OBILJEŽJA BOLESNIKA OTKRIVENIH U NACIONALNOM PROGRAMU RANOG OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI

Čebohin, Maja

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:369004

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Maja Čebohin

OBILJEŽJA BOLESNIKA OTKRIVENIH U NACIONALNOM PROGRAMU RANOG OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Maja Čebohin

OBILJEŽJA BOLESNIKA OTKRIVENIH U NACIONALNOM PROGRAMU RANOG OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

Mentorica doktorske disertacije: doc. dr. sc. Senka Samardžić, dr. med.

Komentor doktorske disertacije: prof. dr. sc. Jure Mirat, dr. med.

Doktorska disertacija ima 96 stranica.

PREDGOVOR RADU

Istraživanje za izradu doktorske disertacije

„Obilježja bolesnika otkrivenih u Nacionalnim programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Osječko-baranjskoj županiji“ nastalo je u okviru Nacionalnoga programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva, čiji je pokrovitelj Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Senki Samardžić, dr. med, na pomoći i potpori te dragocjenim uputama i savjetima koji su bili potrebni za istraživanje i izradu doktorske disertacije.

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Kseniji Marjanović, dr. med., na nesebičnoj pomoći, savjetima i podršci tijekom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Juri Miratu, dr. med., na iskazanoj pomoći tijekom izrade doktorske disertacije.

Svojoj obitelji iskazujem zahvalnost na razumijevanju, ljubavi i potpori.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA IV
POPIS TABLICA VI
POPIS SLIKA VIII
1. UVOD 1
1.1. Epidemiologija kolorektalnoga karcinoma 1
1.2. Etiologija i patogeneza kolorektalnoga karcinoma 2
1.2.1. Kolorektalni polipi 3
1.2.2. Adenomsko-karcinomski slijed 6
1.3. Modificirajući rizični čimbenici povezani s nastankom kolorektalnih adenoma i KRK-a 7
1.4. Ne-modificirajući rizični čimbenici povezani s nastankom kolorektalnih adenoma i KRK-a 10
1.5. Namirnice povezane sa smanjenim rizikom od nastanka KRK-a 12
1.6. Metode testiranja u programima probira KRK-a 12
1.7. Nacionalni program ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva u Hrvatskoj 15
1.8. Pregled programa probira KRK-a u Europi 15
2. HIPOTEZA 17
3. CILJ ISTRAŽIVANJA 18
4. ISPITANICI I METODE 19
4.1. Ustroj studije 19
4.2. Ispitanici 19
4.3. Metode 19
4.3.1. Statističke metode 21
4.3.2. Etička načela 21
5. REZULTATI 22
5.1. Osnovna obilježja ispitanika 22
5.2. Distribucija dijagnoza među ispitanicima 23
5.3. Usporedba distribucije dijagnoza između skupina 24
5.4. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na spol svih ispitanika 25
5.5. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na dob svih ispitanika 26

5.6. Distribucija simptoma među ispitanicima 27
5.7. Usporedba distribucije simptoma između skupina 28
5.8. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na spol svih ispitanika 28
5.9. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na dob svih ispitanika 29
5.10. Povezanost dijagnoze i pojedinoga simptoma među ispitanicima 29
5.11. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom krvi u stolici 30
5.12. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom proljeva 31
5.13. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom bolova u trbuhu 32
5.14. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom tvrde stolice 33
5.15. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom gubitka na tjelesnoj težini 35
5.16. Distribucija rizičnih čimbenika među ispitanicima 36
5.17. Usporedba rizičnih čimbenika između sudionika Nacionalnog programa i ambulantnih pacijenata 37
5.18. Usporedba rizičnih čimbenika obzirom na spol svih ispitanika 38
5.19. Usporedba rizičnih čimbenika obzirom na dob svih ispitanika 39
5.20. Povezanost dijagnoza i rizičnih čimbenika među ispitanicima 40
5.21. Povezanost konzumacije alkohola i ostalih dijagnoza 42
5.22. Povezanost pušenja i ostalih dijagnoza 42
5.23. Povezanost tjelesne aktivnosti i ostalih dijagnoza 43
5.24. Karakteristike adenoma sudionika Nacionalnog Programa 44
5.24.1. Distribucija sudionika NP-a s adenomima prema spolu i dobi 44
5.24.2. Distribucija sudionika prema broju adenoma i njihovoj lokalizaciji 45
5.24.3. Distribucija sudionika prema veličini i lokalizaciji adenoma 45
5.24.4. Distribucija sudionika prema stupnju displazije i lokalizacije 46
5.24.5. Usporedba navika sudionika NP-a s adenomima i naprednim adenomima 46
5.24.6. Predviđanje vjerojatnosti razvoja naprednih adenoma 48
5.24.7. Napredni adenomi 48
6. RASPRAVA 50

7. ZAKLJUČAK 64
8. SAŽETAK 66
9. SUMMARY 67
10. LITERATURA 69
11. ŽIVOTOPIS 95
12. PRILOZI 97

POPIS KRATICA

KRK	Kolorektalni karcinom
GLOBOCAN	Baza podataka o incidenciji, mortalitetu i prevalenciji karcinoma (prema engl. *Global cancer incidence, mortality and prevalence)*
SAD	Sjedinjene Američke Države
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
RH	Republika Hrvatska
HNPCC	Nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (prema engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer)*
FAP	Obiteljska adenomatozna polipoza (prema engl. *familial adenomatous polyposis)*
JPS	Juvenilni polipozni sindrom
PJS	Peutz-Jeghersov sindrom
PPAP	Polipoza povezana s lektoriranjem polimeraze (prema engl. *polymerase proofreading-associated polyposis)*
PTEN	Hamartozni tumorski sindrom (prema engl. *hamartoma tumor syndrome*)
SSA	Sesilni nazubljeni adenomi (engl. *sesil serrated adenoma*)
TSA	Tradicionalni nazubljeni adenomi (engl. *traditional serrated adenoma*)
HP	Hiperplastični polipi
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina
IHME	Institut za zdravstvenu metriku i evaluaciju (prema engl. *Institute for Health Metrics and Evaluation*)
EHIS	Europska zdravstvena anketa (prema engl. *European Health Interview Survey*)
IARC	Međunarodna agencija za istraživanje raka (prema engl. *International Agency for Research on Cancer*)
EU	Europska Unija
ITM	Indeks tjelesne mase
ACS	Američko društvo za rak (prema engl. *American Cancer Society*)
IBD	Upalne bolesti crijeva (prema engl. *inflammatory bowel disease*)
gFOBT	Fekalni gvajakov test
FIT	Fekalni imunokemijski test
FDA	Agencija za hranu i lijekove SAD-a (prema engl. *Food and Drug Administration*)

