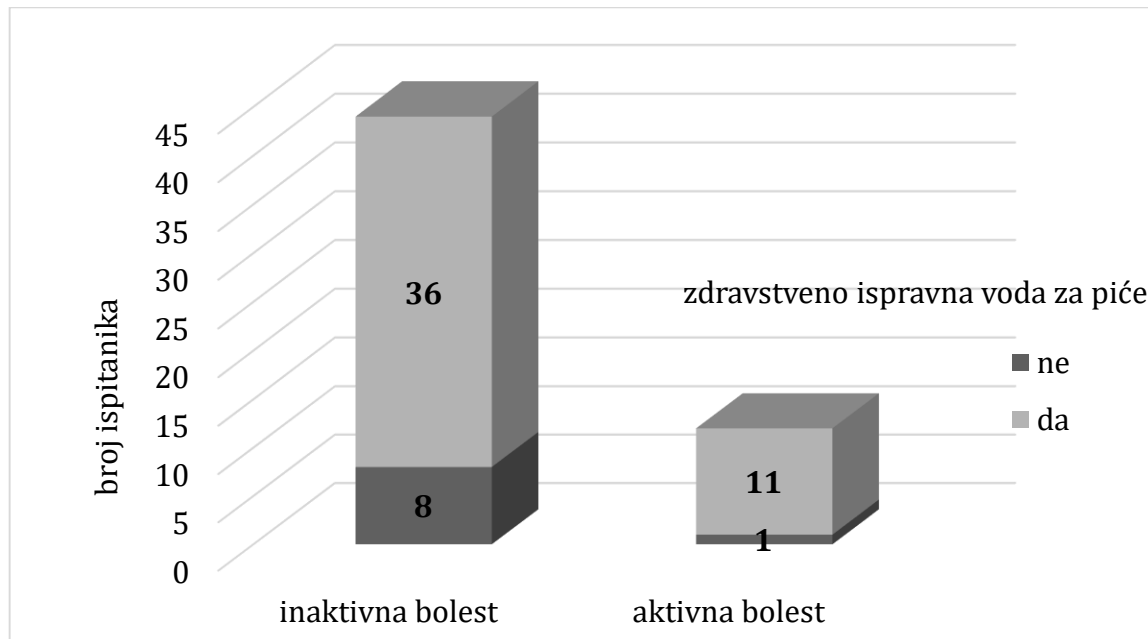
Analiza kvalitete vode za ljudsku potrošnju koju ispitanici konzumiraju nije pokazala statistički značajnu razliku u aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju (Tablica 5.71.).

Tablica 5.71. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost UK-a kod ispitanika s terapijom

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom koji su na terapiji u ovisnosti o kvaliteti vode za piće</b>			
Zdravstveno neispravna	12 (16,00)	10 (14,93)	> 0,999
Zdravstveno ispravna	63 (84,00)	57 (85,07)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti UK-a kod ispitanika bez terapije u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode za ljudsku potrošnju (p=0,666; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.24.).



Slika 5.24. Utjecaj kvalitete vode za piće na aktivnost UK-a kod ispitanika bez terapije

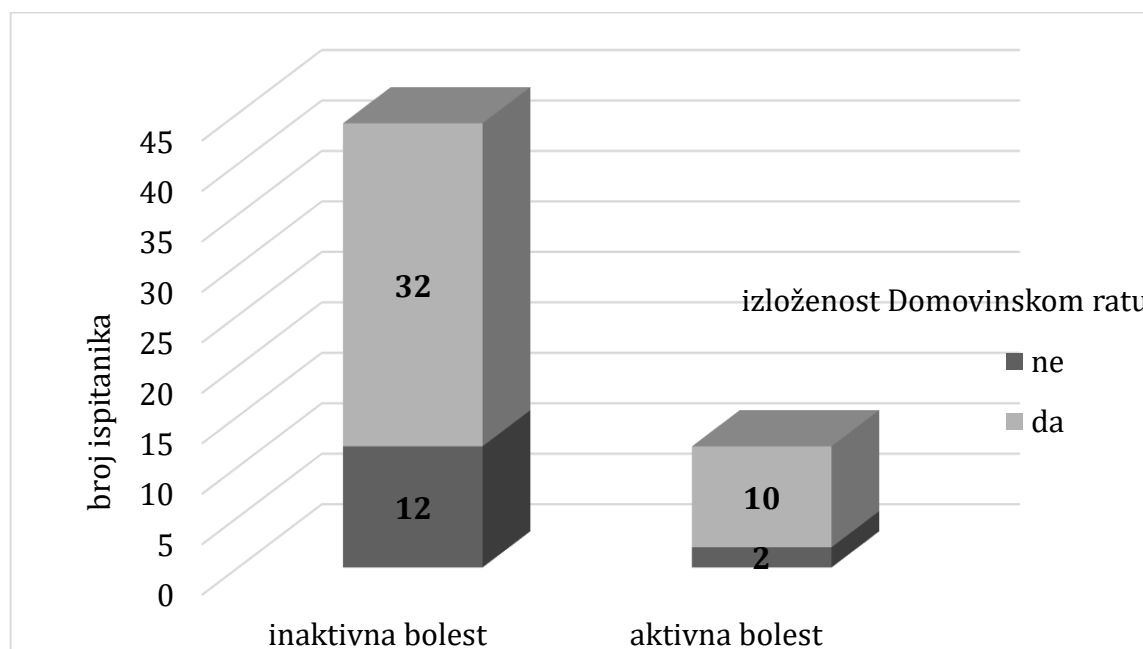
Izloženost oboljelih od UBC-a Domovinskom ratu u recentnoj prošlosti, kao indikatoru egzogenoga kroničnog stresa, nije pokazala statistički značajan utjecaj na aktivnost ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju (Tablica 5.72.).

Tablica 5.72. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost UK-a kod ispitanika s terapijom

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom koji su na terapiji u odnosu na izloženost Domovinskom ratu</b>			
Ne	35 (46,67)	22 (32,84)	0,132
da	40 (53,33)	45 (67,16)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Također, nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti UK-a kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju u ovisnosti o izloženosti Domovinskom ratu u recentnoj prošlosti (p=0,709; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.25.).



Slika 5.25. Utjecaj izloženosti Domovinskom ratu na aktivnost UK-a kod ispitanika bez terapije

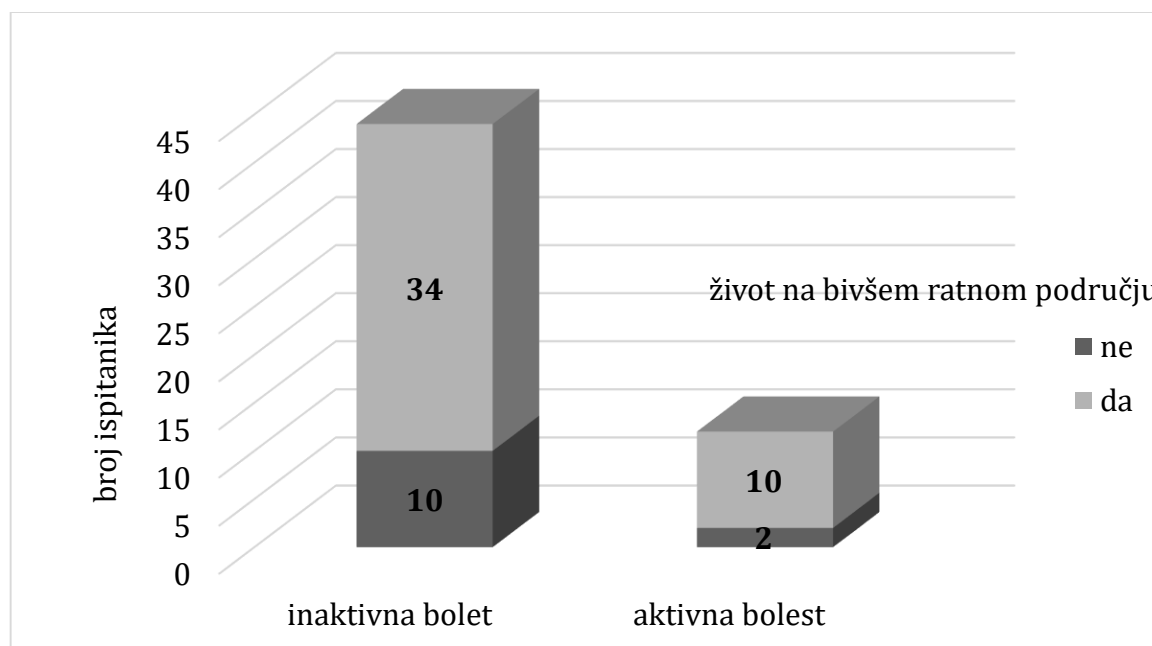
Nadalje, nije utvrđena statistička značajnost u aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju u ovisnosti o tome žive li ispitanici na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti (Tablica 5.73.).

Tablica 5.73. Utjecaj života na bivšem ratnom području na aktivnost UK-a kod ispitanika na terapiji

	Broj ispitanika (%)		p*
	Inaktivna bolest	Aktivna bolest	
<b>Raspodjela ispitanika s ulceroznim kolitisom u odnosu na život na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom</b>			
Ne	32 (42,67)	20 (8,33)	0,159
Da	43 (57,33)	47 (70,15)	
Ukupno	75 (100)	67 (100)	

\*Hi-kvadrat test

Također, nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika bez terapije u ovisnosti o tome žive li ispitanici na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti ( $p > 0,999$ ; Fisherov egzaktni test) (Slika 5.26.).



Slika 5.26. Utjecaj života na bivšem ratnom području na aktivnost UK-a kod ispitanika bez terapije

## 6. RASPRAVA

### 6.1. Demografska i socioekonomska obilježja ispitanika

Istraživanje provedeno na području istočne Hrvatske obuhvatilo je ukupno 312 ispitanika oboljelih od UBC-a. Ispitanici su podijeljeni prema vrsti upalne bolesti crijeva na ispitanike s dijagnozom Crohnove bolesti (ukupno 114 ispitanika) i na ispitanike s dijagnozom ulceroznoga kolitisa (ukupno 198 ispitanika). Raspodjela ispitanika prema spolu u odnosu na vrstu upalne bolesti crijeva pokazala je podjednaku zastupljenost CB-a i UK-a u oba spola, te nije bilo statistički značajne razlike. Recentne epidemiološke studije o upalnim bolestima crijeva ukazale su na nešto veću zastupljenost bolesti kod muškaraca, posebno CB-a, dok žene češće obolijevaju u Kanadi, Danskoj, Francuskoj, Novom Zelandu i zapadnoj Indiji (76-79). Slično rezultatima dobivenima u ovome istraživanju, podjednaka zastupljenost UK-a ovisno o spolu nađena je u nekoliko demografskih studija o upalnim bolestima crijeva, a dobar su primjer za to Hrvatska i Mađarska (80, 81).

Usporedbom ispitanika prema starosnoj dobi utvrđena je statistički značajna razlika između oboljelih od CB-a i oboljelih od UK-a ( $p=0,013$ ). Ispitanici s UK-om značajno su stariji, medijana dobi od 53,5 godina (interkvartilnog raspona od 39 do 61 godinu) u odnosu na oboljele od CB-a, kod kojih je medijan dobi 48 godina (interkvartilnog raspona od 36 do 58 godina). Istraživanje je provedeno na području Vukovarsko-srijemske, Požeško-slavonske i Virovitičko-podravске županije te je utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika po pojedinoj županiji u odnosu na vrstu upalne bolesti crijeva ( $p<0,001$ ). U Vukovarsko-srijemskoj županiji, koja je po površini i broju stanovnika dvostruko veća od ostale dvije županije, značajno je više oboljelih od UK-a u odnosu na CB, dok je zastupljenost CB-a i UK-a u druge dvije županije podjednaka. Rezultati se podudaraju s prethodnim istraživanjima provedenima na području istočne Europe i Hrvatske, te su istraživači zaključili da je incidencija Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa niža u zemljama istočne Europe u odnosu na zapadnu Europu i da je češća zastupljenost UK-a. Takva raspodjela UBC-a uobičajena je za zemlje u razvoju, iako se u sljedećim godinama praćenja očekuje porast incidencije Crohnove bolesti u odnosu na ulcerozni kolitis (4, 7, 9, 10, 80). Nadalje, promatrajući duljinu stanovanja ispitanika u pojedinoj županiji, nije nađena statistički značajna razlika u vrsti upalne bolesti crijeva. Usporedbom daljnjih demografskih parametara između

oboljelih od CB-a i UK-a, nije bilo značajne razlike u odnosu na mjesto stanovanja, dok značajno više oboljelih od CB-a i UK-a živi u vlastitoj kući ili stanu ( $p=0,021$ ). Iako nije utvrđena statistički značajna razlika, iz prikupljenih je podataka vidljivo da više oboljelih od UBC-a živi u gradu, odnosno u urbanoj sredini, u odnosu na selo. Osobito su zanimljiva istraživanja koja su evaluirala utjecaj urbanizacije i industrijalizacije na pojavnost UBC-a. Spomenuta istraživanja potvrdila su kako porast industrijalizacije i urbanizacije te život u gusto naseljenim sredinama, u odnosu na život u ruralnim područjima, imaju značajan utjecaj na pojavnost UBC-a. Time autori podupiru hipotezu da su bolji uvjeti života tijekom djetinjstva povezani s povećanim rizikom pojave upalnih bolesti crijeva (7, 15, 50). Proučavanje sastava crijevnoga mikrobioma između ruralnoga i urbanoga stanovništva, kao odraza utjecaja okolišnih čimbenika, može pomoći u razjašnjavanju patogeneze UBC-a i omogućiti bolje liječenje tih bolesti (82).

Uvidom u bračni status ispitanika, čini se kako ispitanici koji su u bračnoj zajednici češće obolijevaju od UK-a, dok neoženjeni češće obolijevaju od CB-a ( $p=0,037$ ). Nadalje, nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti UBC-a u odnosu na broj članova u obitelji, što je u suprotnosti s higijenskom hipotezom koja navodi da veći broj članova u obitelji ima zaštitnu ulogu kod pojave UBC-a (7).

Analizom podataka o stupnju obrazovanja dobivenih anketnim upitnikom nisu utvrđene statistički značajne razlike između oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa. Većina oboljelih od UBC-a, njih 205 (65,70 %), ima završenu srednju školu, dok završenu višu školu ili fakultet ima svega 18 (15,79 %) ispitanika s CB-om i 24 (12,12 %) ispitanika s dijagnozom UK-a. Nadalje, nije bilo značajne razlike između ispitanika s CB-om i UK-om u odnosu na status zaposlenja, odnosno podjednak broj ispitanika je zaposlen, nezaposlen i u mirovini u odnosu na vrstu upalne bolesti crijeva. Raspodjela ispitanika prema vrsti UBC-a u odnosu na ekonomski status nije pokazala statistički značajnu razliku, iako se većina ispitanika izjasnila kako je njihov ekonomski status prosječan. Socioekonomski čimbenici mogu utjecati na razlike u pojavnosti UBC-a (7), a pojedini autori smatraju da viša razina obrazovanja i bolji životni standard predstavljaju čimbenike rizika za razvoj upalnih bolesti crijeva (65).

## 6.2. Antropometrijska obilježja ispitanika

Istraživanjem su analizirani podaci dobiveni mjerenjem tjelesne mase i visine ispitanika s upalnim bolestima crijeva te je izračunat indeks tjelesne mase (ITM) prema vrsti bolesti i spolu. Medijan indeksa tjelesne mase kod žena s Crohnovom bolesti iznosio je 23,25 (interkvartilnog raspona 21,25 - 27,25), dok je medijan indeksa tjelesne mase kod žena s ulceroznim kolitisom iznosio 25,00 (interkvartilnog raspona 22,25 - 28,25). Nije nađena statistički značajna razlika u indeksu tjelesne mase kod žena s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom. Medijan indeksa tjelesne mase kod muškaraca s Crohnovom bolesti iznosio je 25,00 (interkvartilnog raspona 23,50 - 27,00), a medijan indeksa tjelesne mase kod muškaraca s ulceroznim kolitisom iznosio je 26,00 (interkvartilnog raspona 23,25 - 28,50). Također, nije bilo statistički značajne razlike između indeksa tjelesne mase kod muškaraca s Crohnovom bolesti i onih s ulceroznim kolitisom. Raspodjela ispitanika prema vrsti upalne bolesti crijeva u odnosu na kategoriju ITM-a nije pokazala statističku značajnost. Normalnu tjelesnu masu (ITM=18,50-24,99) imalo je 43 (37,72 %) ispitanika s dijagnozom Crohnovom bolesti i 75 (37,88 %) ispitanika s dijagnozom ulceroznog kolitisa, prekomjernu tjelesnu masu (ITM=25,00 - 29,99) imalo je 54 (47,37 %) ispitanika s CB-om i 84 (42,42 %) ispitanika s UK-om, pretilo je bilo 10 (8,77 %) ispitanika s CB-om i 34 (17,17 %) ispitanika s UK-om, dok je pothranjenost zabilježena kod samo 7 (6,14 %) ispitanika s dijagnozom CB-a i kod 5 (2,53 %) ispitanika s dijagnozom UK-a. Pothranjenost se znatno češće javlja kod oboljelih od CB-a u odnosu na oboljele od UK-a, zbog mogućega zahvaćanja bilo kojega dijela probavnoga trakta, za razliku od UK-a koji je ograničen na debelo crijevo i ima malo izravnih učinaka na malapsorpciju. Prevalencija malnutricije povezane s UBC-om visoka je i može iznositi od 23 % u izvanbolničkih pacijenata, sve do 85 % u hospitaliziranih pacijenata zbog egzacerbacije bolesti. Pothranjenost nastaje uslijed gubitka teka, izbjegavanja hrane zbog provociranja periumbilikalne boli i proljeva, malapsorpcije, maldigestije, povećane nutritivne potrebe, povećanih gubitaka nutrijenata putem probavnoga sustava, te uslijed interakcija s lijekovima ili nastalim poslijeoperacijskim komplikacijama. Stupanj malnutricije obično korelira s aktivnošću bolesti, stoga dobra kontrola aktivnosti UBC-a pridonosi poboljšanju nutritivnoga statusa oboljelih (83). Iako su UBC, posebno CB, povezane s pothranjenošću, u posljednjih nekoliko godina prevalencija pretilosti kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva pokazuje porast, usporedo s epidemijom pretilosti u općoj populaciji u razvijenim zemljama svijeta (84). Pojava pretilosti u oboljelih od UBC-a povezana je s većom aktivnosti same bolesti, a studije sugeriraju



da su pretili bolesnici s dijagnozom CB-a skloniji razvoju perianalnoga oblika bolesti, te su uočene veće potrebe za ranim kirurškim intervencijama (85). Dugo je poznato kako u oboljelih od CB-a postoji hipertrofija mezenterijalnoga bijeloga masnog tkiva, a postoje dokazi kako su adipokini uključeni u upalne i metaboličke procese. Recentna istraživanja ukazuju na to da je poremećaj lučenja adipokina uključen u patogenezu CB-a (86). Međutim, u opsežnoj prospektivnoj studiji na 300 724 ispitanika, koja je istraživala povezanost između povišenih vrijednosti ITM-a i razvoja UBC-a, zaključeno je da ITM, kao mjera debljine, nije povezan s razvojem UBC-a, iako se naglašava potreba za daljnjim istraživanjima o ulozi pretilosti u etiologiji UBC-a (87). Oboljelima od UBC-a treba pristupati individualno i kontinuirano pratiti njihov nutritivni status (81, 88).

### 6.3. Utjecaj osobne i obiteljske anamneze na upalne bolesti crijeva kod ispitanika

Incidencija i prevalencija UBC-a pokazuju velike varijacije tijekom vremena, kao i u različitim geografskim regijama svijeta. Najviše stope incidencije CB-a i UK-a zabilježene su na području Sjeverne Amerike te sjeverne i zapadne Europe. Treba naglasiti da unutar Europe postoje značajne razlike u incidenciji UBC-a, pri čemu su najviše stope zabilježene na Farskim otocima i Islandu, dok je u južnoj Europi stopa incidencije najviša na Kreti i Siciliji. Istraživanja provedena na području istočne Europe tijekom protekla dva desetljeća ukazala su na povećanje incidencije upalnih bolesti crijeva u pojedinim regijama (6). Slično navedenome, istraživanja provedena u Mađarskoj i Hrvatskoj izvijestila su kako se stopa incidencije i prevalencije UBC-a približava vrijednostima zabilježenim u zapadnim zemljama (80, 81). U suprotnosti s tim podacima, studije iz drugih zemalja istočne Europe, kao što su Poljska i Rumunjska, izvijestile su o niskim stopama incidencije UBC-a, a objašnjenje pronalaze u razlikama među dijagnostičkim postupcima te u djelovanju različitih okolišnih čimbenika. U posljednja dva desetljeća dolazi do promjena u načinu života u istočnoj Europi koji vidno poprima odlike zapadnjačkoga stila življenja, stoga je od velikoga interesa pratiti vremenske trendove incidencije UBC-a (89, 90). Uz zabilježene niže stope incidencije UBC-a u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje, uočene su i varijacije u omjeru CB-a i UK-a. U zemljama u razvoju zabilježene su više stope incidencije UK-a u odnosu na CB, ali treba naglasiti da se u sljedećih nekoliko godina očekuje porast incidencije CB-a koji će premašiti stopu pojavnosti ulceroznoga kolitisa (7). Ono što je zajedničko razvijenim i

zemljama u razvoju, dob je u kojoj se najčešće pojavljuju upalne bolesti crijeva. Upalne bolesti crijeva mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi od rođenja do devedesete godine, ali dijagnoza ulceroznoga kolitisa najčešće se postavlja u dobi između 30 i 40 godina, a dijagnoza Crohnove bolesti 5 - 10 godina ranije (11, 62, 79, 91). Drugi, nešto manji vrhunac pojavnosti UBC-a javlja se u dobi između 60 i 70 godina, češće za ulcerozni kolitis. Pojava bolesti u mlađoj dobi povezana je s ranim razvojem komplikacija i smanjenom kvalitetom života (10). Vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze kreće se najčešće unutar jedne godine, dok duži period može utjecati na smanjeni odgovor na liječenje i pojavu ranih nepovratnih promjena. Čini se da većina oboljelih od UBC-a bude klasificirana kao oboljela od UK-a i CB-a unutar pet godina od pojave simptoma (62). Slično navedenome, u ovome je istraživanju utvrđena značajna razlika u dobi prilikom postavljanja dijagnoze ( $p=0,009$ ) između bolesnika s dijagnozom CB-a i ispitanika s ulceroznim kolitisom. Ispitanici s dijagnozom ulceroznoga kolitisa bili su značajno stariji (medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze iznosio je 41,00 godinu uz interkvartilni raspon između 30,00 i 53,00 godine) u odnosu na ispitanike s dijagnozom Crohnove bolesti (medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika iznosio je 35,50 godina uz interkvartilni raspon između 26,00 i 48,00 godina). Promatrajući raspodjelu ispitanika prema starosnoj dobi prilikom postavljanja dijagnoze UBC-a u odnosu na aktivnost bolesti, nije bilo statistički značajne razlike. Medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika s inaktivnom bolesti iznosio je 39,50 godina (interkvartilni raspon između 28,00 i 52,00 godine), dok je medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika s aktivnom bolesti iznosio 37,50 godina (interkvartilni raspon između 29,00 i 52,00 godine). Analizom dobivenih podataka o komorbiditetu nije utvrđena statistički značajna razlika u vrsti i aktivnosti UBC-a. Raspodjela ispitanika s UBC-om u odnosu na postojanje drugih bolesti bila je podjednaka u odnosu na vrstu i aktivnost UBC-a. Međutim, gledajući raspodjelu ispitanika u odnosu na prisutnost drugih vrsta bolesti, utvrđena je statistički značajna razlika između oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa ( $p=0,037$ ). Među ispitanicima koji su izjavili da boluju i od drugih bolesti najčešće se radilo o kombinaciji više kroničnih oboljenja, kod 27 (23,68 %) ispitanika oboljelih od CB-a i kod 66 (33,33 %) ispitanika oboljelih od UK-a. Raspodjela ispitanika prema aktivnosti bolesti u odnosu na druge prisutne kronične bolesti nije se pokazala značajnom. Prisutnost drugih kroničnih bolesti bila je očekivana, s obzirom da su u istraživanje uključeni odrasli ispitanici te, iako nije bilo statistički značajne

razlike u vrsti i aktivnosti bolesti u odnosu na dobne skupine, najviše oboljelih bilo je u dobi između 48 i 67 godina.

Obiteljska je anamneza do danas predstavljala važan rizični faktor za pojavu UBC-a te, iako se pretpostavlja da je temelj pojave UBC-a u genetskoj predispoziciji, okolišni čimbenici unutar obitelji također imaju važnu ulogu (14). Učestalost pozitivnosti obiteljske anamneze kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva u literaturi varira od 6 % do 33 %. Orhlom i suradnici u svome istraživanju objavljenom 1991. godine navode kako bliski rođaci bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolesti imaju deset puta veći rizik od pojave UBC-a u odnosu na opću populaciju, dok istraživanje provedeno na blizancima sugerira snažan genetski doprinos za Crohnovu bolest, u odnosu na druge članove obitelji (38, 92). Slična opažanja nalazimo i u drugim istraživanjima među jednojajčanim blizancima koja su ukazala na podudarnost pojave UBC-a, značajno veću za CB (27 % - 56 %) nego za UK (15 % - 19 %) (52, 93). Istraživanje o utjecaju obiteljske anamneze provedeno među oboljelima od UBC-a u Koreji upućuje na pozitivnu povezanost, te autori navode kako je pozitivna obiteljska anamneza važan čimbenik rizika za razvoj UBC-a (94). Danas se pretpostavlja kako stil života u razvijenim zemljama i okolišni čimbenici predstavljaju oko 70 % rizika za razvoj UBC-a, dok je genetska preosjetljivost nositelj svega 30 % rizika (16). Približno 10 % bolesnika s određenim genetskim poremećajima pokazuje obiteljsku pojavu UBC-a, odnosno UK-a ili CB-a koji se često javljaju u istoj obitelji, međutim, u većini slučajeva UBC-a nije utvrđena obiteljska povezanost, pa se one mogu smatrati poligenetskim bolestima uz veoma važan doprinos okolišnih čimbenika. Drugim riječima, u velikoj većini slučajeva UBC-a genetski doprinos bolesti sličan je onome koji se povezuje s drugim složenim bolestima, kao što su autoimune bolesti. Zanimljivo je da je oko 70 % genetskoga lokusa povezanoga s UBC-om nalazimo i u drugim autoimunim bolestima te se može pretpostaviti kako imaju i zajedničke okolišne čimbenike (56). Genetska preosjetljivost kao podloga za razvoj UBC-a više je izražena kod CB-a nego kod UK-a, uslijed postojanja većega broja gena za koje je utvrđena povezanost s CB-om te zbog češće pojave CB-a u obitelji. To upućuje na zaključak kako genetska osjetljivost nije dovoljna za razvoj UBC-a, i da okolišni čimbenici imaju značajnu ulogu u razvoju bolesti, posebno UK-a (52). Genetika je samo dio priče vezane uz etiologiju UBC-a, a s obzirom na dramatičan porast incidencije u kratkome vremenu, smatra se kako promjene u okolini imaju ključnu ulogu u etiologiji (14). Rezultati ovoga istraživanja u skladu su s navedenim, naime, kod 14 (12,28 %) ispitanika s dijagnozom CB-a i kod 24 (12,12 %) ispitanika s dijagnozom UK-a

utvrđena je prisutnost pozitivne obiteljske anamneze, ali dobiveni rezultati nisu postigli razinu statističke značajnosti.

Promatrajući prisutnost karcinoma kolona u obitelji, nije utvrđena statistički značajna razlika u vrsti i aktivnosti upalnih bolesti crijeva kod ispitanika s područja istočne Hrvatske. Istraživanjem je utvrđena prisutnost karcinom kolona u obitelji kod 4 (3,51 %) ispitanika s CB-om i kod 11 (5,56 %) ispitanika s UK-om. Slični rezultati dobiveni su analizom prisutnoga karcinoma kolona u obitelji i aktivnosti UBC-a, naime, pozitivna anamneza uočena je kod 6 (3,09 %) ispitanika s inaktivnom bolesti te kod 4 (3,39 %) ispitanika s aktivnom UBC. Mali je broj studija koje su istraživale povezanost prisutnosti karcinom kolona u obitelji i UBC te je nekoliko autora potvrdilo povećanje relativnoga rizika (2,5 - 3,7) za razvoj kolorektalnoga karcinoma u oboljelih od UK-a i CB-a kod kojih je bliski član razvio karcinom kolona u odnosu na oboljele s UBC-om koji nemaju pozitivnu anamnezu (95, 96). Zanimljivo je navesti da je postotak pojave karcinoma kolona koji je posljedica UBC-a manji od 2 % u odnosu na sve druge registrirane karcinome kolona (97). Rizik za pojavu karcinoma debeloga crijeva kod oboljelih od UBC-a povećava se svake godine za 0,5-1 %, nakon deset godina od pojave upalnih bolesti crijeva (96). Tijekom trideset godina praćenja, danska je studija pokazala kako bolesnici s UBC-om imaju podjednak rizik od razvoja karcinoma kolona kao i opća populaciju, a smanjenje rizika od kolorektalnoga karcinoma pripisuju poboljšanju terapije upalnih bolesti crijeva (98). Nadalje, autori smatraju da je pojava drugih oblika malignih bolesti (hematološke maligne bolesti, melanomi) češća kod oboljelih od CB-a (99). Kineski su istraživači u provedenom istraživanju uočili da oboljeli od UBC-a imaju veći rizik od pojave kolorektalnoga karcinoma u odnosu na opću populaciju te da na rizik od pojave utječu dob postavljanja dijagnoze UBC-a, intenzitet upale, opseg bolesti, prisutnost primarnoga sklerozirajućeg kolangitisa i određena vrsta terapije (10, 100). Prospektivna multicentrična studija s područja Italije ukazala je kako prisutnost penetrirajućega fenotipa CB-a i ekstenzivnoga fenotipa UK-a predstavlja značajan čimbenik rizika od pojave karcinoma općenito (101).

#### 6.4. Fenotip upalnih bolesti crijeva kod ispitanika

Razdioba fenotipa upalnih bolesti crijeva prema Montrealskoj klasifikaciji nije savršena, ali je lako dostupna i od velike je pomoći kliničaru, a u budućnosti će biti dovršena biološka i molekularna klasifikacija. Klasifikacija prema lokalizaciji i ponašanju bolesti povezana je s pojavom različitih komplikacija te ima utjecaj na odgovor tijekom liječenja i potrebu za operativnim zahvatima. Ulcerozni kolitis najčešće se javlja u trećem i četvrtom desetljeću života, a proširenost UK-a prema Montrealskoj klasifikaciji uključuje proktitis (E1), lijevostrani kolitis (E2) i prošireni kolitis (E3). Fenotip varira tijekom vremena te se kod gotovo 50 % proktitisa i 50 % lijevostranog kolitisa uočava širenje bolesti, dok se kod 50 % bolesnika s opsežnim kolitisom uočava stagnacija ili regresija (102). Analizom fenotipa kod ispitanika uključenih u ovo istraživanje uočeno je kako je među oboljelima s dijagnosticiranim ulceroznim kolitisom najveći udio fenotipa E2 (59,09 %), zatim fenotipa E1 (25,76 %) i fenotipa E3 (15,15 %). Dobiveni rezultati u skladu su s istraživanjem provedenim u Brazilu (103, 104), te slični rezultatima komparativne studije između istočne i zapadne Europe prema kojemu je lijevostrani kolitis prisutan u 46% ispitanika, zatim pankolitis u 32 % ispitanika i proktitis u 22 % ispitanika (12). Slične rezultate objavili su Lakatos i suradnici u svome istraživanju provedenome na području zapadne Mađarske, gdje je najčešći fenotip UK-a bio lijevostrani kolitis u 50,9 % ispitanika te, gledajući proporciju proktitisa u odnosu na prijašnja istraživanja, bilježe lagani porast, dok je postotak proširenoga kolitisa u laganome padu (105). Rezultati ovoga istraživanja podudaraju se i s istraživanjem koje su Pezerović i suradnici proveli na području Vukovarsko-srijemske županije (106). U istraživanjima provedenima na oboljelima od ulceroznoga kolitisa starijima od 60 godina (107) i starijima od 70 godina (108) potvrđeno je da je najčešći fenotip E2 i naglašena je učestalija potreba za hospitalizacijom oboljelih te da treba prednost dati kirurškim intervencijama u odnosu na terapiju imunosupresivima. Rektum je kod odraslih bolesnika gotovo uvijek zahvaćen upalnim promjenama, a tijekom trajanja bolest napreduje, te nakon dvadeset godina oko 50 % oboljelih od ulceroznoga kolitisa razvije pankolitis (109).

U ovome je istraživanju kod ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti najčešći udio fenotipa prema Montrealskoj klasifikaciji bio A2L2B1 te je utvrđena statistički značajna razlika u proporcijama prema dobi ispitanika-fenotip A, lokalizaciji-fenotip L i ponašanju bolesti-fenotip B ( $p < 0,001$ ). Od ukupno 114 ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti, gledajući razdiobu prema dobi, lokalizaciji i ponašanju bolesti, njih 59 (51,70 %) bilo je u dobi od 17 do 40 godina (fenotip

A2), kod 61 (53,50 %) ispitanika bolest je bila lokalizirana na kolon-fenotip L2, a kod 66 (58,00 %) ispitanika bolest je bila upalnoga karaktera bez prisutnih striktura-fenotip B1. Nekoliko je studija tijekom posljednjega desetljeća pokazalo povećanje udjela bolesti lokalizirane na kolonu (110). Rezultati dobiveni u ovome istraživanju u skladu su s rezultatima istraživanja u Norveškoj (111), Danskoj (112) i Brazilu (103), a recentna EpiCom studija koja je obuhvatila brojne centre u zapadnoj i istočnoj Europi pokazala je da nema razlike u odnosu na lokalizaciju Crohnove bolesti između oboljelih s područja zapadne i istočne Europe (zapadna vs. istočna: L1 – 35 % nasuprot 43 %, L2 – 31 % nasuprot 24 %, L3 – 27 % nasuprot 32 %, izolirana L4 – 24 % nasuprot 17 %) i da nema razlike u ponašanju bolesti gdje je u zapadnoj Europi upalni oblik CB-a zastupljen u 68 % oboljelih vs. 75 % u istočnoj Europi. Lokalizacija bolesti relativno je stabilna i samo u 15,9 % oboljelih dolazi do promjene lokalizacije bolesti unutar deset godina praćenja (12). Recentno istraživanje provedeno na Novome Zelandu pokazalo je da nešto manje od 70 % oboljelih ima upalni oblik CB-a prilikom postavljanja dijagnoze, a u oko 23 % oboljelih bolest napreduje u komplicirani oblik tijekom 5 - 10 godina (113). U skladu s time, istraživanje s Mayo klinike pokazalo je da 81,4 % oboljelih ima upalni oblik CB-a u vrijeme postavljanja dijagnoze (114). Lakatos i suradnici svojim su istraživanjem na području zapadne Mađarske pokazali kako Crohnova bolest podjednako zahvaća oba spola te su ukazali na porast udjela CB-a lokaliziranoga na kolonu i smanjenje udjela Crohnove bolesti lokalizirane na ileumu (L1: 20,2 %, L2: 35,6 %, L3: 44,2 %, L4: 0), dok je najčešće CB bila upalnoga karaktera (B1: 64,4 %) (105). Istraživanje nedavno provedeno u kliničkome centru u Brazilu na 357 oboljelih od CB-a pokazalo je homogenu distribuciju lokalizacije bolesti, a 50 % oboljelih imalo je upalni oblik CB-a prilikom postavljanja dijagnoze (104). Istraživanje provedeno na području Vukovarsko-srijemske županije pokazalo je kako je najčešći fenotip CB-a A2L3B3, iako nije bilo statističke značajnosti gledajući razdiobu prema dobi, lokalizaciji i ponašanju bolesti. Klasifikacija je od kliničke koristi u procjeni prognoze bolesti i odabiru najadekvatnije terapije. Prethodne studije pokazale su da lokalizacija CB-a ostaje stabilna tijekom vremena, dok je ponašanje bolesti povezano s dužinom trajanja bolesti. Pri postavljanju dijagnoze CB je najčešće upalnoga karaktera, a norveška prospektivna studija pokazala je kako 53 % pacijenata razvije strikturirajući ili penetrirajući oblik tijekom deset godina praćenja. Kolonalni oblik bolesti niz godina ne razvija komplikacije, dok se bolest lokalizirana u tankome crijevu komplicira rano nakon postavljanja dijagnoze (106). Analizom aktivnosti bolesti prema odgovarajućemu indeksu, nije utvrđena statistički značajna razlika. Prema Harvey-

Bradshawovu indeksu, od ukupno 114 ispitanika s dijagnozom CB-a, njih 75 (66,00 %) imalo je inaktivnu bolest. Od ukupno 198 ispitanika s dijagnozom UK-a, prema Mayo indeksu njih 119 (60,00 %) imalo je inaktivnu bolest. Kod obje bolesti, CB i UK, u lamini propriji pojačano se luče proupalni citokini TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6 koji pojačavaju lokalnu upalu. Poznato je da produkcija proupalnoga citokina TNF- $\alpha$  dobro korelira s kliničkim i laboratorijskim znakovima aktivne bolesti, zbog čega ima ključnu ulogu u patogenezi UK-a. Nadalje, interleukin-8 (IL-8), kojega izlučuju aktivirani makrofagi, neutrofili, epitelne i endotelne stanice, potiče u neutrofilima oksidativni metabolizam i otpuštanje kisikovih radikala, što je ujedno i glavni mehanizam kojime neutrofili oštećuju okolno tkivo. Citokini koji se pojačano produciraju kod CB-a su TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-16, IL-12 i IL-18, a češće se mogu naći i serumska protutijela protiv bakterijskih i gljivičnih antigena, što upućuje na veću važnost poremećaja između crijevnoga imunosnog sustava i crijevne mikroflore u patogenezi ove bolesti. Djelovanje proupalnih citokina uz lokalno nakupljanje novih leukocita pojačava i trajno podržava upalnu reakciju (115, 116).

#### 6.5. Utjecaj terapije na upalne bolesti crijeva kod ispitanika

Cilj liječenja UBC-a postizanje je duboke remisije koja značajno pozitivno utječe na daljnji tijek i prognozu Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa. Liječenje UBC-a konvencionalnim lijekovima često nije u potpunosti učinkovito, ima brojne neželjene nuspojave i predstavlja veliko ekonomsko opterećenje (117, 118). Odabir lijeka za liječenje UBC-a primarno ovisi o aktivnosti i proširenosti bolesti, koje je potrebno ustanoviti prije početka terapije. U konvencionalne lijekove za liječenje UBC-a ubrajaju se aminosalicilati, kortikosteriodi, antibiotici, klasični imunosupresivi, a u novije vrijeme i anti-TNF lijekovi (119).

Provedenim istraživanjem utvrđeno je da konvencionalne lijekove za liječenje UBC-a koristi 237 (75,96 %) ispitanika, od kojih značajnije više oni s Crohnovom bolesti ( $p=0,031$ ). Najčešće primjenjivana terapija bili su aminosalicilati (sulfasalazin, pentaza, salofalk, asacol), kod 149 (62,86 %) ispitanika, značajno više za liječenje ulceroznoga kolitisa ( $p<0,001$ ). Aminosalicilate kao monoterapiju koristi 40 (35,08 %) ispitanika s CB-om i 109 (55,05 %) ispitanika s ulceroznim kolitisom. Detaljnom analizom primijenjenoga liječenja oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa po svim skupinama lijekova u odnosu na vrstu bolesti potvrđena je statistički značajna razlika ( $p<0,001$ ). Gledajući raspodjelu ispitanika s upalnim bolestima crijeva prema

aktivnosti bolesti u ovisnosti o primijenjenoj terapiji, utvrđena je statistički značajna razlika ( $p=0,007$ ), pri čemu je najveći broj ispitanika, njih 137 (43,91 %), uzimao terapiju i imao inaktivnu bolest. Utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na pojedinu skupinu primijenjene terapije ( $p=0,016$ ) te je uočeno kako su se najčešće primjenjivali aminosalicilati. Biološka terapija slabo je zastupljena u liječenju UBC-a na području obuhvaćenome ovim istraživanjem. Dobiveni rezultati u skladu su s dosadašnjim istraživanjima na području istočne i zapadne Europe. Naime, autori prospektivne studije koja je uključila oboljele od UBC-a iz 29 centara s područja zapadne i istočne Europe, ukazali su da postoje razlike u liječenju CB-a. U zapadnoj Europi oboljeli značajno češće primaju biološku terapiju, ali nisu zabilježene razlike u tijeku bolesti, stopi hospitalizacije i razvoja težega oblika CB-a između istočne i zapadne Europe. Zanimljivo je napomenuti kako postojeće smjernice ne preporučuju uporabu aminosalicilata u liječenju CB-a, a gotovo 30-40 % bolesnika bilo je liječeno upravo aminosalicilatima. Iako je zabilježena češća i duža uporaba aminosalicilata u liječenju CB-a u istočnoj Europi, nisu zabilježene razlike u tijeku CB-a kod uključenih bolesnika (120). Recentne studije ukazale su na učinkovitost biološke terapije u postizanju i održavanju remisije CB-a (28), a nedavno je objavljen hrvatski konzensus o liječenju UBC-a biološkom terapijom u kojemu autori navode smjernice sa stupnjem preporuke (3). Kliničke su studije potvrdile djelotvornost biološke terapije u postizanju i održavanju remisije ulceroznoga kolitisa. Uvođenje bioloških lijekova u terapiju oboljelih od UK-a, kod kojih nije postignut odgovor na klasične protuupalne lijekove (aminosalicilati, kortikosteroidi i imunosupresivi), značajno je poboljšalo liječenje tih bolesnika (121, 122). Danas se otišlo korak naprijed te je uočen pozitivan učinak fekalne transplantacije u liječenju ulceroznoga kolitisa, iako još nisu poznate dugoročne posljedice takvoga oblika liječenja po pitanju moguće infekcije, maligniteta, autoimunosti i metaboličkih promjena koji se mogu pojaviti kod oboljelih (123, 124).