mSEPT9	Biomarker metilirani genom septin-9
NP	Nacionalni program
HZJZ	Hrvatski zavodi za javno zdravstvo
LOM	Liječnik obiteljske medicine
OBŽ	Osječko-baranjska županija
KBCO	Klinički bolnički centar Osijek
HZA	Hrvatska zdravstvena anketa
OR	Omjer izgleda (prema engl. *odds ratio*)

POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Klasifikacija sporadičnih i nasljednih ne-neoplastičnih i neoplastičnih kolorektalnih polipa i polipoza 3
Tablica 5.1. Usporedba spola i godine pregleda između dvije skupine 22
Tablica 5.2. Usporedba starosne dobi između dvije skupine....23
Tablica 5.3. Distribucija dijagnoza među ispitanicima 23
Tablica 5.4. Usporedba distribucije dijagnoza između skupina 24
Tablica 5.5. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na spol svih ispitanika 25
Tablica 5.6. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na dob svih ispitanika....26
Tablica 5.7. Distribucija simptoma među ispitanicima....27
Tablica 5.8. Usporedba distribucije simptoma između skupina 28
Tablica 5.9. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na spol svih ispitanika....28
Tablica 5.10. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na dob svih ispitanika....29
Tablica 5.11. Povezanost dijagnoze i pojedinoga simptoma među ispitanicima....29
Tablica 5.12. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom krvi u stolici 30
Tablica 5.13. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom proljeva....31
Tablica 5.14. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom bolova u trbuhu 33
Tablica 5.15. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom tvrde stolice....34
Tablica 5.16. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom gubitka na tjelesnoj težini 35
Tablica 5.17. Distribucija rizičnih čimbenika među ispitanicima 36
Tablica 5.18. Usporedba rizičnih čimbenika između sudionika NP-a i ambulantnih pacijenata 37
Tablica 5.19. Usporedba rizičnih čimbenika s obzirom na spol svih ispitanika....38
Tablica 5.20. Usporedba rizičnih čimbenika s obzirom na dob svih ispitanika 39
Tablica 5.21. Povezanost dijagnoze i rizičnih čimbenika među ispitanicima 41
Tablica 5.22. Povezanost konzumacije alkohola i ostalih dijagnoza 42
Tablica 5.23. Povezanost pušenja i ostalih dijagnoza 42
Tablica 5.24. Povezanost tjelesne aktivnosti i ostalih dijagnoza 43
Tablica 5.25. Distribucija sudionika s adenomima prema spolu i dobi 44
Tablica 5.26. Distribucija sudionika prema broju adenoma i njihovoj lokalizaciji 45
Tablica 5.27. Distribucija sudionika prema veličini i lokalizaciji adenoma 45
Tablica 5.28. Distribucija sudionika prema stupnju displazije i lokalizacije 46

Tablica 5.29. Usporedba navika sudionika NP-a s adenomima i naprednim adenomima – konzumacija alkohola i cigareta.....47
Tablica 5.30. Predviđanje vjerojatnosti razvoja naprednih adenoma (multivarijantna logistička regresija – *stepwise* metoda).....48
Tablica 5.31. Napredni adenomi.....49

POPIS SLIKA

Slika 1.1. Epitelna displazija niskoga stupnja (biopsija broj 13310/2014., HE 400X) 4
Slika 1.2. Epitelna displazija visokoga stupnja (biopsija broj 6636/2014., HE 400X).....4
Slika 1.3. Karcinom *in situ* (biopsija broj 2935/2018., HE 400X) 5
Slika 1.4. Tubularni adenom (biopsija broj 13310/2015., HE 100X) 5
Slika 1.5. Vilozni adenom (biopsija broj 11967/2014., HE 100X).....5
Slika 1.6. Tubulovilozni adenom (biopsija broj 2668/2014., HE 100X) 5
Slika 1.7. Nazubljeni adenom (biopsija broj 6063/2016., HE 100X) 6

1. UVOD

1.1. Epidemiologija kolorektalnoga karcinoma

Kolorektalni karcinom (KRK) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu, ali ujedno je i bolest čiju pojavu možemo na vrijeme spriječiti. Prema bazi podataka SZO-a (GLOBOCAN, engl. *Global cancer incidence, mortality and prevalence*) 2018. godine karcinom kolona bio je četvrti po incidenciji u svijetu, dok je karcinom rektuma zauzimao osmo mjesto. Zajedno, karcinom kolona i rektuma čine KRK trećim najučestalijim dijagnosticiranim karcinomom na globalnoj razini, koji čini 11 % svih karcinoma (1, 2). U 2018. godini dijagnosticirano je oko 1,096.000 novih slučajeva karcinoma debeloga crijeva te oko 704,000 novih slučajeva karcinoma rektuma, što zajedno čini 1,8 milijuna novih slučajeva KRK-a (1).
Najviša stopa incidencije karcinoma kolona bilježi se u dijelovima Europe (Mađarskoj, Sloveniji, Slovačkoj, Nizozemskoj i Norveškoj), Australiji, Novom Zelandu, Sjevernoj Americi, istočnoj Aziji (Japanu, Republici Koreji i Singapur u ženskoj populaciji), dok Mađarska i Norveška dijele prvo mjesto po incidenciji karcinoma kolona u muškoj i ženskoj populaciji (1). Rektalni karcinom najvišu stopu incidencije bilježi u Republici Koreji u muškoj populaciji te u Makedoniji među ženskom populacijom. Najniža stopa incidencije karcinoma kolona i rektuma bilježi se u Africi i Južnoj Aziji. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) incidencija KRK-a ima uzlaznu putanju (3). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da će do 2030. godine biti 2,2 milijuna novih slučajeva KRK-a (4). Povećanje incidencije KRK-a proporcionalno je povezano s povećanim ekonomskim rastom zemlje. Pretpostavlja se da će porast incidencije KRK -a biti rezultat okolišnih promjena te životnoga stila koji uključuje sjedilački način života, veću pretilost, prerađenu hranu, konzumaciju mesa, alkohola te duži životni vijek (5)**.**
KRK je drugi najsmrtonosniji karcinom na svijetu, s oko 881,000 smrtnih slučajeva 2018. godine (1)**.** Karcinom kolona peti je najsmrtniji karcinom s 551,000 smrtnih slučajeva 2018. godine, što ukupno čini 5,8 % svih smrtnih ishoda od karcinoma. Karcinom rektuma deseti je najsmrtonosniji karcinom s 310,000 smrtnih slučajeva, što ukupno čini 3,2 % svih smrtnih ishoda od karcinoma. Kumulativni rizik umiranja od karcinoma kolona iznosi 0,66 % za muškarce i 0.44 % za žene u dobi 0 – 74 godina, a kumulativni rizik umiranja od karcinom rektuma u dobi 0 – 74 godine je za muškarce 0,46 %, žene 0,26 %. Dobno standardizirana (svjetska) stopa mortaliteta KRK-a za oba spola iznosi 8,9/100.000 stanovnika (1)**.**

KRK je najsmrtonosniji karcinom u muškoj populaciji u Saudijskoj Arabiji, Omanu i Ujedinjenim Arapskim Emiratima, dok je u ženskoj populaciji najsmrtonosniji u Alžiru, Bjelorusiji, Japanu, Španjolskoj i Portugalu, a Mađarska je zemlja s najvišom stopom mortaliteta na 100,00 stanovnika u muškoj i ženskoj populaciji (1).

Povezanost trendova incidencije i mortaliteta KRK-a možemo svrstati u tri globalne skupine. Prvu skupinu čine nacije sa srednjim indeksom ljudskoga razvoja: Brazil, Rusija, Kina, Latinska Amerika, Filipini i Baltik, koje su svjedočile porastu incidencije i mortaliteta u prošlom desetljeću. U navedenim se zemljama povećana incidencija KRK-a pripisuje ekonomskoj tranziciji. Drugu skupinu čine nacije s uglavnom visokim indeksom ljudskoga razvoja: Kanada, Ujedinjeno Kraljevstvo, Danska i Singapur. Navedene nacije imaju porast incidencije, ali pad mortaliteta zbog poboljšanih mogućnosti liječenja. U treću skupinu ubrajamo nacije s najvišim indeksom ljudskoga razvoja: SAD, Island, Japan i Francusku, koje svjedoče padu incidencije i mortaliteta zbog uspješne prevencije i liječenja bolesti (5).

U Republici Hrvatskoj (RH) maligne su bolesti drugi najčešći uzrok smrtnosti (nakon kardiovaskularnih bolesti), u 2018. godini 27 % smrtnih ishoda bilo je posljedica malignih oboljenja (6). Kao i u svijetu, i u RH se bilježi porast incidencije i mortaliteta KRK-a. Od KRK-a u RH obolijeva godišnje preko 3500 osoba oba spola, a preko 2000 ih umire (6). Prema Registru za rak RH 2017. godine u muškoj populaciji zabilježena su 2143 nova slučaja KRK-a, dok brojka za žensku populaciju iznosi 1516 slučajeva (7). U 2018. godini od KRK-a je umrlo 2240 osoba (6), a 2019. godine 2095 osoba, što ga stavlja na šesto mjesto smrtnosti u našoj državi (8). Istraživanje koje je obuhvatilo 30 europskih zemalja svrstalo je RH među pet zemalja s najlošijim preživljenjem osoba oboljelih od KRK-a (kolon 51 %, rektum 48 %) (6).

1.2. Etiologija i patogeneza kolorektalnoga karcinoma

Brojna epidemiološka eksperimentalna i genetička istraživanja upućuju na to da je za nastanak KRK-a odgovorna složena reakcija nasljedne sklonosti i vanjskih činilaca (9). 5 - 10 % svih KRK-a povezano je s nasljednom komponentom, uključujući i sindrome: nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC, engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*), obiteljska adenomatozna polipoza (FAP, engl. *familial adenomatous polyposis*), juvenilni polipozni sindrom (JPS), Peutz-Jeghersov sindrom (PJS), polipoza povezana s lektoriranjem polimeraze (PPAP, engl. *polymerase proofreading-associated polyposis*), hamartozni tumorski sindrom (PTEN, engl. hamartoma tumor syndrome), Cowdenov sindrom i familijarni kolorektalni karcinom tip X, dok je više od 90 % slučajeva KRK-a sporadičnoga

podrijetla (10, 11). Sindromi se dijagnosticiraju u ranim godinama, dok je sporadični KRK povezan sa starijom dobi zbog nakupljanja genskih mutacija u crijevnim stanicama (12, 13).

1.2.1. Kolorektalni polipi

Naziv polip dolazi od grčke riječi *polypous*, u značenju "morbidna kvržica". Taj izraz opisuje svaku masu koja strši u lumen, u gastrointestinalnom, urinarnom ili respiratornom traktu (14). Prvi slučaj rektalnoga polipa opisao je Mentzel 1721. (15). Po svome obliku polipi mogu biti pedunkularni (na peteljci), subpedunkularni (kratka peteljka), sesilni (širom bazom priliježu uz sluznicu), ravni (*flat*) nalaze se unutar sluznice, diskretno se izbočuju u lumen, zbog čega ih je teže uočiti, lunasti (16, 17). Razlikujemo dvije osnovne histološke klasifikacije kolorektalnih polipa i polipoza, na ne-neoplastične i neoplastične adenomatozne (Tablica 1.1.) (18).