## 6.6. Utjecaj životnih navika na upalne bolesti crijeva kod ispitanika

### 6.6.1. Pušenje i alkohol

Okolišni čimbenici i životne navike povezani su s upalnim bolestima crijeva. Upravo je proučavanje međuodnosa životnih navika i upalnih bolesti crijeva pridonijelo boljemu razumijevanju etiologije i povećane učestalosti bolesti, te omogućilo kvalitetnije liječenje UBC-a (46). Višestruko istraživani okolišni čimbenik odnosno životna navika koja se povezuje s upalnim bolestima crijeva je pušenje, za koje se u recentnim istraživanjima kontinuirano ističe kako predstavlja rizični čimbenik za nastanak Crohnove bolesti, dok je istodobno zaštitni čimbenik kod nastanka ulceroznoga kolitisa (10, 12 - 14, 48, 55, 62).

Jedan od ciljeva ovoga istraživanja bio je utvrditi životne navike (pušenje cigareta, konzumaciju alkohola, učestalost i intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti, prehrabene navike, kao i korištenje komplementarnih oblika liječenja) oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa s područja obuhvaćenoga istraživanjem. Analizom podataka vezanih uz naviku pušenja kod ispitanika oboljelih od UBC-a nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli prema vrsti UBC-a. Najveći broj ispitanika, njih 175 (56,09 %), su nepušači, među kojima je 66 (57,89 %) ispitanika s Crohnovom bolesti i 109 (55,05 %) s ulceroznim kolitisom, 29 (25,44 %) ispitanika s CB-om i 41 (20,71 %) ispitanika s UK-om su aktivni pušači, dok su ostali bivši pušači. Nadalje, gledajući utjecaj pušenja kod ispitanika oboljelih od UBC-a na aktivnost bolesti, nije nađena statistička značajnost, iako se kod 118 (60,82 %) ispitanika koji su nepušači bolest manifestirala kao inaktivna. Detaljnom analizom utjecaja pušenja na svaku vrstu UBC-a zasebno, uočeno je da nema statistički značajnog utjecaja pušenja na aktivnost Crohnove bolesti kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju, ali je utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti CB-a ovisno o pušenju ( $p=0,004$ ) kod ispitanika koji ne uzimaju konvencionalne lijekove. Naime, iako se radi o malome broju ispitanika, njih 13 (100 %) nepušača imalo je inaktivnu bolest, za razliku od pušača s CB-om bez terapije, njih 4 (66,67 %), koji su imali aktivni oblik bolesti. Dobiveni rezultati u skladu su s brojnim studijama koje su ukazale na to da je pušenje čimbenik rizika koji povećava rizik od nastanka CB-a (16, 48, 125) te da je među pušačima veća učestalost CB-a. Recentne studije pokazuju da daljnje pušenje dovodi do pogoršanja simptoma CB-a, pojave komplikacija kao što su strikture i fistule, veće potrebe za operativnim resekcijama, zatim, povezano je s češćom pojavom relapsa bolesti, dok je prestanak pušenja povezan sa smanjenim rizikom od relapsa bolesti

i sa smanjenom potrebom za kortikosteroidima i imunosupresivima u terapiji (7, 46, 55). Iako se čini jednostavnim, pušenje ima kompliciran utjecaj na UBC, a sam mehanizam kojime pušenje utječe na upalne bolesti crijeva nije do kraja razjašnjen. Neki od mogućih mehanizama kojim pušenje modulira imunološki sustav kod oboljelih od UK-a uključuje smanjenu produkciju tumor nekroza faktora (TNF-a) uslijed razgradnje nikotina, povećavajući produkciju IL-10 kao odgovora na ugljikov monoksid u dimu cigareta. Na taj se način povećava sinteza mucina i smanjuje propusnost rektuma, te nastaje oštećenje tkiva kolona. Nasuprot tomu, kod CB-a ugljični monoksid iz duhanskoga dima može uzrokovati oštećenje vazodilatacijskoga kapaciteta u upalno-promijenjenome području, što pridonosi razvoju mikrovaskularnih tromba, rezultirajući pojavom ishemije, ulceracija i fibroze. Uz poremećaje u mikrovaskularizaciji može doći i do smanjenoga antioksidativnog kapaciteta i nedostataka makrofaga (46, 63). Negativan učinak duhana ovisan je o dozi, a studije ukazuju na povećani rizik od uporne upalne aktivnosti Crohnove bolesti i potrebu za operativnom terapijom kod pacijenata koji puše preko deset cigareta na dan (126). Consens i suradnici u svojem istraživanju pokazali kako prestanak pušenja u trajanju od šest mjeseci dovodi do nižega rizika od relapsa Crohnove bolesti u sljedećih 12 - 18 mjeseci te kako su potrebe za konvencionalnom terapijom smanjene, uključujući i potrebu za imunosupresivima te da je sam tijek bolesti sličan kao u bolesnika koji nisu nikada pušili (127). Cottone i suradnici uočili su nastanak makroskopskih lezija na mjestu crijevne anastomoze unutar godinu dana kod 70 % pušača u odnosu na 27 % bivših pušača i 35 % nepušača (128).

Analizom utjecaja pušenja na aktivnost ulceroznoga kolitisa kod ispitanika uključenih u ovo istraživanje nije otkrivena statistički značajna razlika, neovisno o primijenjenoj terapiji. Naime, podjednak broj ispitanika s dijagnozom UK-a koji uzimaju konvencionalnu terapiju su nepušači i imaju inaktivan oblik bolesti, a sličnu raspodjelu nalazimo i kod ispitanika s UK-om koji ne uzimaju lijekove. Nedavno istraživanje pokazalo je kako je rizik od pojave UK-a veći kod bivših pušača i proporcionalan je broju cigareta popušanih prije pojave bolesti i da trenutno pušenje ima zaštitni učinak na razvoj UK-a, nasuprot prestanku pušenja koje značajno povećava rizik od pojave UK-a u periodu od 2 do 5 godina nakon prestanka pušenja i ostaje povišen preko 20 godina (46). Interesantno je napomenuti i istraživanje u kojemu su autori uočili pojavu ulceroznoga kolitisa kod 52 % ispitanika u periodu od tri godine nakon prestanka pušenja, dok su oboljeli od UK-a imali česte recidive bolesti unutar prve godine od prestanka pušenja (13). Nadalje, trenutno pušenje povezano je s blažim oblikom bolesti, smanjenom potrebom za kortikosteroidima i smanjenom

stopom hospitalizacije u odnosu na nepušače. Niz epidemioloških istraživanja ukazao je da pušenje ima zaštitnu ulogu u razvoju UK-a i na poboljšanje aktivnosti bolesti u bivših pušača koji su ponovo počeli pušiti te na učinkovitost nikotina u induciranju remisije aktivne bolesti (55, 129). Neki su autori otišli i korak dalje, te kao alternativnu terapiju za otporni oblik UK-a predlažu „blago pušenje“ (130). Nasuprot tomu, Lakatos i suradnici smatraju da je aktivno pušenje u ranome djetinjstvu s početkom pušenja u dobi između 10 i 15 godina povezano s povećanim rizikom od razvoja UK-a. Učinak pasivnoga pušenja i dalje je kontroverzan, iako je češća pojava CB-a u onih koji su bili prenatalno izloženi nikotinu, te je uočeno da pasivna izloženost duhanskome dimu tijekom djetinjstva povećava rizik za razvoj te vrste upalnih bolesti crijeva (63). Konzumacija alkohola sveprisutni je čimbenik životnoga stila u europskim društvima i usko je povezana s prehrambenim i drugim životnim navikama (131). Analizom prikupljenih podataka vezanih uz konzumaciju alkohola kod ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva s područja istočne Hrvatske uključenih u ovo istraživanje nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema vrsti UBC-a u odnosu na učestalost konzumacije alkohola. Podjednak broj ispitanika s dijagnozom CB-a, njih 46,49 %, i 52,53 % ispitanika s dijagnozom UK-a izjavilo je da uopće ne konzumira alkohol, dok 53,51 % s CB-om i 46,46 % s UK-om umjereno konzumira alkohol. Također, nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema aktivnosti UBC-a u odnosu na učestalost konzumacije alkohola. Promatrajući svaku bolest zasebno, nije otkrivena statistički značajna razlika u aktivnosti CB-a i UK-a u ovisnosti o učestalosti konzumacije alkohola, neovisno o primijenjenoj terapiji, te možemo zaključiti da učestalost konzumacije alkohola nije utjecala na aktivnost CB-a i UK-a, neovisno o tome uzimaju li oboljeli konvencionalnu terapiju ili su bez terapije. Rezultati malobrojnih studija koje su istraživale utjecaj konzumacije alkoholnih pića na UBC su kontroverzni. Hipotetski, konzumacija alkoholnih pića može biti povezana s UBC-om preko nekoliko bioloških mehanizama. Etanol, kao komponenta alkoholnih pića, može uzrokovati oštećenje crijevne sluznice, bakterijsku translokaciju, povećati sistemski proupalni odgovor i pogoršati simptome UBC-a. Treba naglasiti kako je uvriježena preporuka oboljelima od UBC-a da za vrijeme relapsa bolesti izbjegavaju alkoholna pića jer alkohol pogoršava simptome bolesti, dovodi do gubitka težine, pojačava upalni proces i povećava sklonost infekcijama (131, 132). Navedeno bi moglo objasniti zašto pacijenti s UBC-om izbjegavaju konzumaciju alkoholnih pića (133). Suprotno navedenom, neke komponente alkoholnih pića, kao što su izoflavonidi, mogle bi svojim antioksidacijskim i probiotičkim

svojstvima modulariti intestinalni upalni odgovor (131). U svome recentnom istraživanju provedenom u Švedskoj, Salih i suradnici nisu utvrdili značajnu povezanost između konzumacije alkoholnih pića i upalnih bolesti crijeva (134).

#### 6.6.2. Prehrana

Danas uočavamo porast incidencije i prevalencije upalnih bolesti crijeva koje uslijed kroničnoga tijeka, praćenja upalne aktivnosti bolesti i potrebe za dugotrajnim liječenjem, predstavljaju veliki dijagnostički i terapijski izazov. Potpuno izlječenje UBC-a za sada nije moguće, ali kombinacija lijekova i odgovarajuće prehrane može dovesti do smanjenja upale i simptoma bolesti te dugotrajne remisije i sniženoga rizika od komplikacija. Dijetoterapija i klinička prehrana imaju važnu ulogu u liječenju upalnih bolesti crijeva (37, 83). Studije su pokazale da gotovo jedna četvrtina oboljelih ne koristi propisane lijekove te su, uslijed smanjenoga unosa hrane, makro i mikronutrijenata, među bolesnicima od UBC-a često prisutne pothranjenost i osteoporoza. Malapsorpcija i posljedična malnutricija češće su u oboljelih od Crohnove bolesti, posebno u akutnoj fazi bolesti, uslijed gubitka teka, izbjegavanja hrane zbog prisutnosti boli, proljeva, maldigestije i povećane nutritivne potrebe (135), zbog čega je neophodno procijeniti nutritivni status oboljelih (136). Posljednjih se godina, osim pothranjenosti, uočava pojava pretilosti kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva, stoga svakom oboljelom treba pristupiti individualno i kontinuirano pratiti pojedinačan nutritivni status (83). Uvođenje posebnoga načina prehrane i usvajanje novih preventivnih mjera presudno je za poboljšanje stanja oboljelih (137). Provedeno istraživanje pokazalo je da 79,49 % oboljelih od upalnih bolesti crijeva s područja istočne Hrvatske, među kojima 86 (75,44 %) ispitanika s dijagnozom CB-a i 16 (81,82 %) ispitanika s dijagnozom UK-a dnevno konzumira 2 - 3 obroka, dok svega 27 (23,68 %) s CB i 34 (17,17 %) s UK-om dnevno konzumira 4 - 5 obroka. Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju konzumiranih obroka prije postavljanja dijagnoze promatrano prema vrsti bolesti. Kako suvremene preporuke o načinu prehrane oboljelih od upalnih bolesti crijeva ističu važnost konzumiranja više manjih obroka dnevno, jasno je da se oboljeli od UBC-a s istraživanoga područja ne pridržavaju dobivenih uputa (60). Mogući razlozi za to su nepostojanje općih smjernica glede prehrane koje bi se mogle primijeniti na sve oboljele od UBC-a (138), a prehrambene navike razlikuju se u pojedinim fazama bolesti i ne reagiraju sve osobe jednako na dijetoterapiju (61). Međutim, treba naglasiti da je u Republici Hrvatskoj radna skupina

Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara objavila zaključke smjernica za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva u Liječničkom vjesniku, 9. lipnja 2018., na što ću se osvrnuti nešto kasnije u raspravi (83).

Daljnijim istraživanjem utvrđeno je kako 87 (76,32 %) ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti i 173 (87,37 %) ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa nije promijenilo broj dnevnih obroka nakon postavljanja dijagnoze, iako je utvrđena statistički značajna razlika u broju obroka nakon postavljene dijagnoze prema vrsti bolesti ( $p=0,018$ ). Nadalje, nije utvrđena statistička značajnost kad se promatra broj dnevnih obroka koje su ispitanici konzumirali prije postavljanja dijagnoze upalnih bolesti crijeva i aktivnosti bolesti. Analizom broja dnevnih obroka ispitanika nakon postavljanja dijagnoze UBC-a pokazalo se da 163 (84,02 %) ispitanika s inaktivnom bolesti i 97 (82,20 %) ispitanika s aktivnom bolesti nije promijenilo broj dnevnih obroka nakon postavljanja dijagnoze. Dobiveni rezultati potvrđuju da se oboljeli nisu pridržavali prehrambenih preporuka, a Niu i suradnici svojim su istraživanjem provedenim u Kini ukazali da neredovita prehrana može povećati rizik od pojave CB-a i UK-a (139), te je zasigurno potreban individualni pristup, pri čemu se svaki bolesnik treba aktivno uključiti u kreiranje i praćenje uspješnosti propisane dijete (61).

Recentna istraživanja pokazala su kako prehrana odnosno neki čimbenici prehrane mogu predstavljati čimbenike rizika za nastanak UBC-a, ali isto tako i zaštitne čimbenike koji smanjuju rizik od nastanka ovih bolesti. Mogući mehanizmi djelovanja uključuju direktni antigeni učinak na promijenjenu ekspresiju gena, modulaciju upalnih medijatora, promjene u sastavu gastrointestinalne flore i učinak na propusnost crijeva (57). Prehrambene navike imaju važnu ulogu u oblikovanju crijevnoga mikrobioma putem kojih mogu povećati rizik od razvoja UBC-a (12). Ljudski mikrobiom sastoji se od otprilike 1 150 bakterijskih vrsta, dok svaki pojedini domaćin ima oko 160 vrsta. U brojnim istraživanjima sastava crijevnog flore oboljelih od UBC-a uočene su promjene u upaljenim i neupaljenim segmentima te se pokazalo da postoji značajno smanjenje raznolikosti u sastavu crijevnoga mikrobioma u odnosu na zdravu kontrolu. Kod oboljelih od UBC-a, posebno kod CB-a, mikrobiom karakterizira nedostatak *Firmicutes* i *Bacteroides phyla* te povećanje enterobakterija, dok je kod UK-a smanjena zastupljenost *Clostridium spp.*, a povećana zastupljenost *Escherichie coli*. Prisutnost *E. coli* u tankome i debelom crijevu te u nastalim granulomima kod oboljelih od CB-a ima važnu ulogu u patogenezi bolesti (140). Potrebna

raznolikost mikrobioma stječe se u ranim godinama života, stabilizira u odrasloj dobi i opada u starijoj dobi. Najkritičnije razdoblje za evoluciju mikrobioma rana je dob kada je mikrobiom izložen nizu prehrambenih namirnica, lijekova i ksenobiotika. To razdoblje definira se kao osjetljivo razdoblje razvojnoga stadija vrste mikrobioma i prvoga sloja intestinalne mukoze vezano za razvoj imunoga sustava u kojemu se razvija zdravo crijevo ili crijevo sklono razvoju UBC-a. Postoje dokazi prema kojima prisutnost većega broja i veće raznolikosti mikrobioma u ljudskom crijevu predstavljaju bolji sastav sluznice i bolji imunološki odgovor te manju sklonost bolestima. Ti podaci naglašavaju važnost mikrobioma u patogenezi UBC-a (51, 56), te je postalo važno pronaći vezu između specifičnih promjena u sastavu mikrobioma i pojave UBC-a (141). Crijevna bakterijska kolonizacija oblikuje lokalni i sistemski imunološki odgovor te utječe na imunitet, kako u zdravom, tako i u bolesnom stanju, i vjerojatno je kako su bakterije koje su normalno prisutne u lumenu crijeva ujedno i uzročnici kronične upale crijevne stijenke. Kvalitativne i kvantitativne promjene u sastavu mikroorganizama crijeva uočene su kod oboljelih od Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa, potvrđujući hipotezu disbioze kao relevantnoga mehanizma upalnih bolesti crijeva. Crijevni mikrobiom podložan je utjecaju okolišnih čimbenika. Prehrana i prehrambene navike, koje su se progresivno promijenile s razvojem i modernizacijom društva, ključni su modulatori mikrobioma i sudjeluju u nastanku disbioze, odnosno poremećaja u sastavu i omjeru korisnih crijevnih bakterija i populacija bakterija s proupalnim svojstvima. Sastojci hrane odnosno mikronutrijenti svojim izravnim ili neizravnim učinkom na crijevni mikrobiom utječu na regulaciju imuniteta crijevne sluznice, što može rezultirati povećanim rizikom od razvoja i napredovanja UBC-a. Naglašava se kako je potrebno bolje razumijevanje uloge makro i mikronutrijenata na crijevenu homeostazu i crijevni mikrobiom kako bi se promjenama prehrambenih navika umanjila genetska i složena epigenetska interakcija s okolišnim čimbenicima, s ciljem smanjenja nuspojava i boljim općim zdravstvenim stanjem oboljelih (58). Ovo istraživanje pokazalo je kako je gotovo 90 % oboljelih od UBC-a s područja istočne Hrvatske prije i nakon postavljanja dijagnoze konzumiralo raznovrsnu prehranu. Utvrđena je statistički značajna razlika u odabiru pojedinih vrsta namirnica prije i nakon postavljanja dijagnoze. Odabir mesa kao najzastupljenije namirnice značajno se smanjio nakon postavljanja dijagnoze ( $p < 0,001$ ), dok se odabir žitarica (kruha, tjestenine, riže) kao najzastupljenije namirnice značajno povećao nakon postavljanja dijagnoze ( $p < 0,001$ ). Nije došlo do statistički značajne promjene u odabiru mlijeka i mliječnih proizvoda, voća i povrća. Treba naglasiti da su ekološke studije potvrdile povezanost između proteina i masnih

kiselina u hrani s razvojem UBC-a (138). Jowett i suradnici svojim su prospektivnim istraživanjem ukazali da konzumacija crvenoga i prerađenog mesa, jaja, proteina i konzumacija alkohola češće dovode do recidiva bolesti kod oboljelih od UK-a, pretpostavljajući kako takve prehrambene navike rezultiraju povećanjem koncentracije sulfata (142). Smanjena konzumacija nezasićenih masnih kiselina, alkohola, mliječnih proizvoda, voća i povrća zabilježena je u oboljelih od upalnih bolesti crijeva što je u skladu s prehrambenim uvjerenjima oboljelih i njihovom percepcijom tih namirnica kao pokretača relapsa bolesti ili pogoršanja simptoma (143 - 146). Sukladno navedenim istraživanjima, promjenu u smislu smanjenja konzumacije mesa kod naših ispitanika ocjenjujemo kao pozitivan prehrambeni pomak koji je zasigurno pridonio boljoj kontroli simptoma UBC-a od kojih boluju.

U razmatranju utjecaja žitarica na pojavnost i tijek UBC-a postoji čitav niz proturječnih istraživanja, pri čemu se daju različite procjene utjecaja ove skupine namirnica na CB i UK (117). Promatrajući utjecaj unosa žitarica na pojavu upalnih bolesti crijeva neki su istraživači potvrdili njihov učinak kao poticaj za pojavu upalnih bolesti crijeva (59). U suprotnosti s time, nalazimo niz istraživanja u kojima nije uočena povezanost konzumacije žitarica i unosa kruha s pojavom UBC-a (59, 147-149). Promatrajući raspodjelu ispitanika prema vrsti upalne bolesti crijeva u odnosu na skupine najzastupljenijih namirnica u njihovim obrocima prije i nakon postavljanja dijagnoze, nije utvrđena statistički značajna razlika. Također, nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika oboljelih od UBC-a prema aktivnosti bolesti u odnosu na skupine najzastupljenijih namirnica u njihovim obrocima prije i nakon postavljanja dijagnoze. Prikupljanje brojnih informacija i podataka o prehrani oboljelih prije i nakon pojave upalnih bolesti crijeva omogućilo je proučavanje prehrane, odnosno životnih navika, kao čimbenika rizika u razvoju i tijeku tih kroničnih bolesti. Globalne razlike u prehrambenim navikama mogu objasniti razlike u incidenciji UBC-a. Porast učestalosti UBC-a u Europi i Americi u razdoblju između 1940. do 1960. godine, te u Aziji 1990. godine podudara se s uvođenjem i širenjem konzumacije brze i zamrznute hrane. Uz promjene u načinu prehrane povezane su i industrijalizacija i urbanizacija zemalja u razvoju u kojima naglo raste učestalost UK-a, dok učestalost CB-a zaostaje. To se može objasniti promjenama u stilu života i prehrambenih navika koje više utječu na ulcerozni kolitis, u odnosu na Crohnovu bolest (7). Postavlja se pitanje u kojoj mjeri zapadni način prehrane koji sadržava veliku količinu proteina životinjskoga porijekla, masti i ugljikohidrata sudjeluje u etiologiji UBC-a. (15, 150). Sustavnim pregledom niza istraživanja pokazano je kako visok unos masnoća, omega-6

masnih kiselina, mesa i rafiniranih šećera povećava rizik od nastanka UBC-a, dok ga visok unos povrća i voća smanjuje (55). Nedavna prospektivna studija na 200 000 zdravih odraslih osoba otkrila je povezanost konzumacije linolne kiseline, koja je zastupljena u crvenom mesu i margarinu, i povećanog rizika od pojave UK-a, dok prospektivna kohortna studija na 76 000 zdravih žena srednje dobi ukazuje na povezanost rizika od UBC-a i konzumacije proteina životinjskoga porijekla. Prehrana bogata vlaknima, voćem i povrćem djeluje protektivno i smanjuje rizik od pojave CB-a do 30 % (54).

Kontrolirane studije jasno su pokazale da tip prehrane (enteralna, parenteralna, oralna konvencionalna prehrana) nije utjecao na remisiju UBC-a koja je postignuta lijekovima (55). Bolesnici oboljeli od UBC-a često se žale na netoleranciju na hranu. Iako nema dokaza da određena hrana može pogoršati simptome, mnogi pacijenti izbjegavaju one namirnice koje pogoršavaju simptome i metodom pokušaja i pogrešaka izabiru namirnice koje dobro podnose (38, 150, 151). Nedavno istraživanje na 187 ispitanika s dijagnozom UK-a pokazalo je kako 50 % bolesnika izbjegava neku vrstu hrane (uglavnom mliječne proizvode, voće i povrće), dok je 22 % bolesnika jelo dodatne količine istih tih namirnica jer su imali osjećaj poboljšanja simptoma bolesti (142). Iako je broj etioloških studija koje su proučavale utjecaj uobičajene prehrane na razvoj i egzacerbaciju bolesti ograničen, uočeno je da nizak unos šećera, neprerađenih šećera, prehrana bogata vlaknima, probavljivim oligosaharidima i monosaharidima smanjuju rizik od pogoršanja upalne bolesti crijeva (59).

Imajući u vidu da su nedostatak prehrambenih nutrijenata i pothranjenost česti u oboljelih od UBC-a, te bolesnike treba savjetovati da izbjegavaju samo one prehrambene proizvode koji sustavno pogoršavaju simptome bolesti. Eliminacijska dijeta može biti od pomoći, ali restriktivne dijetu mogu uzrokovati određene nedostatke. Postoje razlike u podnošljivosti određenih namirnica kod oboljelih od UBC-a, pa se opće prehrambene preporuke ne mogu odnositi na sve oboljele. Neki pacijenti izbjegavaju mliječne proizvode jer pate od intolerancije na laktozu, zbog čega su neodgovarajući unos kalcija i nedostatak vitamina D zabilježeni kod gotovo trećine oboljelih (38). Kanadska studija pokazala je da bolesnici s dijagnozom UBC-a izbjegavaju alkohol, mahunarke, orahe, sjemenke, kokice, duboko prženu hranu i prerađeno meso. Pacijenti s aktivnom bolesti znatno više konzumiraju slatka pića i sportske napitke u odnosu na one s inaktivnom bolesti (42). Propisivanje prehrane s malo ostataka i bez netopivih vlakana poželjno je za vrijeme akutne upale crijeva, osobito kod oboljelih od CB-a s razvijenom strikturom stijenke i teškim oblikom UK-a



(55). Takva prehrana uključuje smanjeni unos sirovih namirnica poput voća, povrća i orašastih plodova. Specifična dijeta temelji se na posebno odabranim ugljikohidratima koji zahtijevaju minimalne probavne procese i dobro se apsorbiraju, smanjuju mikrobnju populaciju i njezine štetne produkte i učinkovita je kod oboljelih od CB-a (38). Posljednja tri desetljeća raspravlja se može li se enteralna prehrana koristiti kao primarni oblik liječenja aktivnoga oblika CB-a (55). Studije su pokazale da enteralna prehrana može inducirati remisiju aktivnoga oblika CB-a, ali bez dokazanoga učinka na aktivnost UK-a. Nizozemska studija na 77 djece oboljele od CB-a pokazala je kako je nazogastričnom primjenom enteralne prehrane postignuta potpuna remisija kod 71 %, djelomična kod 26 % oboljelih, dok je 3 % bilo bez odgovora. Meta-analiza iz 2007. godine pokazala je kako primjena enteralne prehrane kod odraslih oboljelih može biti korisna te odgoditi i smanjiti potrebu za kortikosteroidima (38). Epidemiološke su studije pokazale nedvojbenu ulogu prehrane u patofiziologiji UBC-a, a često pacijenti sami uočavaju kako pojedine namirnice koje konzumiraju dovode do promjena u tijeku njihovih bolesti i izazivaju pojavnost određenih simptoma (151). Analizom podataka o provođenju posebnoga prehranbenog režima među ispitanicima oboljelim od upalnih bolesti crijeva s područja istočne Hrvatske, uočeno je kako 34,61 % ispitanika provodi poseban način prehrane. Nadalje, utvrđena je statistički značajna razlika u provođenju posebnoga režima prehrane u odnosu na vrstu upalne bolesti crijeva ( $p=0,001$ ). Naime, ovo je istraživanje pokazalo kako oboljeli od CB-a značajno češće provode poseban ili dijetni način prehrane u odnosu na oboljele od UK-a. Dobiveni rezultati vjerojatno se mogu pripisati činjenici da je Crohnova bolest vrsta upalne bolesti crijeva koja ima težu kliničku sliku. Promatranjem aktivnosti UBC-a kod ispitanika s ispitivanoga područja u odnosu na provođenje posebnoga režima prehrane, uočena je statistički značajna razlika ( $p=0,001$ ). Među ispitanicima koji provode poseban prehranbeni režim, samo 27,32 % ima inaktivnu bolest. Jedno je od mogućih objašnjenja dobivenih rezultata neodgovarajuća terapija bolesti ili neprimjerenom prehranbeni režim koji oboljeli provode. Kada je analizirana svaka bolest zasebno, utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti kod ispitanika s dijagnozom CB-a koji uzimaju propisanu terapiju u odnosu na to provode li i poseban prehranbeni režim ( $p=0,004$ ). Također, uočeno je da unatoč provođenju posebnoga prehranbenog režima, 66,67 % ispitanika s CB-om koji uzimaju terapiju ima aktivnu bolest. Analizom raspodjele prema aktivnosti bolesti ispitanika s dijagnozom CB-a koji ne uzimaju terapiju u odnosu na provođenje posebnoga prehranbenog režima, nije utvrđena statistički značajna razlika. Nadalje, analizom raspodjele ispitanika s dijagnozom UK-a prema aktivnosti bolesti u odnosu na

provođenje posebnoga prehranbenog režima nije utvrđena statistički značajna razlika, neovisno o primijenjenoj terapiji. Haskey i suradnici u svome su se preglednom radu osvrnuli na trenutno dostupne podatke o prehranbenome upravljanju upalnim bolestima crijeva. Pregledom niza studija donose nekoliko preporuka za moguće intervencije u prehrani te nadalje navode kako se niska rezidualna prehrana s malo ostataka preporučuje oboljelima od UBC-a u fazi egzacerbacije, posebno kod bolesnika s razvijenim komplikacijama. Nadalje, autori navode kako poluvegetarijanska prehrana može biti učinkovita u prevenciji recidiva te održavanju remisije CB-a, a izbjegavanje konzumacije mlijeka, svinjetine, govedine i jaja također može dovesti do poboljšanja bolesti. Antiupalne dijetе kojima se ograničava unos određenih ugljikohidrata (laktoza, rafinirani složeni ugljikohidrati), smanjuje unos ukupnih masnoća, zasićenih masti, i potiče unos hrane bogate n-3PUFA masnim kiselinama i probioticima, mogu dovesti do poboljšanja simptoma bolesti, a manji dio oboljelih u mogućnosti je izostaviti barem jedan od lijekova. Sve je više znanstvenih dokaza kako je mediteranska prehrana povezana sa značajnim poboljšanjem zdravstvenoga stanja i nudi obećavajući pristup za smanjenje markera upale i normalizaciju crijevnoga mikrobioma. Na kraju navode kako je paleo-prehrana popularna kod oboljelih od UBC-a, a ona preporučuje izbjegavanje prerađene hrane, rafiniranih šećera, mahunarki, mliječnih proizvoda, žitarica te umjesto toga zagovara potrošnju ribe, voća, povrća, orašastih plodova i "zdravih" zasićenih masnoća. Ta prehrana ima zdravstvenih učinaka, ali ne postoje klinička ispitivanja učinkovitosti ove prehrane (137).

Ovo istraživanje pokazalo je da podjednak broj oboljelih od CB-a (42,11 %) i oboljelih od UK-a (40,40 %) koristi alternativne pripravke (biljni pripravci, probiotici, folna kiselina i vitamin D) u liječenju upalne bolesti. Nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema vrsti UBC-a u odnosu na vrstu korištenih alternativnih pripravaka. Također, nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti UBC-a kod ispitanika u odnosu na vrstu korištenih alternativnih pripravaka. Gledajući svaku bolest zasebno, kod ispitanika s dijagnozom CB-a nije otkrivena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na to koriste li oboljeli alternativne pripravke u liječenju UBC-a, neovisno o primijenjenoj terapiji. Promatrajući ispitanike s dijagnozom ulceroznoga kolitisa, također nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u odnosu na to koriste li oboljeli alternativne pripravke u liječenju UBC-a, neovisno o primijenjenoj terapiji. Recentna istraživanja potvrdila su ulogu razine vitamina D u pojavi i aktivnosti UBC-a. Epidemiološke studije ukazale su da se UBC češće javlja u sjevernim zemljopisnim širinama u

odnosu na južne (46) odnosno udaljenost od ekvatora utječe na češću pojavu bolesti, što se objašnjava razlikama u izloženosti sunčevoj svjetlosti i posljedičnoj nižoj razini vitamina D (152). Velika kohortna studija provedena na medicinskim sestrama pokazala je da su žene s najvišim razinama vitamina D imale znatno niži rizik od CB-a, ali učinak na UK nije zabilježen (49). Komplementarne i alternativne oblike liječenja koristi između 30 % i 50 % oboljelih od UBC-a, u podjednakome omjeru oboljeli od CB-a i UK-a, posebno oni kod kojih konvencionalna terapija nije uspješna ili su nastale nuspojave lijekova. Češće je koriste žene, visokoobrazovani te bolesnici s dugoročnom progresijom bolesti i produženom uporabom kortikosterida. Oboljeli od UBC-a najčešće koriste probiotike, vitamine, biljke, riblje ulje i akupunkтуру (153).

Subramanian i suradnici naglašavaju prednosti uporabe probiotika, koje uključuju smanjenje patogenih mikroorganizama, imunomodulaciju, proizvodnju protuupalnih interleukina i proizvodnju masnih kiselina kratkog lanca (154). Upravo su probiotici najčešće korištena komplementarna terapija kod oboljelih od UBC-a koju preporučuju liječnici, u obliku jogurta ili drugih pripravaka. Probiotici koji sadrže *lactobacillus* mogu izazvati remisiju kod bolesnika s blagim do umjerenim UK-om. Studije su nadalje pokazale kako probiotici putem modifikacije na crijevnome mikrobiomu mogu inducirati kliničku remisiju u 56 % do 77 % pacijenata ako se kombiniraju sa standardnom terapijom. Kod oboljelih od CB-a nije dokazana učinkovitost (155). Kurkuma može imati ulogu u održavanju remisije u bolesnika s UK-om, a kako su nuspojave uporabe kurkume blage, danas se smatra dopunskom terapijom kod bolesnika s UBC-om koji su postigli remisiju s mesalaminom (153). Anemija, nedostatak vitamina B12 i drugih mikronutrijenata mogu se previdjeti u oboljelih od UBC-a, a metabolički poremećaji mogu biti prisutni i u remisiji bolesti (154).

Sukladno svemu navedenome, saznanja o ulozi prehrane kod UBC-a svakako treba dalje nadopunjavati te kontinuirano procjenjivati utjecaj prehrane i prehrambenih navika, budući da oni mijenjaju obrasce pojavljivanja i aktivnost spomenutih bolesti. Takav je pristup iznimno značajan jer može pomoći u pronalaženju novih preventivnih i terapijskih mogućnosti za oboljele (60). Treba naglasiti da su zaključci smjernica za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva, objavljeni u Liječnikom vjesniku, obuhvatili sve mjere i preporuke koje bi trebalo primjenjivati kod oboljelih od UBC-a. Autori smatraju kako bi se svi bolesnici s UBC-om trebali uputiti dijetetičaru u sklopu multidisciplinarnoga pristupa, čime bi se pospješila nutritivna terapija te izbjegli malnutricija i nutritivni nedostaci (83).

Dijetoterapija ima značajnu ulogu u kontroli simptoma UBC-a, pri čemu je nužan individualni pristup svakom oboljelom. U ispitanika oboljelih od UBC-a s područja istočne Hrvatske utvrđeno je kako poimanje prehrambenih navika u kontekstu smanjenja simptoma bolesti nije naglašeno, što ukazuje na potrebu dodatne edukacije oboljelih o važnosti nutritivne potpore tijekom samoga liječenja. Danas je važno biti dobro informiran, nastojati koristiti namirnice koje znanstveno dokazano pomažu protiv upalnih procesa, pojačavaju energiju, održavaju stabilnu razinu šećera u krvi i tako pridonose poboljšanju imunološkoga sustava. Zajedničkim naporima i djelovanjem kliničara, javnozdravstvenih djelatnika, nutricionista te samih oboljelih mogu se očekivati pozitivne promjene u prehranbenim navikama oboljelih, koje će bitno unaprijediti njihovo zdravstveno stanje i kvalitetu života.

### 6.6.3. Tjelesna aktivnost

U ovome istraživanju, provedenome na području istočne Hrvatske, utvrđen je pozitivan utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na upalne bolesti crijeva. Od ukupnoga broja ispitanika uključenih u istraživanje, 243 (77,88 %) provodi svakodnevnu tjelesnu aktivnost, 84 (73,68 %) ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti i 159 (80,30 %) ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa. Nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika koji se bave i koji se ne bave svakodnevnom tjelesnom aktivnosti prema vrsti bolesti. Između ispitanika koji se svakodnevno bave tjelesnom aktivnosti podjednak je broj onih koji vježbaju laganim ili umjerenim intenzitetom, a intenzivno vježba samo 23 (9,47 %) ispitanika. Također, nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti bolesti u odnosu na intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti. Analizom raspodjele ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva prema aktivnosti bolesti u odnosu na provođenje svakodnevne tjelesne aktivnosti utvrđena je statistički značajna razlika. Od ukupno 243 (77,88 %) ispitanika koji se bave svakodnevnom tjelesnom aktivnosti, njih 164 (84,54 %) imalo je inaktivnu bolest ( $p < 0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika koji se svakodnevno bave tjelesnom aktivnosti prema aktivnosti UBC-a u odnosu na intenzitet vježbanja. Podjednak broj ispitanika s inaktivnom i aktivnom bolesti bavi se laganom i umjerenom tjelesnom aktivnosti, a intenzivnom samo njih 23 (9,47 %). Intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti nije utjecao na aktivnost bolesti. Upalne bolesti crijeva predstavljaju veliki javnozdravstveni problem zbog postavljanja dijagnoze bolesti u sve mlađoj populaciji, potrebe za skupim liječenjem i

hospitalizacijom oboljelih te nepredividoga tijeka i kroniciteta bolesti. Preventivne aktivnosti mogle bi smanjiti učestalost tih bolesti i pojavu recidiva kod oboljelih (12, 42). Tradicionalno liječenje tih kroničnih bolesti je učinkovito, međutim, neki pacijenti ne reagiraju na konvencionalne lijekove, te su frustrirani zbog nepotpunoga rješavanja njihovih simptoma i skloni su traženju alternativnih ili komplementarnih oblika liječenja koji bi mogli poboljšati simptome bolesti i produžiti razdoblje remisije (156). Lagano i umjereno vježbanje dobro se podnosi i može imati koristan učinak kod pacijenta s upalnim bolestima crijeva (156 - 159). Tjelesna aktivnost smanjuje rizik od raka debeloga crijeva, ali malo je podataka o utjecaju tjelesne aktivnosti na prevenciju i kontrolu aktivnosti UBC-a. Brojne su studije istraživale povezanost tjelesne aktivnosti i rizika od pojave UBC-a, ali rezultati epidemioloških studija o zaštitnoj ulozi tjelesne aktivnosti i dalje su nedosljedni (160). Još je uvijek intrigatno pitanje kako vježbanje može biti pomoćna terapija u liječenju tih bolesti (68). Pretpostavlja se da redovito vježbanje poboljšava imunološku funkciju oslobađanjem protuupalnih citokina i miokina iz skeletnih mišića koji inhibiraju oslobađanje proupalnih medijatora iz visceralnoga masnog tkiva. IL-6 oslobođen tijekom vježbanja povećava otpuštanje glukagonu sličnih peptida koji su potrebni za oporavak oštećene crijevne mukoze (46, 86, 156, 161 - 163). Osim protuupalnoga učinka, vježbanje ima pozitivan učinak na stanja nastala kao komplikacije osnovne bolesti, poboljšava raspoloženje, pridonosi poboljšanju mineralne gustoće kostiju, poboljšava kondiciju, pridonosi održavanju tjelesne mase i poboljšava kvalitetu života (164, 165). Preliminarne studije otkrile su kako vježbanje može reducirati stres, poboljšati simptome upalnih bolesti crijeva i kvalitetu života bez utjecaja na aktivnost bolesti i pojavu relapsa (166, 167). Cosnes naglašava kako se pridržavanjem životnih navika, koje uključuju nepušenje, razboritu prehranu, održavanje indeksa tjelesne mase nižega od 25 i provođenje tjelesne aktivnosti najmanje 3,5 sati tjedno, može utjecati na prevenciju i tijek upalnih bolesti crijeva te kako ispunjavanje tih uvjeta može smanjiti rizik od pojave UBC-a za 78 % (168).

Jedna od najvećih studija koja je za cilj imala istražiti povezanost između tjelesne aktivnosti i rizika od pojave ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti prospektivna je studija u koju je tijekom dvadeset godina uključeno 3 421 972 medicinskih sestara, te je 2010. godine između 194 711 uključenih medicinskih sestara registrirala 284 oboljele od CB-a i 363 oboljele od UK-a. Svake dvije godine ponavljan je upitnik vezan uz životne navike te je utvrđena pozitivna povezanost između porasta tjelesne aktivnosti i smanjenoga rizika od pojave CB-a, odnosno rizik od pojave Crohnove bolesti

bio je 44 % manji kod žena koje su tjelesno aktivne u odnosu na one koje nisu, dok takva povezanost nije pronađena među oboljelima od ulceroznoga kolitisa (169).