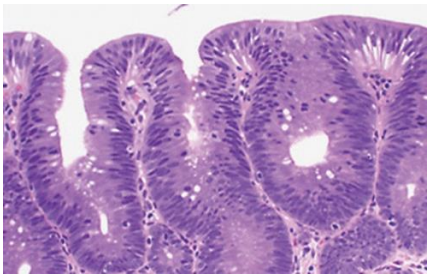
Tablica 1.1. Klasifikacija sporadičnih i nasljednih ne-neoplastičnih i neoplastičnih kolorektalnih polipa i polipoza

Klasifikacija sporadičnih i nasljednih ne-neoplastičnih i neoplastičnih kolorektalnih polipa i polipoze		
sporadični polipi	ne-neoplastični	hiperplastični* (metaplastični) inflamatorni juvenilni limfoidni
	neoplastični	adenomi* DALM*
nasljedni polipi i polipoza	ne-neoplastična polipoza	hiperplastična polipoza† juvenilna polipoza Peutz-Jeghersov sindrom†
	neoplastični polipi	HNPCC*
	neoplastična polipoza	FAP* sindrom ravnih adenoma

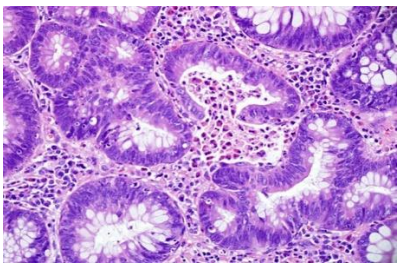
DALM - lezija ili masa povezana s displazijom; HNPCC - nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom, FAP - obiteljska adenomatozna polipoza (uključuje Gardnerov sindrom),*ovi polipi mogu imati izbočene i ravne profile. † usprkos dobroćudnom histološkom profilu, kod pacijenata postoji rizik od nastanka gastrointestinalnih i/ili izvanintestinalnih karcinoma. Kancerozne promjene kod neoplastičnih polipa i lezija: karcinom *in situ*, intramukozni karcinom, sumnjivi invazivni karcinom, submukozni karcinom, *de novo* karcinom

Predmet brojnih istraživanja su neoplastični adenomatozni polipi, jer imaju maligni potencijal. Javljaju se sporadično ili u sklopu nasljednih polipoznih sindrima. Razlikujemo podjelu

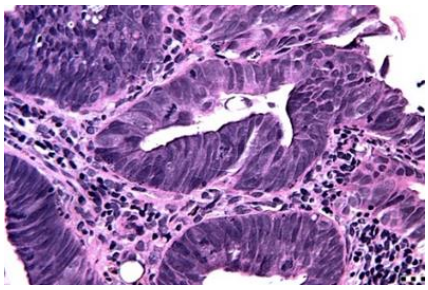
kolorektalnih neoplastičnih adenoma po stupnju epitelne displazije te prema strukturalnoj građi. Prema strukturalnoj građi, neoplastične adenome dijelimo na tubularne, vilozne, tubovilozne (konvencionalni adenomi), te na posebnu skupinu epitelnih polipoidnih tvorbi nazvanih nazubljeni „*serrated*“ adenomi. Adenomi s 25 - 75 % vilozne građe klasificiraju se tubovilozni, a adenomi s viloznom građom većom od 75 % klasificirani su kao vilozni adenomi (17). Tubularni adenomi definirani su tubularnom građom ≥ 80 % (18). Nazubljeni adenomi heterogene su lezije koje se razlikuju od konvencionalnih adenoma (17, 19-21). Prvi put su u literaturi nazubljene adenome opisali 1990. godine Longacre i Fenoglio-Preiser, histološki ih karakterizira žljezdano nazubljena masa (22). Nazubljeni adenomi su druga „najpopularnija“ grupa polipa, nakon konvencionalnih adenoma nađenih tijekom kolonoskopskih pregleda (23). SZO je 2010. godine klasificirala nazubljene adenome u tri podgrupe: sesilni nazubljeni adenomi (SSA), tradicionalni nazubljeni adenomi (TSA) i hiperplastični polipi (HP) (24). Bečka klasifikacija kolorektalnih adenoma prema stupnju epitelne displazije obuhvaća pet kategorija i pet podskupina (25). Razlikujemo nizak stupanj epitelne displazije (uključuje displaziju srednjega stupnja), visok stupanj epitelne displazije, neinvazivan karcinom *in situ*, intramukozan karcinom i submukozan karcinom (26).



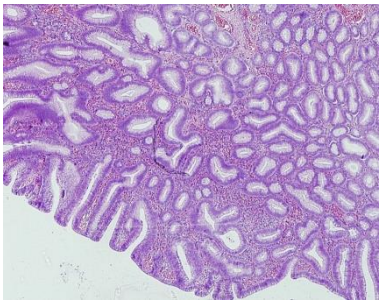
Slika 1.1. Epitelna displazija niskoga stupnja (biopsija broj 13310/2014., HE 400X)



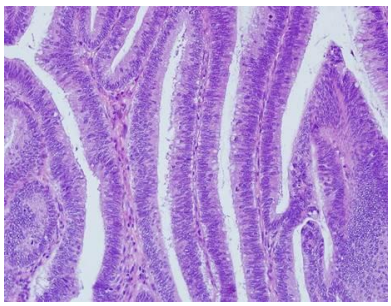
Slika 1.2. Epitelna displazija visokoga stupnja (biopsija broj 6636/2014., HE 400X)



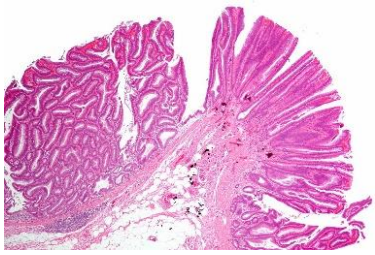
Slika 1.3. Karcinom *in situ* (biopsija broj 2935/2018., HE 400X)