Nekoliko studija ukazalo je da tjelesna aktivnost može smanjiti rizik od razvoja UBC-a, dok je većina studija zabilježila kako se program vježbanja dobro podnosi te može dovesti do smanjenja aktivnosti bolesti i poboljšanja kvalitete života (162). Rezultati dobiveni našim istraživanjem u skladu su s recentnim istraživanjem koje je obuhvatilo 918 ispitanika oboljelih od UBC-a, od kojih je 665 izjavilo da provodi tjelesnu aktivnost, 32 % svakodnevno, 57 % tjedno, a ostali mjesečno ili rjeđe (158). Recentnim istraživanjem potvrđeno je kako 82 % ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva redovno vježba različitim intenzitetom, dok je gotovo 40 % oboljelih izjavilo kako prisutna bolest ograničava provođenje tjelesne aktivnosti uslijed prisutnoga umora, slabosti, abdominalne boli i prisutnoga srama (69). Suprotno navedenome, istraživanje provedeno putem online-anquete na 859 odraslih ispitanika s dijagnozom upalnih bolesti crijeva donijelo je poražavajuće rezultate. Autori su izvijestili kako samo 17 % oboljelih pripada u kategoriju visoko tjelesno aktivnih, 50% je minimalno tjelesno aktivno, dok je 33 % tjelesno neaktivno. Najčešća tjelesna aktivnost bila je hodanje, dok je u velikoga broja oboljelih tjelesna aktivnost bila ograničena uslijed umora, abdominalne boli, neodgovorne potrebe za toaletom i relapsa bolesti (170). Istraživanje provedeno u Italiji također je potvrdilo nisku stopu vježbanja kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Istraživanje je uključilo 552 oboljela od UBC-a među kojima je samo 25,6 % redovito vježbalo (171), a istraživanje provedeno u Kanadi na 474 bolesnika s CB-om i 637 s UK-om izvijestilo je kako 58 % ispitanika nije fizički aktivno, 25 % ispitanika umjereno je aktivno i samo 18 % ispitanika intenzivno vježba. Najčešća tjelesna aktivnost bila je šetanje, zatim rad u vrtu i vježbanje u kući (172).

Ovo istraživanje imalo je za cilj procijeniti postoji li povezanost između svakodnevne tjelesne aktivnosti i upalnih bolesti crijeva neovisno o primijenjenoj terapiji. Promatrajući svaku bolest zasebno, utvrđen je pozitivan utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na inaktivnu fazu bolesti kod ispitanika koji su bez terapije. Analizom raspodjele ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti koji uzimaju propisanu terapiju i imaju inaktivnu bolest pokazalo se da se njih 51 (82,26 %) bavi svakodnevnom tjelesnom aktivnosti, iako nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti. Statistički značajna razlika utvrđena je u aktivnosti Crohnove bolesti kod ispitanika koji ne uzimaju terapiju u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti ( $p < 0,001$ ). Iako se radi o malome broju ispitanika s dijagnozom

CB-a koji su bez konvencionalne terapije, njih 12 (92,31 %) provodi svakodnevnu tjelesnu aktivnost i ima inaktivnu bolest. Od ukupnoga broja ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa koji uzimaju propisanu terapiju i imaju inaktivnu bolest, njih 61 (81,33 %) bavi se svakodnevnom tjelesnom aktivnosti, međutim, nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti. Utvrđena je statistički značajna razlika u aktivnosti ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji ne uzimaju konvencionalne lijekove u ovisnosti o provođenju svakodnevne tjelesne aktivnosti ( $p=0,004$ ). Značajno više ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa koji su bez terapije, njih 40 (90,91 %), provodi svakodnevnu tjelesnu i ima inaktivnu bolest. Holik i suradnici recentnim su istraživanjem ukazali na značajan utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa kod ispitanika koji ne uzimaju konvencionalnu terapiju i nisu opterećeni obiteljskom anamnezom. Autori su zaključili kako je svakodnevna tjelesna aktivnost izolirani okolišni čimbenik koji pozitivno utječe na tijek tih kroničnih bolesti (117). Prospektivna studija koja je istraživala utjecaj vježbanja na aktivnosti upalnih bolesti crijeva ukazala je da porast razine vježbanja unutar šest mjeseci smanjuje rizik od aktivne bolesti za 32 % kod CB-a i za 24 % kod ulceroznoga kolitisa. Smanjeni rizik ostaje prisutan i kada se razina vježbanja prilagodi dobi, obrazovanju, uporabi kortikosteroida, dobi, ITM-u, pušenju i trajanju bolesti (71).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajnu povezanost svakodnevne tjelesne aktivnosti s inaktivnom fazom upalnih bolesti crijeva kod oboljelih od UBC-a koji ne uzimaju konvencionalnu terapiju, a potvrđena značajna povezanost neovisna je o intenzitetu tjelesne aktivnosti. Recentne studije potvrdile su dobru podnošljivost i sigurnost tjelesne aktivnosti kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva (46, 153, 163, 173). Studije provedene na području jugozapadne Kine i Azije također su ukazale kako je tjelesna aktivnost poseban okolišni čimbenik koji ima zaštitnu ulogu na razvoj i tijek upalnih bolesti crijeva (139, 174). Iako vježbanje izaziva osjećaj ugone i blagotvorno utječe na zdravlje kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva, predstavlja i vrstu izazova jer simptomi bolesti, poput proljeva, boli u trbuhu, umora i inkontinencije, mogu biti prepreka za redovito vježbanje. Kada se bolesnici osjećaju dovoljno dobro, treba ih poticati i uključiti u fizičku aktivnost koja odgovara aktivnosti bolesti i njihovoj dobi (38). Poznato je da UBC povećava rizik od pojave karcinoma te anksioznost i depresiju koje doprinose neodgovarajućem uzimanju terapije i tako podržavaju začarani krug remisije i egzacerbacije bolesti. Dijagnoza, liječenje i hospitalizacija izravno su povezani s bolešću, dok je neizravna posljedica gubitak radne sposobnosti. Studije su

nadalje pokazale da aktivnost bolesti izravno utječe na kvalitetu života. Novija istraživanja sugeriraju uporabu vježbanja za ublažavanje simptoma i komplikacija UBC-a, kao što su anemija, smanjena mineralna gustoća kostiju, smanjeni imunološki odgovor, stres i smanjena kvaliteta života. Postaje važno razumjeti stav, želje i namjere oboljelih od UBC-a prema vježbanju kako bi se moglo optimizirati terapijsko djelovanje tjelesne aktivnosti, te je potrebno izraditi smjernice i programe vježbanja koji bi koristili oboljelima od UBC-a (175). Danas se naglašava važnost samoliječenja koje se sastoji od prepoznavanja simptoma, upravljanja i planiranja životnih navika te od prihvaćanja postojećega stanja. Preduvjet samoliječenja odluka je oboljeloga da aktivno sudjeluje u brizi o svojoj bolesti. Zdravstveni radnici moraju uzeti u obzir potencijal pacijenta za samoliječenje i u skladu s tim prilagoditi savjete. Za svakoga pojedinoga oboljelog od UBC-a potrebno je pronaći i procijeniti trajanje i intenzitet fizičke aktivnosti koja ima pozitivan učinak na održavanje remisije bolesti (176). Danas još uvijek nisu definirane smjernice vezane uz tjelesnu aktivnost koje bi se mogle preporučiti svakome oboljelom od UBC-a, iako su brojna istraživanja dokazala njezin blagotvoran i koristan utjecaj na razvoj i tijek ovih bolesti. Univerzalne je smjernice u tome smislu teško donijeti i primijeniti kod svakoga oboljelog, ali potrebno je naglašavati važnost vježbanja, jer su umor i smanjena kondicija često prisutni kod oboljelih i kada je bolest u remisiji (68, 177). Na gensko nasljeđe ne možemo utjecati jer je nepromjenjivo, ali tijekom života možemo utjecati na okolišne čimbenike i životne navike i tako smanjiti rizik od pojave upalnih bolesti crijeva. Oboljelima od UBC-a treba pomoći holističkim i integrativnim pristupom kako bi se ublažili simptomi bolesti, produžila faza remisije i poboljšala kvaliteta života. Svakome oboljelom treba individualno prilagoditi program vježbanja u skladu s težinom bolesti, općim stanjem oboljelog te njegovom kondicijom. Oboljele treba poticati na tjelesnu aktivnost jer je korisna, sigurna i ekonomski opravdana u liječenju tih kroničnih bolesti (117).

Ovo istraživanje teško je u potpunosti usporediti s dosad objavljenim studijama jer ne pronalazimo istraživanja koja su ispitivala utjecaj svakodnevne tjelesne aktivnosti na aktivnost UBC-a kod oboljelih koji ne uzimaju konvencionalnu terapiju za njihovo liječenje. Istraživanjem se otvara nekoliko pitanja: uolikoj mjeri svakodnevna tjelesna aktivnost može izolirano utjecati na tijek i aktivnost bolesti, produžiti stanje mirovanja bolesti i u potpunosti smanjiti potrebu za konvencionalnim lijekovima. Odgovorima bi na ta pitanja svakodnevna tjelesna aktivnost kod oboljelih nadmašila razinu pomoćne terapije u liječenju tih bolesti. Kako do danas nisu definirane smjernice vezane za tjelesnu aktivnost koje bi se preporučile oboljelima, potrebna su daljnja



prospektivna kohortna i eksperimentalna klinička istraživanja koja bi mogla odgovoriti na ova pitanja.

Zbirno treba istaknuti kako se ovim istraživanjem provedenim na području istočne Hrvatske ukazalo na utjecaj životnih navika na aktivnost bolesti u ispitivanome trenutku. Rezultati upućuju na značajnu povezanost svakodnevne tjelesne aktivnosti s inaktivnom fazom Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa kod oboljelih koji ne uzimaju konvencionalne lijekove. Na temelju navedenoga, možemo zaključiti kako je svakodnevna tjelesna aktivnost životna navika koja pozitivno utječe na tijek ovih kroničnih bolesti.

## 6.7. Utjecaj okolišnih čimbenika na upalne bolesti crijeva kod ispitanika

### 6.7.1. Voda za ljudsku potrošnju

Jedan je od ciljeva ovoga istraživanja bio proučiti utjecaj okolišnih čimbenika rizika na upalne bolesti crijeva u oboljelih s područja obuhvaćenoga istraživanjem, među kojima je i način vodoopskrbe i kvaliteta vode za ljudsku potrošnju. Na području sve tri županije prikupljeno je ukupno 65 uzoraka vode, sukladno načinu vodoopskrbe oboljelih. Uzorci vode za ljudsku potrošnju dostavljeni su u Službu za zdravstvenu ekologiju ZJZ-a Brodsko-posavske županije, akreditiranoj od strane Hrvatske akreditacijske agencije (HAA) prema normi HRN EN ISO/IEC 17025:2007, u kojoj su obavljene analize. Za oboljele iz istoga mjesta koji se opskrbljuju iz javnoga vodoopskrbnog centra bio je dostatan jedan uzorak vode. U slučajevima kada se oboljeli opskrbljuju iz drugih izvora (bunara, cisterni i slično) uzeti su uzorci vode za piće za laboratorijsku analizu kod svakoga oboljelog. Analiza raspodjele oboljelih od upalnih bolesti crijeva prema tipu bolesti u odnosu na način opskrbe vodom za ljudsku potrošnju nije pokazala statistički značajnu razliku. Od ukupno 114 oboljelih od CB-a, njih 77 (67,54 %) koristi vodu iz gradskoga vodovoda, 22 (19,30 %) iz lokalnoga (seoskog) vodovoda, 10 (8,77 %) iz kopanih bunara i 5 (4,39 %) iz plastičnih galona. Slična razdioba dobivena je i kod oboljelih od ulceroznoga kolitisa. Naime, od ukupno 198 oboljelih od UK-a, njih 146 (73,74 %) koristi vodu iz gradskoga vodovoda, 36 (18,18 %) iz lokalnoga vodovoda, 15 (7,58 %) iz kopanih bunara i 1 (0,51 %) iz plastičnih galona. Također nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti UBC-a u odnosu na tip vodoopskrbe vodom za ljudsku potrošnju. Od ukupno 194 oboljelih od UBC-a s inaktivnom bolesti, njih 135 (69,59 %)

koristi vodu iz gradskoga vodovoda, 37 (19,07 %) iz lokalnoga vodovoda, 16 (8,25 %) iz kopanih bunara i 6 (3,09 %) iz plastičnih galona. Približno je jednak postotak oboljelih od aktivne UBC u odnosu na tip vodoopskrbe. Nije nađena statistički značajna razlika u duljini trajanja konzumiranja vode iz navedene vodoopskrbe prema tipu UBC-a ( $p=0,132$ ) i prema aktivnosti bolesti ( $p=0,378$ ). Raspodjela ispitanika prema vrsti UBC-a u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode nije pokazala statističku značajnost prema tome konzumiraju li oboljeli zdravstveno ispravnu ili neispravnu vodu. Isto tako, analizom aktivnosti UBC-a u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode koju oboljeli konzumiraju, nije utvrđena statistički značajna razlika. Daljnjom analizom utjecaja kvalitete vode na aktivnost Crohnove bolesti kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju, nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na to konzumiraju li oboljeli zdravstveno ispravnu vodu ili ne. Promatrajući utjecaj kvalitete vode za ljudsku potrošnju na aktivnost CB-a kod ispitanika koji su bez terapije, također nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode. Možemo zaključiti da kvaliteta vode za piće koju oboljeli od Crohnove bolesti svakodnevno konzumiraju nije imala utjecaj na aktivnost bolesti, neovisno o primijenjenoj terapiji. Gledajući ulcerozni kolitis zasebno, analizom utjecaja kvalitete vode za ljudsku potrošnju na aktivnost bolesti kod ispitanika koji uzimaju propisanu terapiju nije pronađena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na to konzumiraju li oboljeli zdravstveno ispravnu vodu ili ne. Promatrajući utjecaj kvalitete vode za ljudsku potrošnju na aktivnost UK-a kod ispitanika koji su bez terapije, također nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u odnosu na zdravstvenu ispravnost vode. Možemo zaključiti da kvaliteta vode za piće koju oboljeli od ulceroznog kolitisa svakodnevno konzumiraju nije imala utjecaj na aktivnost bolesti, neovisno o primijenjenoj terapiji.

U Vukovarsko-srijemskoj županiji analiziran je ukupno 31 uzorak vode za ljudsku potrošnju od čega je 20 (64,51 %) bilo iz gradskoga vodovoda, 7 (22,58 %) iz lokalnih vodovoda i 4 (12,90 %) iz kopanih zdenaca. Istraživanje je pokazalo kako je u toj županiji bilo 29,03 % zdravstveno neispravnih uzoraka vode za piće.

S područja Požeško-slavonske županije analizirano je ukupno 15 uzoraka od kojih je 4 (26,67 %) bilo iz gradskoga vodovoda, a 11 (73,33 %) iz kopanih zdenaca. Istraživanje je pokazalo kako je u toj županiji bilo 80,00 % zdravstveno neispravnih uzoraka vode za piće.

U Virovitičko-podravskoj županiji uzorkovano je 19 uzoraka vode od kojih je 8 (42,10 %) iz gradskoga vodovoda, 3 (15,79 %) iz lokalnih vodovoda i 8 (42,11 %) iz kopanih zdenaca.

Istraživanje je pokazalo kako je u toj županiji bilo 47,36 % zdravstveno neispravnih uzoraka vode za piće.

Najviše odstupanja zabilježeno je u koncentraciji koliformnih bakterija, *Escherichiae coli* i enterokoka u lokalnome vodovodu i kopanim zdencima. Vidimo da je prisutno mikrobiološko onečišćenje vode za piće u vezi s UBC-om, iako nije postignuta statistička značajnost, što je djelomično u suprotnosti s higijenskom hipotezom, prema kojoj pojedinci odrasli u čistom okolišu, dobrim sanitarnim uvjetima, s pristupom toploj vodi i osobnome sanitarnome čvoru imaju veći rizik od pojave UBC-a (47, 48, 63, 65, 178). Higijenskom hipotezom pokušava se objasniti zašto poboljšanje higijenskih uvjeta dovodi do crijevne disbioze, što rezultira pojavom UBC-a kod genetski predisponiranih pojedinaca, naročito vezano uz Crohnovu bolest u kojoj nastaje oštećenje patogenih bakterija domaćina koje nose biljeg za imunološki odgovor (62). Sukladno našem istraživanju, studija provedena u Indiji također ne pruža podršku higijenskoj hipotezi i upućuje na to da se povećana incidencija UK-a može pripisati nezadovoljavajućim sanitarnim mjerama ili drugim čimbenicima koji tek trebaju biti identificirani (179). Kemijskom analizom vode za ljudsku potrošnju koju ispitanici oboljeli od UBC-a uključeni u ovo istraživanje konzumiraju nalazimo odstupanja od maksimalno dopuštenih koncentracija na području Vukovarsko-srijemske i Požeško-slavonske županije. Zabilježene su povišene koncentracije amonijaka, nitrita, mangana i željeza u lokalnome vodovodu i kopanim bunarima u Vukovarsko-srijemskoj županiji, te povišene koncentracije nitrata u kopanim bunarima na području Požeško-slavonske županije. Možda bi objašnjenje dobivenih rezultata moglo imati uporište u recentnim ratnim događanjima na području Vukovarsko-srijemske županije, dok bi povišena razina nitrata u kopanim bunarima na području Požeško-slavonske županije bila rezultat blizine odlagališta stajskog gnojiva bunarima iz kojih oboljeli konzumiraju vodu za piće. Zabilježena je povećana koncentracija arsena u lokalnim vodovodima u selima Markušica, Privlaka i Nijemci, o čemu su ispitanici s toga područja obaviješteni. Norveška studija koja je za cilj imala proučiti povezanost između prisutnosti količine teških metala i drugih organskih komponenti u vodi za piće i stope incidencije UBC-a, potvrdila je povezanost sadržaja željeza u vodi za piće s povećanim rizikom razvoja UBC-a. Također, otkrivena je povezanost rizika od pojave UBC-a s pH i koliformnim bakterijama u vodi za piće, iako su učinci bili neznatni. Autori su otkrili da je rizik od razvoja UBC-a, uključujući UK i CB, povezan s visokim sadržajem željeza u vodi za piće. Relativni rizik od razvoja UBC-a porastao je za 21 % kada se sadržaj željeza u vodi za piće povećao za 0,1mg/L. Nadalje, pronašli su povezanost između

tih bolesti i aluminija u vodi, boji i zamućenosti vode. Autori sugeriraju da postoje dva mehanizma za objašnjenje te povezanosti. Visoka koncentracija željeza djeluje kao katalizator za oksidativni stres što izaziva upalu i /ili povećava brzinu stanične mutacije, a drugo, sadržaj željeza stimulira rast bakterija i povećava vjerojatnost neodgovarajućega imunološkog odgovora u genetski predisponiranih pojedinaca (43). Zagađenje okoliša i onečišćenje zraka mogu dovesti do disbioze i promjena u crijevnome mikrobiomu. Vjerojatni mehanizmi kojima onečišćenje zraka utječe na sluznicu crijeva uključuju izravno djelovanje na epitelne stanice crijevnih stijenki. Kaplan i suradnici epidemiološkom su studijom provedenom u Velikoj Britaniji na 900 oboljelih od UBC-a otkrili češću pojavu CB-a u mladih ljudi koji su bili više izloženi dušikovome dioksidu (180), dok je kod djece i mladih koji žive na području s onečišćenjem zraka, osobito povišenim koncentracijama sulfat-dioksida, zabilježen povećani rizik od razvoja UK-a (54). Autori sugeriraju da izloženost zagađenju zraka predstavlja važan okolišni čimbenik rizika za pojavu UBC-a, te su potrebna daljnja ekološka i epidemiološka istraživanja.

#### 6.7.2. Domovinski rat

U provedenome je istraživanju promatran utjecaj izloženosti Domovinskome ratu u recentnoj prošlosti na upalne bolesti crijeva kod oboljelih ispitanika s područja istočne Hrvatske. Istraživanje je obuhvatilo područje Vukovarsko-srijemske županije, koja je bila zahvaćena najtežim ratnim zbivanjima za vrijeme Domovinskoga rata, te Požeško-slavonske i Virovitičko-podravске županiju koje su bile pošteđene toliko teških stradanja za vrijeme Domovinskoga rata. Gledajući raspodjelu ukupnoga broja oboljelih od UBC-a prema vrsti bolesti u odnosu na izloženost ratnim zbivanjima za vrijeme Domovinskoga rata, utvrđena je statistički značajna razlika između ispitanika s Crohnovom bolesti i bolesnika s ulceroznim kolitisom ( $p < 0,001$ ). Među ispitanicima koji su bili izloženi ratnim zbivanjima tijekom Domovinskog rata gotovo je dvostruko veći postotak oboljelih od ulceroznoga kolitisa, njih 127 (64,14 %), u odnosu na Crohnovu bolest, njih 43 (37,72 %). Dobivene rezultate moguće je objasniti raspodjelom ispitanika prema vrsti bolesti u pojedinim županijama, te je vidljivo kako je najveći broj oboljelih od ulceroznoga kolitisa, njih 128 (64,65 %) s područja Vukovarsko-srijemske županije. Relativno je malo istraživanja koja su se bavila tom problematikom, ali davne 1998. godine provedena je opsežna studija koja je obuhvatila 10 544

oboljela od UBC-a i 42 026 kontrola, a skupine su bile usporedive u odnosu na dob, spol, etničku pripadnost, razdoblje vojne službe i vojne dužnosti u Vijetnamu. Ispitanici s dijagnozom CB-a bili su mlađi u odnosu na oboljele od UK-a, žene i pripadnici bijele rase češće su oboljevali od UBC-a, a autori zaključuju kako je vojna dužnost imala zaštitni utjecaj na razvoj CB-a, bez utjecaja na razvoj UK-a. Dobivene rezultate objašnjavaju higijenskom hipotezom koja kaže da izloženost lošim higijenskim uvjetima smanjuje budući rizik od pojave Crohnove bolesti (181). Detaljnom analizom raspodjele ispitanika koji su bili izloženi ratnim zbivanjima prema vrsti UBC-a, u odnosu na status tijekom Domovinskoga rata, utvrđena je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ), pri čemu je najveća razlika u udjelu oboljelih od ulceroznoga kolitisa u odnosu na Crohnovu bolest među ispitanicima koji su bili u statusu civila. Kod ispitanika koji su imali status branitelja u Domovinskome ratu, njih 42 (13,46 %), nije utvrđena statistički značajna razlika prema vrsti UBC-a. Statistički značajna razlika postoji također prema vrsti bolesti među ispitanicima koji danas žive na području koje je bilo zahvaćeno ratnim zbivanjima ( $p < 0,001$ ), a objašnjenje nalazimo u veličini promatranih županija i zastupljenosti ulceroznoga kolitisa u njima. Analizom utjecaja izloženosti Domovinskome ratu na aktivnost upalnih bolesti crijeva nije utvrđena statistički značajna razlika. Također nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti bolesti u ovisnosti o statusu kojega su ispitanici imali tijekom Domovinskoga rata i u aktivnosti bolesti među ispitanicima u ovisnosti o tome žive li na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom u recentnoj prošlosti. Promatrajući svaku bolest zasebno, vidimo da izloženost ratnim zbivanjima u Domovinskome ratu kao indikatoru egzogenoga stresa nije imala utjecaja na aktivnost CB-a kod ispitanika koji uzimaju konvencionalne lijekove. Međutim, pronalazimo statistički značajnu razliku u aktivnosti CB-a kod ispitanika koji su bez terapije u odnosu na izloženost ratnim zbivanjima ( $p = 0,041$ ). Nadalje, nije nađena statistički značajna razlika u aktivnosti CB-a, neovisno o primijenjenoj terapiji, u ovisnosti o tome žive li ispitanici na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom ili ne. Izloženost ratnim zbivanjima nije utjecala na aktivnost bolesti kod ispitanika oboljelih od ulceroznoga kolitisa neovisno o primijenjenoj terapiji. Također nije bilo statistički značajne razlike u aktivnosti UK-a, neovisno o primijenjenoj terapiji, u ovisnosti o tome žive li ispitanici na području koje je bilo zahvaćeno Domovinskim ratom ili ne. Pretragom baze podataka ne nalazimo studije koje su istraživale utjecaj ratnih zbivanja na upalne bolesti crijeva, ali gledajući izloženost ratnim zbivanjima kroz prizmu kroničnoga stresa nalazimo brojne studije kojima su postignuti napori u razumijevanju fiziološkoga odgovora na akutni stres, iako nije razjašnjeno u kolikoj mjeri akutni,

kronični ili ponavljani stres utječu na upalne bolesti crijeva (77). Smatra se da je stres stanje nesklada i prijetnja homeostazi. Kada je tijelo suočeno sa stresom, dolazi do aktivacije hipotalamusa, hipofize, adrenalina i imunološkoga sustava. Zajedničkim djelovanjem u stanju stresa imunološki sustav proizvodi citokine koji dovode do proizvodnje snažnih protuupalnih agensa kao što su glukokortikoidi. Rezultati studija o utjecaju stresa na upalne bolesti crijeva i dalje su proturječni. Nekoliko je studija ukazalo na povezanost između stresa i češće pojave recidiva CB-a i UK-a, ali ne postoje dokazi o povezanosti stresa s rizikom od pojave UBC-a (46). Frolkis i suradnici smatraju da akutni i kronični stres mogu imati utjecaj na prirodni tijek bolesti uslijed promjena u propusnosti crijevne stijenke i imunološkome odgovoru, te posljedičnom razvoju upale, a slično tomu, istraživanje na životinjskome modelu potvrdilo je da kronični stres može pogoršati UBC uslijed spomenute povećane propusnosti crijevne stijenke smanjujući učinkovitost crijevne barijere na prodor mikroorganizama (15, 54). Upalne su bolesti crijeva još davne 1950. klasificirane kao psihosomatski poremećaj, a novije studije otkrile su povezanost između UBC-a i psihijatrijskih dijagnoza sugerirajući da psihološki stres utječe na tijek ulceroznoga kolitisa i Crohnove bolesti (63). Pregledni članak grupe autora iz Grčke ukazao je da oboljeli od UBC-a dijele neke zajedničke osobine, uključujući opsesivno-kompulzivno ponašanje, neuroticizam, ovisnost, anksioznost, savjesnost i perfekcionizam, te smatraju da bi ti poremećaji ili osobine ličnosti mogli biti rezultat prisutnih dugotrajnih kroničnih bolesti, ali ako su prisutni prije postavljanja dijagnoze UBC-a, podupiru hipotezu da se te bolesti pojavljuju kod osoba s predisponirajućim osobinama (182). Prospektivne studije podupiru definiranu ulogu psihološkoga stresa na tijek UK-a i depresije na tijek CB-a. Nedavna prospektivna studija koja je pratila 101 ispitanika s dijagnozom CB-a pokazala je da bolesnici pod uvjetima niskoga stresa imaju manji rizik od relapsa bolesti i po prvi puta sugerirala kako pacijenti mogu utjecati na smanjenje relapsa bolesti (183). Tijekom prošlih godina objavljeno je nekoliko studija koje su predložile da štetni životni događaji mogu biti uzročni čimbenici pojave recidiva UBC-a, iako su te sugestije pokazale nedostatke zbog nedovoljne objektivnosti (63). Vidal i suradnici istraživali su utjecaj značajnih životnih događaja na aktivnost bolesti oboljelih od UBC-a i zaključili da stresni životni događaji nisu izazvali pogoršanje UBC-a (184), a Bitton i suradnici navode da su noviji stresni događaji povezani s ranijim vremenom relapsa bolesti (183), dok su Levenstein i suradnici u svome istraživanju pratili oboljele od UK-a kroz četiri godine i zaključili da kronični stres povećava rizik od pogoršanja bolesti (185). Kod oboljelih od UBC-a sama bolest izaziva stres, što otežava

razjašnjavanje te povezanosti. Naime, gotovo 75 % bolesnika s UBC-om vjeruje da stres utječe na aktivnost bolesti (77). Iako je teško definirati utjecaj stresa na upalnu aktivnost bolesti, longitudinalna istraživanja potvrđuju povezanost stresa i upale kod UBC-a, dok su intervencijske studije bile manje uspješne. Dobiveni dokazi podupiru ideju kako su pojedini oboljeli od UBC-a osjetljiviji na stres zbog psiholoških osobina ili razlike u biološkome fenotipu (186). Postavlja se pitanje pojavljuju li se anksioznost i depresija kod oboljelih od CB-a i UK-a češće nego što se očekuje, ili mentalni poremećaji prethode pojavi UBC-a. Rezultati istraživanja pokazali su da su depresija i anksioznost znatno češće prethodile pojavi UK-a u odnosu na kontrolnu grupu te je povezanost bila izraženija ako su mentalni poremećaji dijagnosticirani nedugo prije pojave UK-a. Značajna je povezanost i kada je depresija bila prisutna pet i više godina prije pojave UK-a. Tjeskoba i depresija nisu bile češće prisutne prije pojave CB-a, međutim, značajno su se češće javljale unutar prve godine nakon postavljanja dijagnoze. Podaci su u skladu s hipotezom da psihijatrijski poremećaji mogu biti etiološki čimbenici za pojavu UK-a. Anksioznost i depresija koje se pojavljuju nakon što su dijagnosticirane UBC, posljedica su nastalih bolesti (187). Nadalje, recentna istraživanja ukazuju kako su anksioznost i depresija često prisutna u bolesnika s upalnom crijevnom bolesti, međutim, čimbenici povezani s poremećajima raspoloženja u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti slabo su definirani. Okolišni čimbenici koji utječu na pojavu anksioznosti i depresije uključuju stresne životne događaje, prisutnost kronične bolesti te nuspojave na lijekove. Tjeskoba, anksioznost i depresija često su prisutne u oboljelih od UBC-a i mogu pogoršati tijek bolesti (188), a recentnim istraživanjem utvrđeno je da 43 % oboljelih od UBC-a ima visoku razinu anksioznosti i/ili depresije, od kojih je samo 18 % primilo odgovarajuću psihološku pomoć, a 21 % uzimalo psihotropne lijekove, zbog čega autori zaključuju kako oboljelima nije pružena odgovarajuća psihološka potpora (182). Kod oboljelih s aktivnom fazom bolesti izražene su anksioznost i depresija, ali zabrinutost pokazuju i oboljeli u fazi remisije bolesti, stoga je potreban interdisciplinarni pristup i smjernice utemeljene na dokazima kako bi se pružile konkretne preporuke u liječenju. Često je prisutan i poremećaj spavanja u oboljelih, koji može povećati rizik od relapsa bolesti. Liječenje tih bolesnika uključuje farmakoterapiju i psihoterapiju, kojima se poboljšavaju prihvaćanje same bolesti i podiže kvaliteta života bolesnika (189). Pacijenti s UBC-om često uzimaju antidepresive koji im pomažu poboljšati raspoloženje (154). Niža otpornost na stres u adolescenciji može povećati rizik od pojave UBC-a u odrasloj dobi. Asimptomatska CB i UK mogu biti prisutne godinama i pretpostavlja se da psihosocijalni stres

može dovesti do prerastanja istih u simptomatsku bolest (67). Walker i suradnici u svome su istraživanju pronašli veće stope panike, generalizirane tjeskobe, opsesivno-kompulzivne poremećaje i značajnu depresiju, te niže stope socijalne anksioznosti i bipolarnih poremećaja u oboljelih od UBC-a u odnosu na zdravu populaciju. Štoviše, ispitanici oboljeli od UBC-a s anksioznim poremećajem ili poremećajem raspoloženja imali su nižu kvalitetu života i raniji nastup simptoma bolesti u usporedbi s onima bez poremećaja raspoloženja (190). Većina studija koje su kontrolirale aktivnost UBC-a otkrile su da psihosocijalni čimbenik značajno utječe na razinu boli neovisno o aktivnosti bolesti, a Sweeney i suradnici u svome preglednom članku potvrđuju ulogu emocionalnih i kognitivnih čimbenika na bol kod UBC-a te da oni utječu na kroničnu bol kod oboljelih. Dobiveni rezultati istraživanja sugeriraju da pozitivni psihološki čimbenici kao što su aktivno suočavanje s bolesti, kontrola, otpornost i prihvaćanje boli mogu biti zaštitni čimbenici protiv teže i kronične boli prisutne kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Stoga psihološka terapija može biti korisna za oboljele od UBC-a s kroničnom boli (191). Recentne studije ukazale su da skupina kognitivnih terapija koje uključuju programe opuštanja, hipnoze, joge i akupunktura mogu poboljšati kvalitetu života te smanjiti simptome bolesti u bolesnika s CB-om i UK-om. Autori sugeriraju da se kognitivne tehnike sigurno mogu koristiti kao pomoćna terapija u liječenju oboljelih od UBC-a (153). Recentne studije su ukazale da skupina kognitivnih terapija koje uključuju programe opuštanja, hipnoze i akupunktura mogu poboljšati kvalitetu života te smanjiti simptome bolesti u bolesnika s CB-om i UK-om. Stres ima negativan utjecaj na aktivnost bolesti, te je uklanjanjem i smanjenjem stresa moguće produžiti razdoblje remisije bolesti. Smanjenjem stresa i posljedičnim smanjenjem anksioznosti kod oboljelih postiže se poboljšanje kvalitete života. Redovito vježbanje koje uključuje šetanje, trčanje, plivanje i jogu dokazano pomaže u smanjenju stresa (192). Iako je prilično kontroverzno, moglo bi se reći kako bi liječenje anksioznosti i depresije moglo postati strategija za potencijalnu prevenciju relapsa i poboljšanje tijeka bolesti. S druge strane, razumijevanje i intervencija kod psiholoških problema mogli bi poboljšati kvalitetu života pacijenata. Budući da su dostupni pouzdani podaci, očekuje se da će kliničari uvesti psihometrijsku procjenu u svoju rutinsku praksu i usredotočiti se na osobnost i druge psihološke osobine pacijenata s upalnim bolestima crijeva (182).



## 7. ZAKLJUČAK

Na području istočne Hrvatske u tri županije (Vukovarsko-srijemska, Požeško-slavonska i Virovitičko-podravska) postoje 333 osobe oboljele od UBC-a od kojih je njih 312 obuhvaćeno ovim istraživanjem i to 114 (36,64 %) oboljelih od Crohnove bolesti i 198 (63,46 %) oboljelih od ulceroznoga kolitisa.

Zaključci prema rezultatima istraživanja:

Analiza sociodemografskih obilježja oboljelih od CB-a i UK-a:

- Muškaraca je nešto više nego žena, njih 165 (52,88 %). Ispitanici s dijagnozom UK-a značajno su stariji, medijana 53,5 godina, u odnosu na oboljele od CB-a kod kojih je medijan dobi 48 godina.
- Postoji statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika po pojedinim županijama u odnosu na vrstu upalne bolesti crijeva. U Vukovarsko-srijemskoj županiji ima značajno više oboljelih od UK-a, dok je u Požeško-slavonskoj i Virovitičko-podravskoj županiji podjednak broj oboljelih od CB-a i UK-a. Istraživanjem je utvrđeno kako više oboljelih od UBC-a živi u gradu u odnosu na selo, dok značajno više oboljelih od UBC-a živi u vlastitoj kući ili stanu.
- S obzirom na postavljenu dijagnozu, ispitanici s dijagnozom ulceroznoga kolitisa značajno su češće u bračnoj zajednici. Nadalje, nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrsti UBC-a u odnosu na broj članova u obitelji, stupanj obrazovanja, status zaposlenja i ekonomski status.

Analiza osobne i obiteljske anamneze, vrste liječenja, fenotipa i aktivnosti bolesti oboljelih od CB-a i UK-a:

- Istraživanjem nije utvrđena značajna razlika u indeksu tjelesne mase u odnosu na vrstu UBC-a, promatrajući zasebno oboljele muškarce i žene. Prekomjernu tjelesnu masu ima 47,37 % ispitanika s CB-om i 42,42 % ispitanika s UK-om.
- Ispitanici s ulceroznim kolitisom bili su značajno stariji u odnosu na ispitanike s Crohnovom bolesti i značajno stariji u vrijeme postavljanja dijagnoze. Trajanje bolesti za obje vrste UBC-a iznosi 7 godina te nije bilo značajne razlike u odnosu na vrstu UBC-a.

- Kod 27 (23,68 %) ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti i kod 66 (33,33 %) ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa zabilježena je prisutnost drugih oboljenja, a najčešće se radilo o kombinaciji više kroničnih bolesti.
- Prisutnost pozitivne obiteljske anamneze na UBC podjednako utječe na pojavnost Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa, međutim, taj se utjecaj nije pokazao statistički značajnim.
- Analiza fenotipa UBC-a, prema Montrealskoj razdiobi, pokazala je kako je najveći udio fenotipa A2L2B1 u ispitanika s dijagnozom CB-a te je utvrđena statistički značajna razlika u proporcijama prema dobi ispitanika, lokalizaciji bolesti i ponašanju bolesti. Istraživanjem je nadalje utvrđen značajno veći udio fenotipa E2 (59,09 %) kod ispitanika s dijagnozom UK-a.
- Analizom aktivnosti bolesti prema odgovarajućem indeksu nije utvrđena statistički značajna razlika. Prema Harvey-Bradshawovom indeksu između ukupno 114 ispitanika s dijagnozom CB-a, njih 75 (66,00 %) imalo je inaktivnu bolest. Između ukupno 198 ispitanika s dijagnozom UK-a, prema Mayo indeksu njih 119 (60,00 %) imalo je inaktivnu bolest.
- Provedenim istraživanjem utvrđeno je da konvencionalne lijekove za liječenje UBC-a koristi 237 (75,96 %) ispitanika od kojih značajnije više oni s Crohnovom bolesti. Najčešće primjenjivana terapija bili su aminosalicilati, kod 149 (62,86 %) ispitanika, značajno više za liječenje ulceroznoga kolitisa. Aminosalicilate kao monoterapiju koristi 40 (35,08 %) ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti i 109 (55,05 %) ispitanika s dijagnozom ulceroznoga kolitisa. Biološka terapija slabo je zastupljena u liječenju UBC-a na području koje je obuhvaćeno ovim istraživanjem.

#### Analiza životnih navika oboljelih od CB-a i UK-a:

- Analizom podataka vezanih uz navike pušenja kod ispitanika oboljelih od UBC-a nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na vrstu i aktivnost bolesti.
- Učestalost konzumacije alkohola među ispitanicima oboljelih od upalnih bolesti crijeva s područja istočne Hrvatske nije imala značajan utjecaj na vrstu i aktivnost bolesti.
- Istraživanje je pokazalo kako 79,49 % oboljelih dnevno konzumira 2 - 3 obroka te kako 83,33 % oboljelih nije promijenilo broj dnevnih obroka nakon postavljanja dijagnoze UBC-a. Nadalje, gotovo 90 % oboljelih od UBC-a s područja istočne Hrvatske prije i nakon

postavljanja dijagnoze konzumira raznovrsnu prehranu. Utvrđena je statistički značajna razlika u odabiru pojedinih vrsta namirnica prije i nakon postavljanja dijagnoze. Odabir mesa kao najzastupljenije namirnice značajno se smanjio nakon postavljanja dijagnoze, dok se istovremeno značajno povećao odabir žitarica kao najzastupljenije namirnice .

- Oboljeli od CB-a značajno češće provode poseban način prehrane u odnosu na oboljele od UK-a. Podjednak broj oboljelih od UBC-a, njih 42,11 % s dijagnozom CB-a i 40,40 % s dijagnozom UK-a koristi alternativne pripravke te nije utvrđena statistički značajna razlika, promatrajući vrstu i aktivnost bolesti. U ispitanika oboljelih od UBC-a s područja istočne Hrvatske uočeno je kako poimanje prehrambenih navika u kontekstu smanjenja simptoma bolesti nije naglašeno, što ukazuje na potrebu za dodatnom edukacijom oboljelih o važnosti nutritivne potpore tijekom samoga liječenja.
- Od ukupnoga broja ispitanika koji su uključeni u istraživanje, njih 243 (77,88 %) provodi svakodnevnu tjelesnu aktivnost, ali nije bilo značajne razlike u odnosu na vrstu UBC-a. Između ispitanika koji se svakodnevno bave tjelesnom aktivnosti podjednak je broj onih koji vježbaju laganim ili umjerenim intenzitetom, a intenzivno vježba samo 23 (9,47 %) ispitanika. Analizom raspodjele ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva prema aktivnosti bolesti u odnosu na provođenje svakodnevne tjelesne aktivnosti utvrđena je statistički značajna razlika. Od ukupno 243 (77,88 %) ispitanika koji se bave svakodnevnom tjelesnom aktivnosti, njih 164 (84,54 %) imalo je inaktivnu bolest. Intenzitet svakodnevne tjelesne aktivnosti nije utjecao na aktivnost bolesti.

Analiza okolišnih čimbenika rizika kod oboljelih od CB-a i UK-a:

- S područja koje je obuhvaćeno ovim istraživanjem prikupljeno je i analizirano 65 uzoraka vode za ljudsku potrošnju sukladno načinu vodoopskrbe oboljelih od UBC-a. Među svim uzorcima vode za piće bilo je 46,15 % zdravstveno neispravnih uzoraka. Najviše odstupanja zabilježeno je u koncentraciji koliformnih bakterija, *Esherichiae coli* i enterokoka u lokalnom vodovodu i kopanim zdencima, međutim, nije utvrđena statistički značajna razlika u vrsti i aktivnosti UBC-a u odnosu na to konzumiraju li oboljeli zdravstveno ispravnu vodu za piće ili ne. Kemijskom analizom vode za piće zabilježene su povišene koncentracije amonijaka, nitrita, mangana i željeza u lokalnome vodovodu i kopanim bunarima u Vukovarsko-srijemskoj županiji te povišene koncentracije nitrata u kopanim bunarima na području Požeško-slavonske županije.