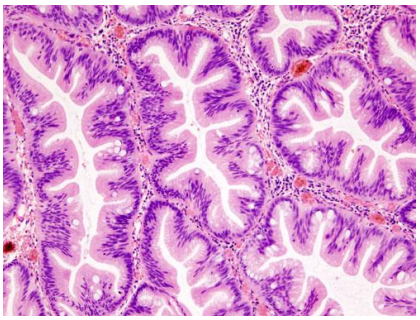
Slika 1.4. Tubularni adenom (biopsija broj 13310/2015., HE 100X)



Slika 1.5. Vilozni adenom (biopsija broj 11967/2014., HE 100X)



Slika 1.6. Tubulovilozni adenom (biopsija broj 2668/2014., HE 100X)



Slika 1.7. Nazubljeni adenom (biopsija broj 6063/2016., HE 100X)

Prema veličini, kolorektalne adenome klasificiramo u tri skupine: deminutivni - umanjeni (1 - 5 mm), mali (6 - 9 mm), veliki (≥ 10 mm) (17). Naprednim se adenomima smatraju oni veličine 10 mm i veći, ili s udjelom vilozne komponente > 20 %, ili s displazijom visokoga stupnja (27, 28). Veličina adenoma od 10 mm vjerojatno je najvažnija karakteristika naprednoga adenoma. Istraživanja dosljedno potvrđuju povezanost veličine adenoma s rizikom od nastanka karcinoma (29, 30). Adenomi veličine > 20 mm imaju rizik od nastanka karcinoma 10 – 20 %, za 10 mm - 20 mm rizik je 5 %, dok je za adenome veličine > 10 mm rizik 1 % (31).

1.2.2. Adenomsko-karcinomski slijed

O povezanosti neoplastičnih adenoma i KRK-a izvještavaju istraživanja Lockhart-Mummeryja i sur. 1920. godine (32). Povezanost kolorektalnoga adenoma i karcinoma u svojim su istraživanjima opisali Muto i sur. (33). Morison je 1974. godine povezanost adenoma i karcinoma nazvao polipoidno-karcinomskim slijedom (34). Istraživanje provedeno u Mayo klinici prikazuje evoluciju adenoma veličine ≥ 10 mm u KRK (35). Razvoj karcinoma iz adenomatoznoga tkiva može trajati od 5 do 20 godina (36, 37), podrazumijeva širok spektar genetskih i epigenetskih promjena (38), koje uključuju kromosomsku nestabilnost, mikrosatelitnu nestabilnost te metilaciju DNK na CpG otocima. Navedeni putevi mogu se međusobno preklapati i biti odgovorni za genetsku nestabilnost u adenomu te doprinijeti zloćudnoj transformaciji (39). Vogelstein i Fearon opisali su klasičan model evolucije karcinoma u debelom crijevu: mutacije APC-gena odgovorne su za promjene u adherenciji stanica, mutacija K-ras gena inducira proliferaciju stanica te inhibira apoptozu, delecijom DCC tumorskoga supresijskog gena nastaje maligna transformacija adenoma, mutacije p53 tumorskoga supresijskog gena koji prepoznaje oštećenja te zaustavlja ciklus replikacije deoksiribonukleinske kiseline (DNK), dajući stanici dovoljno vremena za popravak, ako je oštećenje preveliko pokreće proces apoptoze (40). Jass i Smith opisali su razvoj

adenokarcinoma iz nazubljenih adenoma (41), razlikuje se od adenomsko-karcinomskoga slijeda konvencionalnih adenoma. Put nastanka karcinoma iz nazubljenih adenoma nije homogen, podložan je genskim i molekularnim promjenama (42).

1.3. Modificirajući rizični čimbenici povezani s nastankom kolorektalnih adenoma i KRK-a

Preporuke SZO-a odnose sa na smanjenje stope smrtnosti od nezaraznih bolesti djelovanjem na rizične čimbenike, posebice na pušenje za 25 % do 2025. godine (43). RH bilježi visoku pojavnost brojnih rizičnih čimbenika, prema Institutu za zdravstvenu metriku i evaluaciju (IHME, engl. *Institute for Health Metrics and Evaluation*), 2015. godine 36 % ukupnoga tereta bolesti (mjereno u izgubljenim godinama života) pripisuje se čimbenicima rizičnoga ponašanja; pušenju, zlouporabi alkohola, lošoj prehrani te lošoj tjelesnoj aktivnosti (44). Udio pušača, udio pretilih te udio populacije koja se ne pridržava preporučenih prehrambenih obrazaca u RH lošiji je od prosjeka EU, što posljedično rezultira razvojem karcinoma (45). Većina osoba nema nasljednu predispoziciju za nastanak KRK-a, rizik nastanka pripisuje se ponašajnim čimbenicima rizika. Zdravim stilom života može se izbjeći od 66 % do 75 % slučajeva KRK-a (46).

Alkohol - Prema podacima Europske zdravstvene ankete (EHIS, engl. *European Health Interview Survey*) u RH su 2014. i 2015. godine muškarci češće konzumirali alkohol u odnosu na ispitanike ženskoga spola. Svakodnevno je konzumiralo alkohol 16,3 % muškaraca, jednom tjedno to činilo njih 21,1 %, a manje od jednom tjedno njih 22,1 % (44). Konzumacija alkohola u Europskoj regiji SZO-a viša je nego u drugim regijama širom svijeta (47). 2016. godine konzumacija alkohola rezultirala je smrtnim ishodom u 2,8 milijuna slučajeva, bila je vodeći čimbenik rizika od nastanka prerane smrti i invaliditeta osoba u dobi od 15 do 49 godina u svijetu (48). Istraživanja povezuju konzumaciju alkohola s do 60 akutnih i kroničnih bolesti (49-51). Umjerene i veće količine konzumiranih alkoholnih pića predstavljaju rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, karcinoma i drugih kroničnih nezaraznih bolesti. Alkohol djeluje na mentalno zdravlje, izaziva nasilan oblik ponašanja, namjerne ili nenamjerne ozljede te smanjuje sposobnost lucidnoga promišljanja (52, 53). Konzumacija alkohola povećava rizik od nastanka brojnih zaraznih bolesti (54). Posljedice konzumacije alkohola i ovisnosti o njemu vežu na sebe troškove koji nisu samo medicinski problem već karakteriziraju društveni i ekonomski teret društva, što doprinosi gubitku produktivnosti (55). Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC, engl. *International Agency for Research on Cancer*) 1988. godine klasificirala je

alkohol karcinogenim za ljude (grupa 1) (56)**,** a 2010. godine podastrla je dokaze koji govore u prilog uzročnoj povezanosti alkohola i nastanka KRK- a (57).