- Izloženost ratnim zbivanjima za vrijeme Domovinskoga rata u recentnoj prošlosti imala je značajan utjecaj u odnosu na vrstu UBC-a. Među ispitanicima koji su bili izloženi Domovinskom ratu gotovo je dvostruko veći postotak oboljelih od ulceroznoga kolitisa (64,14 %) u odnosu na Crohnovu bolest (37,72 %). Izloženost ratnim zbivanjima, status u domovinskom ratu te sadašnji život na području koje je bilo zahvaćeno ratnim zbivanjima, promatrajući kroz prizmu egzogenoga kroničnog stresa, nisu imali značajnoga utjecaja na aktivnost UBC-a.

Analiza utjecaja životnih navika i okolišnih čimbenika rizika na aktivnost CB-a i UK- a u ovisnosti o primijenjenoj terapiji:

- Istraživanje je potvrdilo utjecaj životnih navika i okolišnih čimbenika na aktivnost Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa, gledajući svaku bolest zasebno u ovisnosti o primijenjenoj terapiji. Kod ispitanika s dijagnozom CB-a i UK-a koji uzimaju konvencionalnu terapiju nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti bolesti u odnosu na životne navike i proučavane okolišne čimbenike rizika.
- Promatrajući svaku bolest zasebno, vidimo da je izloženost ratnim zbivanjima za vrijeme Domovinskoga rata kao indikatoru egzogenog stresa imala značajni utjecaj na aktivnost Crohnove bolesti kod ispitanika koji ne uzimaju konvencionalnu terapiju.
- Ovo istraživanje utvrdilo je statistički značajan utjecaj pušenja na aktivnost CB-a kod ispitanika koji ne uzimaju lijekove. Od ukupno 19 ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti koji ne uzimaju lijekove, njih 66,67 % su pušači i imaju aktivnu bolest.
- Rezultati dobiveni ovim istraživanjem ukazuju na značajnu povezanost svakodnevne tjelesne aktivnosti s inaktivnom fazom Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa kod oboljelih koji ne uzimaju konvencionalnu terapiju, a potvrđena značajna povezanost neovisna je o intenzitetu tjelesne aktivnosti.

Na kraju, potrebno je naglasiti kako ovo istraživanje donosi nove spoznaje u razjašnjavanju etiologije UBC-a u promatranoj populaciji. Posebno je značajan doprinos u rasvjetljavanju utjecaja tjelesne aktivnosti na razvoj i tijek promatranih UBC-a. Kako do danas nisu definirane smjernice vezane za tjelesnu aktivnost, rezultati ovoga istraživanja mogu pridonijeti boljemu terapijskom pristupu oboljelima pri čemu i zdravstveni profesionalci i oboljeli moraju postati svjesniji kako je utjecajem na okolišne čimbenike i životne navike vjerojatno moguće smanjiti rizik za pojavnost

upalnih bolesti crijeva te ublažiti tijekom tih kroničnih bolesti. Pri tome, oboljelima od UBC-a treba pomoći holističkim i integrativnim pristupom kako bi se ublažili simptomi bolesti, produžila faza remisije i poboljšala kvaliteta života. Kako poimanje prehrambenih navika u kontekstu smanjenja simptoma bolesti u promatranih ispitanika s područja istočne Hrvatske nije naglašeno, potrebno je dodatno educirati oboljele o važnosti nutritivne potpore tijekom samoga liječenja. Nadalje, svakom oboljelom od UBC-a treba individualno prilagoditi program vježbanja u skladu s težinom bolesti, njegovim općim stanjem i kondicijom. Oboljele treba poticati na tjelesnu aktivnost jer je korisna, sigurna i ekonomski opravdana u liječenju ovih bolesti.

Uz navedeno, ovo istraživanje s javnozdravstvenoga stanovišta predstavlja temelj za ustrojavanje populacijskoga registra oboljelih od upalnih bolesti crijeva za područje istočne Hrvatske. Ustrojavanjem navedenoga registra dodatno bi se unaprijedio dijagnostički i terapijski pristup oboljelima, ali i vrsnoća zdravstvene skrbi koja im se pruža, kao i provođenje budućih znanstvenih istraživanja iste predmetne problematike.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Utvrditi sociodemografska obilježja, značajke obiteljske i osobne anamneze, antropometrijske mjere, vrstu liječenja, fenotip i aktivnost upalnih bolesti crijeva (UBC) kod ispitanika te procijeniti utjecaj različitih životnih navika i okolišnih čimbenika rizika na aktivnost Crohnove bolesti (CB) i ulceroznoga kolitisa (UK) neovisno o primijenjenoj terapiji.

**Nacrt studije:** Presječna studija (engl. *cross-sectional study*) s elementima ekološkog istraživanja provedena u razdoblju od 1. siječnja do 30. lipnja 2016. godine.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 312 ispitanika s područja istočne Hrvatske, od kojih je 114 (36,60 %) ispitanika s CB-om i 198 (63,40 %) ispitanika s UK-om, prosječne dobi  $49,90 \pm 15,00$  godina, 52,88 % muškaraca i 47,12 % žena. Podaci su prikupljeni anketnim upitnikom, te je analizirana zdravstvena ispravnost 65 uzoraka vode za piće s područja istraživanja.

**Rezultati:** U pogledu demografskih obilježja zabilježena je značajna razlika u starosnoj dobi ( $p=0,013$ ) i bračnom statusu ispitanika ( $p=0,037$ ) u odnosu na vrstu bolesti. Značajna razlika ( $p=0,009$ ) zabilježena je u dobi ispitanika prilikom postavljanja dijagnoze, te značajna razlika između CB-a i UK-a u odnosu na prisutnost drugih bolesti ( $p=0,037$ ). Analizom fenotipa prema Montrealskoj klasifikaciji najzastupljeniji tip UK-a bio je E2, dok je kod oboljelih od CB-a prevladavao fenotip A2L2B1. Najčešće primijenjena terapija bili su aminosalicilati značajno više za liječenje UK-a ( $p<0,001$ ). Zabilježena je značajna razlika u konzumaciji mesa prije i poslije postavljanja dijagnoze UBC-a ( $p<0,001$ ). Izloženost kroničnom egzogenom stresu za vrijeme Domovinskog rata značajno je utjecala na vrstu UBC-a ( $p<0,001$ ). Inaktivna bolest zabilježena je kod 66,00 % ispitanika s CB-om i kod 60,00 % ispitanika s UK-om. U pogledu aktivnosti UBC-a zabilježene su značajne razlike u odnosu na vrstu terapije ( $p=0,016$ ) i provođenje svakodnevne tjelesne aktivnosti ( $p<0,001$ ). Bez terapije je bilo 24,04 % ispitanika od kojih je 6,09 % ispitanika s CB-om i 17,95 % ispitanika s UK-om. Svakodnevna tjelesna aktivnost značajno je utjecala na aktivnost CB-a ( $p<0,001$ ) i aktivnost UK-a ( $p=0,004$ ) kod ispitanika bez terapije. Značajna razlika u aktivnosti CB-a zabilježena je kod ispitanika koji su bez terapije, a bili su izloženi egzogenom kroničnom stresu za vrijeme Domovinskog rata ( $p=0,041$ ).

**Zaključak:** Istraživanje je potvrdilo značajan utjecaj životnih navika i okolišnih čimbenika na aktivnost CB-a i UK-a, gledajući svaku bolest zasebno, neovisno o primijenjenoj terapiji pri čemu

je posebno značajan doprinos u razjašnjavanju utjecaja svakodnevne tjelesne aktivnosti na tijek promatranih UBC-a. Ovo istraživanje predstavlja temelj za ustrojavanje populacijskog registra oboljelih od UBC-a na području istočne Hrvatske.

**Ključne riječi:** Crohnova bolest; Hrvatska; okolišni čimbenici rizika; ulcerozni kolitis; upalne bolesti crijeva; životne navike

## 9. SUMMARY

### LIFESTYLE HABITS AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS IN CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

**Objectives:** To determine sociodemographic features, characteristics of family and personal history, anthropometric measures, treatment protocols, phenotype and activity of inflammatory bowel disease (IBD) in participants, as well as to evaluate the impact of different lifestyle habits and environmental risk factors on Crohn's disease (CD) course and ulcerative colitis (UC) regardless of the prescribed therapy.

**Study design:** Cross-sectional study with elements of ecological research conducted from 1 January to 30 June 2016.

**Participants and Methods:** The study included 312 disease-affected patients, in the area of Eastern Croatia, 114 (36.60 %) patients with CD and 198 (63.40 %) patients with UC, average age  $49.90 \pm 15.00$  years, 52.88 % of men and 47.12 % of women. The data were collected by the questionnaire and the analysis of the water safety, based on 65 samples of drinking water from the field of research.

**Results:** Regarding demographic characteristics, there was a significant difference in age ( $p=0.013$ ) and marital status ( $p=0.037$ ) in relation to the type of disease. Significant difference ( $p=0.009$ ) was observed in the patients' age at the time when the patients were diagnosed, and a significant difference between CD and UC compared to the presence of other diseases ( $p=0.037$ ). The phenotype analysis according to the Montreal classification, the most common type UC was E2, while in patients with CD prevalent phenotype was A2L2B1. The most prescribed therapy was aminosalicylates, far more in the treatment of UC ( $p<0.001$ ). There was a significant difference in meat consumption before and after the diagnosis of IBD ( $p<0.001$ ). Exposure to chronic exogenous stress during the Homeland War has significantly influenced the IBD type ( $p<0.001$ ). Inactive disease was reported in 66.00 % of patients with CD and at 60.00 % of patients with UC. There were significant differences in the type of therapy ( $p=0.016$ ) and in the daily physical activity ( $p<0.001$ ) regarding IBD course. No therapy had 24.04 % patients, 6.09 % of CD and 17.95 % of UC patients. Daily physical activity had a significant effect on CD course ( $p<0.001$ ) and UC course ( $p=0.004$ ) in patients without therapy. Significant difference in CD course was



observed in therapy free patients who were exposed to exogenous chronic stress during the Homeland War ( $p=0.041$ ).

**Conclusion:** Observing each disease separately, the study confirmed the significant impact of lifestyle habits and environmental factors on CB and UC course in the patients, depending on the prescribed therapy. It needs to be pointed out that the patients' daily physical activity highly impacts the course of the observed UBC. This research forms the basis for the population register of UBC in Eastern Croatia.

**Key words:** Crohn's disease; Croatia; environmental risk factors; ulcerative colitis; inflammatory bowel diseases; lifestyle habits

## 10. LITERATURA

1. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus*. 2006;15:53-62.
2. Včev A. Bolesti debelog crijeva. *Grafika*. Osijek, 2002.
3. Vucelić B, Čuković-Čavka S, Banić M, Bilić A, Borzan V, Duvnjak M, i sur. Hrvatski konsensus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Med Croatica*. 2013;67:75-87.
4. Klarin I, Majnarić LJ, Jovanović Ž, Nakić D, Včev I, Včev A. Epidemiology and Clinical Presentation of Inflammatory Bowel Disease in Zadar County, Croatia. *Coll Antropol*. 2013;37:1161-70.
5. Vatn MH. Environmental factors in the epidemiology of inflammatory bowel disease. U: Baumgart DC. *Crohn's disease and ulcerative colitis: from epidemiology and immunobiology to a rational diagnostic and therapeutic approach*. Berlin: Springer Science+Business Media 2012;17-38.
6. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. The epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east. *J Dig Dis*. 2017;18:92-8.
7. Ng SC, Bernstein CN, Vatn M, Lakatos PL, Loftus Jr E, Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62:630-49.
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterol*. 2012;142:46-54.
9. Pezerović D, Klarin I, Zulj M, Majnarić L, Khaznadar E, Včev 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;38:115-23.
10. Moum B, Hovde R, Hrivik ML. What have we learnt about the role of the environment and natural course of IBD in the new millennium? 20-year follow-up of the IBSEN cohort. *Dig Dis*. 2014;32:2-9.
11. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942-51.

12. Burisch J, Pederson N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, i sur. Environmental factors in a population-based inception cohort of IBD patients in Europe-an ECCO-Epi Com study. *J Crohns Colitis*. 2014;8:607-16.
13. Legaki L, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7:112-25.
14. Geary RB. IBD and environment: are there differences between east and west. *Dig Dis*. 2016;34:84-9.
15. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:326.
16. Rogler G, Zeitz J, Biedermann L. The search for causative environmental factors in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2016;34:48-55.
17. Hanauer S.B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Disease*. 2006;12:3-9.
18. Goyette P, Labbé C, Trinh TT, Xavier RJ, Rioux J.D. Molecular pathogenesis of inflammatory bowel disease: genotypes, phenotypes and personalized medicine. *AnnMed*. 2007;39:177-99.
19. Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica*. 2013;67(2):93-110.
20. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin ( Barc)*. 2005;125:297-300.
21. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40:S253-9.
22. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322-37.
23. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1982-92.
24. Smith LA, Gaya DR. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18: 6782-9.
25. Nikolaus S, Schreiber C. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2007;133:1670-89.

26. Vucelić B, Čuković-Čavka S, Pulanić R. Mjesto i uloga kolonoskopije u dijagnostičkom i terapijskom algoritmu IBD-a. U: Pulanić R, Čuković-Čavka S, urednici. Algoritmi u gastrointestinalnoj endoskopiji i endoskopskom ultrazvuku; Endoskopska dijagnostika, liječenje i praćenje kroničnih bolesti crijeva. Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
27. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:338-46.
28. Vucelić B. Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja. *Medicus* 2012;21:171-8.
29. Lakatos L, Lakatos PL. Management of inflammatory bowel diseases in Eastern Europe. *Med J.* 2006;82:270–3.
30. Lakatos L, Lakatos PL. Medical therapy of inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis. *Orv Hetil.* 2007;148:1163-70.
31. Lakatos L, Lakatos PL. Medical therapy of inflammatory bowel diseases: Crohn's disease. *Orv Hetil.* 2007;148:1107-14.
32. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2011;140:1827-37.
33. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, i sur. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from EXTEND trial. *Gastroenterol.* 2012;142:1102-11.
34. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, i sur. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1863-9.
35. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, i sur. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:S2-25.
36. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J.* 2014;61:B4778.
37. Wedrychowicz A, Zajac A, Tomasik P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1045-66.

38. Misra SM. Integrative therapies and pediatric inflammatory bowel disease: the current evidence. *Children*. 2014;1:149-65.
39. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:51.
40. Vcev A, Pezerovic D, Jovanovic Z, Nakic D, Vcev I, Majnaric Lj. A retrospective, case-control study on traditional environmental risk factors in inflammatory bowel disease in Vukovar-Srijem County, north-eastern Croatia, 2010. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127:345-54.
41. Martin TD, Chan SSM, Hart AR. Environmental factors in the relapse and recurrence of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1396-405.
42. Carbonnel F, Hugot JP. Wich environmental factors cause IBD relapses? *Dig Dis Sci*. 2015;60:1129-31.
43. Aamodt G, Bukholm G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH. The association between water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990-1993 cohort study in southeastern Norway. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1065-72.
44. Guo AY, Stevens BW, Wilson RG, Russell CN, Cohen MA, Sturgeon HC. i sur. Early life environment and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol*. 2014;14:216.
45. Bernstein CN. Way and where to look in the environment with regard to the etiology of inflammantory bowel daisease. *Dig Dis*. 2012;3:28-32.
46. Abegunde AT, Muhammad BH, Owais Bhatti O, Ali T. Environmental risk factor for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*. 2016;22:6296-317.
47. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:9.
48. Dutta AM, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:1088-100.
49. Ananthakrishnan AN. Environmental triggers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:302.
50. Wang MH, Achkar JP. Gene-environment interactions in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:277-82.

51. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: Where are we? *J Gastroenterol and Hepatol.* 2015;30:12-18.
52. Fofanova TY, Petrosino JF, Kellermayer R. Microbiome-Epigenome Interactions and the Environmental Origins of Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Nutr.* 2016;62:208-19.
53. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:91.
54. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, i sur. environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2013;27:33.
55. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the case of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18:3814-22.
56. Blumberg RS. Environment and genes: What is the interaction? *Dig Dis.* 2016;34:20-6.
57. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:563-73
58. Rapozo DCM, Beranrdazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol.* 2017;23:2124-40.
59. Spooren CE, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJ, Masclee AA, Jonkers DM. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38:1172-87.
60. Holik D, Včev A, Miškulin I, Dželalija B, Pavlović N, Miškulin M. Dietary habits of patients with inflammatory bowel diseases from Eastern Croatia. *Med Jad.* 2018;48(1-2):33-8.
61. Krznarić Ž, Vranešić-Bender D, Čuković-Čavka S, Vucelić B. Dijetoterapija upalnih bolesti crijeva. *Medicus* 2008;17:133-9.
62. Vatn MH, Arne K, Sandvik AK. Inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol.* 2015;50:748-62.
63. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis.* 2009;27(3):215-25.
64. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, i sur. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:589-97.
65. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel

- diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:1464-71.
66. Beamish LA, Osornio-Vargas AR, Wine E. Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:279-86.
67. Melinder C, Hiyoshi A, Fall K, Halfvarson J, Montgomery S. Stress resilience and the risk of inflammatory bowel disease: a cohort study of men living in Sweden. *BMJ Open.* 2017;7:e014315.
68. Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wo'jcik D, i sur. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Reports.* 2016;68:827-36.
69. DeFilippis EM, Tabani S, Warren RU, Christos PJ, Bosworth BP, Scherl EJ. Exercise and self-reported limitations in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:215-20.
70. Bilski J, Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Sliwowski Z, Brzozowski T. The role of physical exercise in inflammatory bowel disease. *BioMed Res Int.* 2014;2014:429031.
71. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1063-71.
72. Kogevinas M, Chatzi L. Cross-sectional studies. U: Detels R, Gulliford M, Karim QA, Tan CC, urednici. *Oxford Textbook of Global Public Health.* Oxford:Oxford University Press; 2015. str. 2015;430-41.
73. Diez Roux AV. Ecological variables, ecological studies, and multilevel studies in public health research. U: Detels R, Gulliford M, Karim QA, Tan CC, urednici. *Oxford textbook of global public health.* Oxford:Oxford University Press; 2015. str. 411-29.
74. Babuš V. Pogreške pri mjerenju u epidemiologiji. U: Babuš V, urednik. *Epidemiološke metode.* Zagreb: Medicinska naklada; 2000. str. 41-64.
75. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017. Dostupno na adresi: <http://www.R-project.org/>.
76. Geary RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, i sur. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(10):936-43.

77. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1559-68.
78. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, i sur. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut.* 2004;53(6):843-8.
79. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puho E, i sur. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(6):601-6.
80. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(4):437-44.
81. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, i sur. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol.* 2004;10(3):404-9.
82. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(7):440-52.
83. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Tonkić A, Čuković-Čavka S, Mijandrušić-Sinčić B, i sur. Smjernice za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva. *Liječ Vjesn.* 2018;140:106-19.
84. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, i sur. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:2551-6.
85. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:482-8.
86. Bilski J, Mazur-Bialy AI, Wierdak M, Brzozowski T. The impact of physical activity and nutrition on inflammatory bowel disease: the potential role of cross talk between adipose tissue and skeletal muscle. *J Physiol Pharmacol.* 2013;64(2):143-55.
87. Chan SS, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Teucher B, i sur. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):575-82.



88. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. *Clin Nutr.* 2013;32(6):904-10.
89. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, i sur. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(11):1153-9.
90. Frangos CC, Frangos CC. Inflammatory bowel disease: reviewing an old study under a new perspective. *Gut.* 2007;56:1638-9.
91. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, i sur. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):254-61.
92. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991;84-8.
93. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: A long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterol.* 2003;124:1767-73.
94. Park JB, Yang SK, Byeon JS, Park ER, Moon G, Myung SJ, i sur. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in Korea. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1146-51.
95. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res.* 2009;29(7):2727-37.
96. Barral M, Dohan A, Allez M, Boudiaf M, Camus M, Laurent V. Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:30-46.
97. Vagefi PA, Longo WE. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;4(5):313-9.
98. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterol.* 2012;143(2):375-81.
99. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, i sur. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):265-73.