Karcinogeni učinak alkohola pripisuje se etanolu i acetaldehidu, njegovom glavnom metabolitu, neovisno o vrsti konzumiranoga alkoholnog pića (58). Istraživanja ukazuju na konfliktne rezultate o povezanosti konzumacije alkohola s nastankom kolorektalnih adenoma i KRK-a. Jung i sur. izvještavaju da konzumacija alkohola nije povezana s nastankom kolorektalnih adenoma (59)**.** Zhu i sur. podastrli su rezultate koji govore u prilog povezanosti konzumacije alkohola i nastanka koloretalnih adenoma (60). Meta-analiza izvještava da je konzumacija alkohola od 25 g/dan povezana s povećanim rizikom od nastanka adenoma kolona, ne i rektuma kod oba spola (61). Yang i sur. definirali su konzumaciju alkohola veću od 20 g/dan kod žena i 30 g/dan kod muškaraca kao značajnu za nastanak metakronih kolorektalnih neoplazmi (62).

Pušenje - Posljednjih trideset godina 200 milijuna smrtnih ishoda uzrokovano je pušenjem, 2019. godine broj trenutnih pušača dosegnuo je preko 1 bilijun diljem svijeta (63), što govori u prilog globalnoj duhanskoj epidemiji. Među Europljanima prevalecija pušenja je visoka: muškarci 38 %, žene 19 %, posebice zabrinjava visoka prevalencija pušača među adolescentima (64). Neke zemlje imaju za cilj smanjiti ili eliminirati konzumaciju duhanskih proizvoda. Novom Zelandu je cilj u potpunosti iskorijeniti konzumaciju duhana do 2025. godine (65), dok Finska isti cilj želi postići do 2040. godine (66). U RH prevalencija pušenja ima uzlaznu putanju, prema rezultatima europskoga istraživanja iz 2016. godine u Hrvatskoj 35 % odrasle populacije konzumira duhanske proizvode, što našu državu stavlja na treće mjesto među zemljama EU-a (muškarci 38 %, žene 32 %), ispred Hrvatske su Grčka (37 %), Bugarska i Francuska (36 %) (67). Prema rezultatima istoimenoga istraživanja broj osoba koje nikada nisu pušile u RH ispod je europskoga prosjeka (49 %), dok bivših pušača ima svega 16 %, na samome su začelju Bugarska (13 %), Mađarska, Italija, Portugal i Rumunjska (14 %). Pušači u RH konzumiraju 17,9 cigareta na dan, više nego u RH se duhanskih proizvoda dnevno konzumira u Austriji (18,4 %) te na Cipru (18,9 %) (67). Cigareta sadrži preko 4 000 kemijskih spojeva te preko 600 sastojaka (68). Duhanski dim klasificiran je karcinogenim za ljude (grupa 1), od strane IARC-a 1987. god. (69)**.** U IARC-ovoj monografiji 100 E, duhanski je dim uzročno povezan s nastankom KRK-a (70). Pušenje je potvrđeno kao rizični čimbenik za nastanak kolorektalnih adenoma i naprednih adenoma kod oba spola (71). Meta-analiza 106 studija pokazala je veći rizik za nastanak KRK-a kod pušača, negoli kod nepušača (72). Istraživanje Hoffmeistera i sur. izvještava da pušenje i muški spol imaju više utjecaja na prevalenciju

kolorektalnih adenoma negoli pozitivna obiteljska anamneza (73). Meta-analiza koja je obuhvatila 42 istraživanja (12 europskih, 8 azijskih, 1 australsko, 1 južnoameričko i 20 iz SAD-a) izvještava o rezultatima koji govore u prilog povezanosti pušenja i razvoja kolorektalnih adenoma; objedinjena procjena relativnoga rizika trenutnih pušača iznosila je 2,14 (95 % Cl 1,86 – 2,46), bivših pušača 1,47 (95 % Cl 1,29 – 1,67) te stalnih pušača 1,82 (95 % Cl 1,65 – 2,00), uspoređenih s nepušačima (74). Rezultati istraživanja provedenoga u Koreji podupiru povezanost pušenja i nastanka naprednih kolorektalnih adenoma te doprinos cigareta kolorektalnoj karcinogenezi (75).

Tjelesna aktivnost – povezana je s manjim rizikom od nastanka karcinoma kolona i dojke (76-78). Istraživanje Macfarlane i sur. podastrlo je rezultate koji govore u prilog tome da su više razine tjelesne aktivnosti povezane s nižim stopama oboljenja od karcinoma kolona (79)**.** Istraživanja kao važne čimbenike za nastanak KRK -a navode smanjenu tjelesnu aktivnost i pretilost, koje su uzročno-posljedično povezane, te ukazuju na to da redovita tjelesna aktivnost za 25 % smanjuje mogućnost nastanka KRK-a, dok sjedilački način života povećava mogućnost nastanka bolesti za 50 % (80). Epidemiološka istraživanja uključivala su profesionalnu i slobodnu tjelesnu aktivnost osobe. Profesionalnom aktivnosti smatra se posao ispitanika, koji je bolji prognostički marker nastanka karcinoma negoli slobodna aktivnosti, jer ona varira, promjenjiva je iz tjedna u tjedan, sezonski ili godišnje (81). U literaturi je opisano nekoliko razina profesionalne tjelesne aktivnosti, Garabrant je razvrstao profesionalnu tjelesnu aktivnost u tri kategorije (82), dok ju je Vena razvrstao u pet kategorija (83). Mjerenje slobodne tjelesne aktivnosti analizirano je kao zasebna stavka (84, 85), dok je u nekim istraživanjima inkorporirano u mjerenje ukupne tjelesne aktivnosti (86, 87). Ukupna tjelesna aktivnost povezana je s manjim rizikom od nastanka karcinoma kolona u istraživanjima Morrisa i sur. (88), Friedenreicha i sur. (89), Wolina i sur. (77) i Moore i sur. (90).

Pretilost je javnozdravstveni problem. Rizični je čimbenik za nastanak brojnih sijela karcinoma, ali i kroničnih bolesti u koje se ubrajaju šećerna bolest, kao i kardiovaskularne bolesti. Indeks tjelesne mase (ITM) je veličina koja prikazuje odnos visine i težine tijela. ITM od 18,5 – 24,9 kg/m^2 smatra se „normalnom tjelesnom težinom“, 25 – 29,9 kg/m^2 smatra se „prekomjernom tjelesnom težinom“, a ITM preko 30 kg/m^2 smatra se „pretilošću“ (91). Meta-analiza je ukazala na povezanost pretilosti s rizikom od nastanka karcinoma kolona i rektuma. Taj rizik oscilira te ovisi o spolu i sijelu (kolon, rektum) (92). Pretili muškarci imaju 50 % veći rizik za obolijevanja od karcinoma kolona, te 20 % veći rizik od nastanka rektalnoga karcinoma, za žene brojke iznose 20 %, i 10 % (80). Rezultati meta-analize govore u prilog tome da je

povećanje tjelesne težine za 5 kg povezano s većim rizikom nastanka KRK -a od 3 % (93). O povezanosti prekomjerne težine, pretilosti i rizika od nastanka KRK-a kod oba spola izvještavaju istraživanja provedena u Kini (94), Japanu (95), Maleziji (96), Omanu (97). Waldmann i sur. izvještavaju da je veći ITM značajno povezan s većom stopom pojavnosti adenoma i naprednih adenoma kod muškaraca i žena (71).

Crveno meso/ mesne prerađevine – zapadnjački način prehrane uključuje konzumaciju većih količina crvenoga mesa i mesnih prerađevina, dok je u manjim količinama zastupljeno voće i povrće što doprinosi riziku od nastanka KRK -a (98). Meta-analiza kojom je obuhvaćeno šezdeset istraživanja izvještava o povezanosti konzumacije crvenoga mesa/mesnih prerađevina s povećanim rizikom od nastanka KRK-a, crveno meso - KRK 1,12 (95 % CI:1,03 – 1,21), mesne prerađevine – KRK 1,15 (95 % CI: 1,07 – 1,24) (99). IARC je klasificirala mesne prerađevine kao kancerogene, a crveno meso vjerojatno kancerogenim zbog povezanosti s rizikom od nastanka KRK -a (100). Crveno meso/mesne prerađevine sadrže relativno visoke količine hem željeza koje su se pokazale kancerogenima (101, 102) te se povezuju s nastankom adenoma distalnoga kolona (103).

1.4. Ne-modificirajući rizični čimbenici povezani s nastankom kolorektalnih adenoma i KRK-a

Spol – Istraživanja povezuju muški spol s većom prevalencijom i rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma (104-106). Murphy i sur. izvještavaju da muški spol ima veću vjerojatnost razvoja KRK-a od ženskoga (107). U svim dobnim skupinama i nacijama muškarci imaju 1,5 puta veću mogućnost razvoja KRK -a od žena (1). Istraživanja ukazuju na povezanost spola s lokalizacijom karcinoma, upućuju na to da je karcinom desne strane kolona agresivniji od karcinoma lijeve strane kolona (108) te da žene češće obolijevaju od karcinoma desne strane kolona (109).

Dob – Istraživanja ukazuju na povezanost starije životne dobi s rizikom od nastanka KRK-a (110, 111) i kolorektalnih adenoma (104). Rezultati istraživanja Pommergaard i sur. izvještavaju o povezanosti starije životne dobi s većom prevalencijom adenoma te s višim rizikom od nastanka naprednih adenoma (112). U istraživanju Pendergrass i sur. prevalencija adenoma u tridesetim godinama iznosi 1, 72 %, dok u pedesetima iznosi 3,59 %, što podupire pretpostavku o povećanju prevalencije adenoma nakon pedesete godine života (113). U istraživanjima koja su obuhvaćala osobe od 40. do 49. godine utvrđena je prisutnost naprednih kolorektalnih adenoma u 2,0 - 5,6 % slučajeva (29, 114). Vidljiv je porast KRK-a kod osoba

mlađih od 50 godina, stoga je nužno uočavanje simptoma, kao i mogućih nasljednih sindroma (115, 116). Američko društvo za rak (ACS, engl. *American Cancer Society*) ukazalo je na potrebu ranijega pozivanja u program probira populacije prosječnoga rizika, zbog povećanja incidencije KRK-a kod osoba mlađih od 50 godina (117).

Rasa i etnička pripadnost - Osobe crne puti u dobi od 50 do 65 godina imaju veći rizik za nastanak naprednih adenoma od osoba bijele puti iste dobi, žene latinoamerikanke u dobi od 50 do 80 godina od imaju manju prevalenciju adenoma od žena američkih domorodaca, prevalencija velikih polipoznih adenoma među muškarcima bijele puti u dobi od 50 do 54 godine iznosila je 6,2 %, a slična je prevalencija kod muškaraca crne puti iste dobi (104). Multinacionalno prospektivno kohortno istraživanje obuhvatilo je devet etničkih grupa (Kinezi, Indijanci, Indonezijci, Japanci, Korejci, Malajci, Filipini, Tajlanđani i bijelci) te je izvijestilo o povećanome riziku od naprednih kolorektalnih adenoma kod Japanaca, Korejaca i Kineza (118).