100. So J, Tang W, Leung WK, Li M, Lo FH, Wong MTL. Cancer Risk in 2621 Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(11):2061-8.
101. Biancone L, Armuzzi A, Scribano ML, D'Inca R, Castiglione F, Papi C, et al. Inflammatory Bowel Disease Phenotype as Risk Factor for Cancer in a Prospective Multicentre Nested Case-Control IG-IBD Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):913-24.
102. Louis E, Kemseke C, Reenaers C. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Necessity of phenotypic classification of Inflammatory Bowel Disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterol.* 2011;25:S2-S7.
103. Parente JM, Coy CS, Campelo V, Parente MP, Costa LA, da Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1197-206.
104. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes MDP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:87.
105. Lakatos L, Kiss LS, Gyula D, Pandur T, Erdelyi S, Mester, et al. Incidence, Disease Phenotype at Diagnosis, and Early Disease Course in Inflammatory Bowel Diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(12):2558-65.
106. Pezerović D, Zulj M, Klarin I, Majnarić L, Vcev I, Vcev A. Clinical Expression of Inflammatory Bowel Diseases-A Retrospective Population Based Cohort Study; Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 2010. *Coll. Antropol.* 2013;3:919-27.
107. Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(5):605-14.
108. Duricova D, Pariente B, Sarter H, Fumery M, Leroyer A, Charpentier C, et al. Impact of age at diagnosis on natural history of patients with elderly-onset ulcerative colitis: A French population-based study. *Dig Liver Dis.* 2018; pii: S1590-8658(18)30708-4.
109. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol.* 2011;140(6):1785-94.
110. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: Is the natural history changing? *World J Gastroenterol.* 2014; 20(12):3198-207.

111. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, i sur. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-38.
112. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, i sur. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:481-9.
113. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Geary RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotypes: results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3082-93.
114. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterol.* 2010;139:1147:55.
115. Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(33):5154-61.
116. Majnarić-Trtica LJ. Imunosni mehanizmi u kroničnim upalnim bolestima crijeva. Studio HS Internet d.o.o. Osijek 2018.
117. Holik D, Včev A, Milostić-Srb A, Salinger Ž, Ivanišević Z, Miškulin M. The effect of daily physical activity on the activity of inflammatory bowel diseases for therapy-free patients. *Acta Clin Croat.* 2018; *prihvaćeno za objavljivanje*
118. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1827-37.
119. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, i sur. Second European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis part 2: Current management. *JCC* 2012;6(10):991-1030.
120. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, i sur. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut.* 2018; pii:gutjnl-2017-315568.
121. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J. Med* 2005;353:2462-76.

122. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, i sur. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterol.* 2014;146(2):392-400.
123. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014;(12):1569-81.
124. Wang ZK , Yang YS, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14805-20.
125. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2897-903.
126. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:734-41.
127. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterol.* 2001;120:1093-9.
128. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, i sur. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol.* 1994;106(3):643-8.
129. Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2740-7.
130. Cottone M, Georgios A, Sinagra E. Smoking therapy may be an extreme cure in exsmokers with steroid-dependent and resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2213.
131. Bergmann MM, Hernandez V, Bernigau W, Boeing H, Chan SS, Luben R, i sur. No association of alcohol use and the risk of ulcerative colitis or Crohn's disease: data from a European Prospective cohort study (EPIC). *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):512-8.
132. Cannon AR, Kuprys PV, Cobb AN, Ding X5, Kothari AN, Kuo PC, i sur. Alcohol enhances symptoms and propensity for infection in inflammatory bowel disease patients and a murine model of DSS-induced colitis. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):543-55.
133. Vagianos K, Clara I, Carr R, Graff LA, Walker JR, Targownik LE, i sur. What are adults with inflammatory bowel disease (IBD) eating? A closer look at the dietary habits of a population-based Canadian IBD Cohort. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;40:405-11.

134. Salih A, Widbom L, Hultdin J, Karling P. Smoking is associated with risk for developing inflammatory bowel disease including late onset ulcerative colitis: a prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(2):173-8.
135. Goh J, O'Morain CA. Review article: Nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):307-20.
136. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, i sur. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):321-47.
137. Haskey N, Gibson DL. An examination of diet for the maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Nutr.* 2017;9:259.
138. Hou JK, Lee D, Lewis, J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2014;12:1592-600.
139. Niu J, Miao J, Tang Y, Nan Q, Liu Y, Yang G, i sur. Identification of Environmental Factors Associated with Inflammatory Bowel Disease in a Southwestern Highland Region of China: A Nested Case-Control Study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153524.
140. Yi-Zhen Zhang, Yong-Yu Li. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-9.
141. Young BV. The role of the microbiom in human health and disease : an introduction for clinicians. *BMJ* 2017;356:j831.
142. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2004;53:1479-84.
143. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2195-201.
144. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, i sur. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterol.* 2013;145:970-7.
145. Limdi JK, Aggarwal D, McLaughlin JT. Dietary practices and beliefs in patient with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:164-70.
146. Opstelten JL, de Vries JHM, Wools A, Siersema PD, Oldenburg B, Witteman BJM. Dietary intake of patients with inflammatory bowel disease: A comparison with individuals from a general population and associations with relapse. *Clin Nutr.* 2018;pii: S0261-5614(18)31203-2.

147. Spehlmann ME, Begun AZ, Saroglou E, Hinrichs F, Tiemann U, Raedler A, i sur. Risk factors in German twins with inflammatory bowel disease: results of a questionnaire-based survey. *J Crohns Colitis*. 2012;6:29-42.
148. Pugazhendhi S, Sahu MK, Subramanian V, Pulimood A, Ramakrishna, BS. Environmental factors associated with Crohn's disease in India. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30:264-269.
149. Octoratou M, Merikas E, Malgarinos G, Stanciu C, Triantafillidis JK. A prospective study of pre-illness diet in newly diagnosed patients with Crohn's disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012;116:40-49.
150. O'Toole A, Korzenik J. Environmental triggers for IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(7):396.
151. Zallot C, Quilliot D, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet C, Guéant-Rodriguez RM, Freling E, i sur. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:66-72.
152. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(2):125-36.
153. Cheifetz AS, Robert Gianotti R, Raphael Lubert R, Peter R. Gibson PR. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol*. 2017;152:415-29.
154. Raghu Subramanian C, Triadafilopoulos G. Care of inflammatory bowel disease patients in remission. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(4):261-71.
155. Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA, DuPont AW. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:473-87.
156. Engels M, Cross RK, Long MD. Exercise in patients with inflammatory bowel diseases: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;11:1-11.
157. Bi L, Triadafilopoulos G. Exercise and gastrointestinal function and disease: an evidence-based review of risks and benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(5):345-55.
158. Chan D, Robbins H, Rogers S, Clark S, Poullis A. Inflammatory bowel disease and exercise: results of a Crohn's and Colitis UK survey. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5(1):44-8.
159. Lykouras D, Karkoulas K, Triantos C. Physical Exercise in Patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):1024.

160. Wang Q, Xu KQ, Qin XR, Wen-Lu, Yan-Liu, Wang XY. Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(12):1425-31.
161. Perez CA. Prescription of physical exercise in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3(4):225-31.
162. Shepard RJ. The case for increased physical activity in chronic inflammatory bowel disease: a brief review. *Int J Sports Med.* 2016;37(7):505-15.
163. Packer N, Hoffman-Goetz L, Ward G. Does physical activity affect quality of life, disease symptoms and immune measures in patients with inflammatory bowel disease? A systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2010;50(1):1-18.
164. Narula N, Fedorak RN. Exercise and inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(5):497-504.
165. Nathan I, Norton C, Czuber-Dochan W, Forbes A. Exercise in individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Nurs.* 2013;36(6):437-42.
166. Loudon CP, Corroll V, Butcher J, Rawsthorne P, Bernstein CN. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):697-703.
167. Ng V, Millard W, Lebrun C, Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clin J Sport Med.* 2007;17(5):384-8.
168. Cosnes J. Smoking, Physical Activity, Nutrition and Lifestyle: Environmental Factors and Their Impact on IBD. *Dig Dis.* 2010;28(3):411-7.
169. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ.* 2013;14;347:f6633.
170. Tew GA, Jones K, Mikocka-Walus A. Physical activity habits, limitations, and predictors in people with inflammatory bowel disease: A large cross-sectional online survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(12):2933-42.
171. D'Inca R, Garribba AT, Vettorato MG, Martin A, Martines D, Di Leo V, et al. Use of alternative and complementary therapies by inflammatory bowel disease patients in an Italian tertiary referral centre. *Dig Liver Dis.* 2007;39(6):524-9.

172. Mack DE, Wilson PM, Gilmore JC, Gunnell KE. Leisure-time physical activity in Canadians living with Crohn disease and ulcerative colitis: population-based estimates. *Gastroenterol Nurs.* 2011;34(4):288-94.
173. Martin D. Physical activity benefits and risks of exercise on the gastrointestinal system . *Southern Medical Journal.* 2011;104 (12):831-7.
174. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, i sur. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64(7):1063-71.
175. Chae J, Yang HI, Kim B, Park SJ, Jeon JY. Inflammatory Bowel Disease Patients' Participation, Attitude and Preferences Toward Exercise. *Int J Sports Med.* 2016;37(8):665-70.
176. Lovén Wickman U, Yngman-Uhlin P, Hjortswang H, Riegel B, Stjernman H, Hollman Frisman G. Self-care among patients with inflammatory bowel disease: An interviews study. *Gastroenterol Nurs.* 2016;39(2):121-8.
177. van Langenberg DR, Gibson PR. Factors associated with physical and cognitive fatigue in patients with Crohn's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):115-25.
178. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet.* 1994;343(8900):766-7.
179. Sood A, Amre D, Midha V, Sharma S, Sood N, Thara A, i sur. Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(3):219-23.
180. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, i sur. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2412-9.
181. Delco` F, Sonnenberg A. Military History of Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Epidemiological Study Among U.S. Veterans. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(9):1457-62.
182. Triantafillidis JK, Merikas E, Gikas A. Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(3):225-38.
183. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, i sur. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsy-chosocial model. *Gut.* 2008;57:1386-92.



184. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salameró M, Piqué JM, i sur. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):775-81.
185. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, i sur. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-20.
186. Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med*. 2008;8(4):247-52.
187. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(10):716-20.
188. Goodhand JR, Wahed M, Mawdsley JE, Farmer AD, Aziz Q, Rampton DS. Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2301-9.
189. Dam AN, Berg AM, Farraye FA. Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease-part 1: an overview of external risk factors. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;9(11):711-7.
190. Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfeld JM, Clara I, Lix L, i sur. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):1989-97.
191. Sweeney L, Moss-Morris RW, Czubor-Dochan W, Meade L, Chumbley G, Norton C. Systematic review: psychosocial factors associated with pain in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;1-15.
192. Hashash JG, Binion DG. Exercise and Inflammatory Bowel Disease: Insights into Etiopathogenesis and Modification of Clinical Course. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):895-905.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Mr.sc. Dubravka Holik, dr. med.

### **Datum i mjesto rođenja**

12. ožujak 1965. godine, Osijek, Republika Hrvatska

### **Adresa**

Krndije 38, 31 000 Osijek

Tel: 091/2555 300

E-mail: dholik@mefos.hr

### **Zaposlenje**

2015. Medicinski fakultet Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku

Asistent : Katedra za javno zdravstvo

### **Školovanje**

1979-1983. CUO „Braća Ribar“-smjer biologija, kemija, fizika, Osijek

1983-1989. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku

1991. Položen stručni ispit u Zagrebu

2000-2002. Poslijediplomski znanstveni studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

2015.-Poslijediplomski doktorski studij u području Biomedicine i zdravstva na medicinskom fakultetu Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku

### **Akademski stupnjevi**

1990. Doktor medicine, Medicinski fakultet u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku

2008. Magistar znanosti , znanstveno područje biomedicina i zdravstvo, znanstveno polje kliničke medicine znanosti. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek.

## **Zaposlenja**

01.03.2015.-asistent na Katedri za Javno zdravstvo

09.01.-2105.-28.02.2015. Farmal d.d., farmaceutska tvrtka-viši stručni suradnik

01.06. 2013.-29.12.2014. Abbvie, predstavništvo u Hrvatskoj-senior stručni suradnik

2000.-2013. Abbott Laboratories, predstavništvo u Hrvatskoj, Zagreb-stručni suradnik

1995.-2000. Knoll, farmaceutska tvrtka, predstavništvo u Hrvatskoj, Zagreb-stručni suradnik

1990.-1995. Dom zdravlja Osijek, liječnik za zamjenu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

## **Stručna usavršavanja:**

1997. Tečaj iz kardiopulmonalne reanimacije održan u OB Dr Josip Benčević, Slavonski Brod

2002. Poslijediplomski tečaj za trajno usavršavanje liječnika prve kategorije:

Liječenje akutne i kronične boli, održan u KB Osijek

2002. Škola hipertenzije u organizaciji Društva za razvitak nefrologije „Prof. Dr. Milovan Radonić“ održan u Rijeci.

2002. Program stalnog medicinskog usavršavanja: Suvremeni pristup urolitijazi, održan u Osijeku

2016. Radionica za mentore, održana u Osijeku, 7.prosinca 2016. na Medicinskom fakultetu Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo

2016. Međunarodni tečaj I kategorije „ Tečaj temeljne vještine edukatora u biomedicini i zdravstvu, te interdisciplinarnim područjima“ održan u Osijeku,7.-10.prosinca 2016. na Medicinskom fakultetu Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku

2017. Tečaj trajnog usavršavanja liječnika I. kategorije. Parkinsonova bolest i bolesti pokreta, održanom u Osijeku, 17. i 18. ožujka 2017.Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku

-završila početni tečaj informatike

-završila program excel

-engleski jezik, položen 4. stupanj

## **Sudjelovanje u znanstvenim projektima:**

- Znanstveni projekt VIF2015-MEFOS-6 naslovljen „Okolišni čimbenici u epidemiologiji upalnih bolesti crijeva na području istočne Hrvatske“ odobrenom od strane Fakultetskog

vijeća Medicinskog fakulteta Osijek te financiranom namjenskim sredstvima za višegodišnje namjensko financiranje znanstvene djelatnosti u 2015. godini.

- Znanstveni projekt VIF2016-MEFOS-18 naslovljen „Epidemiološka obilježja ozljeda u populaciji istočne Hrvatske“ odobrenom od strane Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Osijek te financiranom namjenskim sredstvima za višegodišnje namjensko financiranje znanstvene djelatnosti u 2016. godini.
- Znanstveni projekt „Nasilje kao javnozdravstveni i društveni problem“ (VIF2017-MEFOS-1) financiran namjenskim sredstvima za višegodišnje financiranje znanstvene djelatnosti u 2017. godini na Sveučilištu J. J. Strossmayera u Osijeku.

#### **Sudjelovanje u aktivnostima na popularizaciji znanosti:**

2017.-Festival znanosti: Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku;

**Radionica:** Sekunde i minute za spašavanje života-kardiopulmonalna reanimacija;

**Poster:** Sekunde i minute za spašavanje života-pomoć osobi s epileptičkim napadom; Holik, prof. dr. sc. Miškulin (studenti: Berlančić, Bradvica)

2018.-Festival znanosti: Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayer u

Osijeku; **Predavanje:** Popravak genetskih mutacija suvremenim molekularnim metodama CRISPR/Cas9; Holik (studenti :Horvat, Listeš); **Predavanje:** Otkriće vječne mladosti; Holik (studenti: Lijić, Jurić, Pušeljić).

2018.-Festival znanosti:Fakultet dentalne medicine i zdravstva, Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku; **Poster:** Biološka terapija upalnih bolesti crijeva, autori: Marinko Žulj, Ivan Josić, Martina Kučić, Marko Boban, Dubravka Holik, Dina Včeva, Sabina Steiner, Brankica Juranić, Štefica Mikšić i Aleksandar Včev

#### **Članstvo u strukovnim udruženjima:**

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatska liječnička komora

Član Crvenog križa

### **Nagrade:**

2015. Dekanova nagrada za godišnji seminarski rad: Okolišni čimbenici u epidemiologiji upalnih bolesti crijeva na području istočne Hrvatske.

2016. Dekanova nagrada za godišnji seminarski rad: The influence of physical activity on inflammatory bowel diseases activity in patients without the medical treatment.

### **Popis radova i aktivnih sudjelovanja na skupovima**

Kvalifikacijski radovi:

1. Holik D. Tumori debelog crijeva [diplomski rad], Mentor: Doc.dr.sc. Martin Dičić. Zagreb: Studij medicine u Osijeku, 1990.

2. Holik D. Utjecaj rane enteralne prehrane na nutritivni status i tijek bolesti u oboljelih od akutnog pankreatitisa [magistarski rad], Mentor: Izv. prof. dr.sc. Silvio Mihaljević, Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Medicinski fakultet, 2008.

Znanstveni radovi u drugim časopisima:

1. Nujić D, Milas J, Rudan S, Holik D, Miškulin I. Indicators of financial management of the Croatian Health Insurance fund from 2000 to 2014. Ekonomski vjesnik: časopis Ekonomskog fakulteta u Osijeku. 2016;XXIX(2):421-431.

2. Holik D, Včev A, Miškulin I, Goll-Barić S, Dželalija B, Miškulin M. Utjecaj enteralne prehrane na nutritivni status i tijek bolesti u oboljelih od akutnog pankreatitisa. Med Jad. 2017;47(1-2):6-12.

3. Holik D, Včev A, Miškulin I, Dželalija B, Pavlović N, Miškulin M. Prehrambene navike oboljelih od upalnih bolesti crijeva (UBC) s područja istočne Hrvatske. Med Jad. 2018;48(1-2):33-8.

4. Holik D, Včev A, Milostić-Srb A, Salinger Ž, Ivanišević Z, Včev I, Miškulin M. The effect of daily physical activity on the activity of inflammatory bowel diseases for therapy-free patients. Acta Clin Croat. 2018;57 (*prihvaćeno za objavljivanje*)

Kongresno priopćenje u CC časopisu:

1. Miškulin M, Matić M, Miškulin I, Holik D, Milas J, Rudan S. Intimate partner violence among Croatian university students. Eur J Public Health. 2016;26(1):382-383. (Abstract)

Kongresno priopćenje u ostalim časopisima:

1. Holik D, Miškulin I, Pezerović D, Gojo M, Markotić M, Miškulin M.

Prehrambene navike oboljelih od upalnih bolesti crijeva s područja istočne Hrvatske. Hranom do zdravlja-9. međunarodni znanstveno-stručni skup. Šubarić D, Jašić M. ur. Osijek: Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, 2016;19-19.

2. Miškulin M, Periš D, Miškulin I, Holik D, Orkić Ž, Pavlović N, Dumančić G.

Pekarski proizvodi kao značajan izvor skrivene soli u prehrani djece školske dobi. Hranom do zdravlja-8. međunarodni simpozij. Tuzla: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, 2015;5-5.

Ostala kongresna priopćenja:

1. Holik D, Miškulin M, Včev A, Pezerović D, Miškulin I, Markotić M.

The influence of physical activity on inflammatory bowel diseases activity in patients without the medical treatment. 9. Hrvatski internistički kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Gornik I. ur. Opatija, 2016;12-12. (Abstract)

2. Miškulin I, Dumić A, Miškulin M, Holik D, Žulj M, Včev A. The Significance of Food Salt Content in the Context of Hypertension Prevention. U: CPPEI 2016-The 1st Congress of Cardiovascular Prevention in Pre-Elderly and Elderly Individuals. Banach M.(ur.). Bratislava, Slovakia, 2016;17. (Abstract)

3. Orkić Ž, Miškulin I, Brekalo M, Holik D, Miškulin M. Utjecaj plastičnorekonstruktivnih zahvata na kvalitetu života kod oboljelih od raka dojke. Primarna i sekundarna prevencija bolesti suvremenog čovjeka. Galić J.ur. Osijek: Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2016;28. (Sažetak)

4. Žulj M, Mihalj M, Tovjanin B, Šebo D, Korpar M, Holik D, Miškulin I, Ivaniš N, Boban M, Trtica Majnarić Lj, Tadžić R, Smolić M, Miškulin M, Jovanović S, Včev A. The impact of the field of biomedicine on the differences in international visibility and collaboration among PhD students at Faculty of Medicine University of Osijek, Croatia. U: 11th Orpheus Conference-Lost in translation? From medical studies to clinical research. Köln: Organisation of PhD Education in Biomedicine and Health Sciences in the European System, 2016;36. (Abstract)

5. Miškulin M, Holik D, Andrijević D, Čolaković M, Kokić I, Kovačić D. Objective identification of sexual risk behavior among blood donors in Croatia: is it reality? U: 9th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized (Sažetak)

6. Holik D, Miškulin M, Abičić I, Brkić S, Kordić I, Tot A. Impact of early enteral nutrition on the nutritional status and course of disease in patients with acute pancreatitis. U: 9th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine. Bol (otok Brač): International Society for Applied Biological Sciences, 2015;212. (Sažetak)
7. Čonka N, Holik D, Miškulin M, Milas J. Značenje enzimskog imuno testa u serološkoj dijagnostici trihineloze kod ljudi. U: 3. Hrvatski epidemiološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Šibenik: Hrvatsko epidemiološko društvo, 2015;56. (Sažetak)
8. Žulj M, Tovjanin B, Šebo D, Korpar M, Holik D, Mihalj M, Smolić M, Miškulin M, Jovanović S, Včev A. Impact of PhD students' background on their attitude towards the quality of a biomedical PhD program at Faculty of Medicine Osijek-quality assessment. In: 10th Orpheus Conference-Challenges in evaluation of research outcomes in PhD education. Belgrade: Orpheus, 2015;44. (Abstract)