Pozitivna obiteljska anamneza kolorektalnih adenoma, nasljednih polipoznih sindroma i KRK-a - Osobe koje su u obiteljskoj anamnezi imale KRK i kolorektalne adenome imaju povišen rizik za nastanak KRK-a. Moguća objašnjenja uključuju nasljedne rizične čimbenike, ponašajne rizične čimbenike ili kombinaciju nasljednih i ponašajnih rizičnih čimbenika (119). Istraživanja provedena u Aziji ukazala su na značajnu povezanost obiteljske anamneze i rizika od nastanka KRK-a (OR 2,0-3,5) (120, 121). Oko 20 % osoba kojima je dijagnosticiran KRK ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (dva ili više rođaka prvoga ili drugog koljena), dok je 3 % do 5 % KRK-a povezano s nasljeđem (Lynchov sindrom i FAP) (121). Oboljeli od Lynchovoga sindroma do pedesete godine imaju 20 % rizika za nastanak KRK -a te 50 % do sedamdesete godine života, (122). FAP je drugi po učestalosti sindrom koji broji manje od 1 % svih slučajeva. Kod FAP-a oboljeli imaju tisuće adenoma u ranoj dobi od deset do dvanaest godina (123). Rastom adenoma povećava se rizik od nastanka KRK-a te kod oboljelih od FAP-a u dobi od 40 godina iznosi gotovo 100 % (124). Oboljenja poput hamartomatozne polipoze javljaju se rijetko, mehanizam njihove progresije u karcinom drugačiji je nego kod adenomatoznih polipa. Njihova abnormlna transformacija započinje ispod lamine proprije i širi se u epitel, za razliku od konvencionalnih kolorektalnih adenoma čija transformacija započinje na epitelnoj razini (125).

Genetske promjene - Kromosomalna nestabilnost povezana je s oko 70 % slučajeva sporadičnih KRK-a, mikrosatelitska nestabilnost prisutna je kod 80 % do 95 % HNPCC

karcinoma, i u 10 % do 15 % sporadičnih KRK-a (126, 127). Metilacija DNK važna je epigenetička modifikacija povezana s pojavom i razvojem tumora (128).

Upalna bolest crijeva (IBD, engl. *inflammatory bowel disease*) naziv je za kroničnu, idiopatsku upalnu bolest. Dvije glavne podskupine upalnih bolesti crijeva su definirane kao Crohnova bolest pri kojoj se upala može razviti u bilo kojemu dijelu probavnoga sustava, od usta do anusa, te ulcerozni kolitis kod kojega je upala ograničena samo na sluznicu debeloga crijeva (129). Dugogodišnji bolesnici oboljeli od IBD-a imaju veći rizik za razvoj KRK-a negoli opća populacija (130). Prva meta-analiza iz 2001. godine obuhvatila je 54 478 osoba oboljelih od IBD-a, prevalencija KRK-a iznosila je 3,7 % kod osoba oboljelih od ulceroznoga kolitisa (131). Istraživanja govore u prilog povećanome riziku od nastanka KRK-a kod osoba oboljelih od IBD-a s pozitivnom obiteljskom anamnezom KRK-a, u usporedbi s oboljelima od IBD -a bez obiteljskoga opterećenja (132, 133).

1.5. Namirnice povezane sa smanjenim rizikom od nastanka KRK-a

Voće, povrće, vlakna, kalcij – voće, povrće i mahunarke sadrže korisne vitamine, antioksidanse i vlakna koji se pojedinačno povezuju s nižom prevalencijom kolorektalnih adenoma (134, 135). Konzumacija vlakana veća od 20 g/dan smanjuje rizik od nastanka KRK-a za 25 %, konzumacija 525 ml/dan mlijeka smanjuje rizik od nastanka KRK-a za 26 % kod osoba muškoga spola (136). Istraživanje Hullingsa i sur. Upućuje na to da unos cjelovitih žitarica smanjuje rizik od nastanka KRK-a za 16 % (137). Istraživanja provedena u Kini (138, 139), Koreji (140) i Japanu (120) povezuju konzumaciju voća, povrća i vlakana s manjim rizikom od nastanka KRK-a.

1.6. Metode testiranja u programima probira KRK-a

Potvrđene mogućnosti probira KRK-a širom svijeta obuhvaćaju testove stolice (testovi nevidljive - okultne krvi u stolici, FOBT), endoskopske preglede debeloga crijeva (fleksibilnu sigmoidoskopiju i kolonoskopiju). Ostale mogućnosti probira obuhvaćaju pregled endoskopskom kapsulom, računalnom tomografijom, testove stolice na bazi DNK te testove krvi poput biomarkera „omics potpisa“, koji će povećati lepezu neinvazivnih ili minimalno invazivnih testova probira KRK-a (141)**.**

Korištenje testova stolice (FOBT-a) na godišnjoj ili dvogodišnjoj razini te kolonoskopski pregled ispitanika pozitivnih na okultno krvarenje u stolici pri kojemu se odstrane

prekancerozne lezije rezultira smanjenjem incidencije i mortaliteta KRK-a. U prilog takvim spoznajama govore istraživanja provedena u Nottinghamu i Minnesoti (142-144). Rezultati takvoga pristupa ukazuju na smanjenje mortaliteta KRK-a za 20 - 30 % . U programima probira KRK-a koriste se testovi stolice na bazi gvajakovih spojeva (gFOBT) i testovi stolice mlađe generacije - fekalni imunokemijski testovi (FIT). Istraživanja upućuju na neke prednosti FIT- a pred gFOBT-om. Primjerice, specifični su na komponentu ljudskoga hemoglobina i ne zahtijevaju ograničenja u prehrani prije uzimanja uzoraka stolice za testiranje okultnoga krvarenja. Prednost testiranja FIT-om je to što uključuje samo jedan uzorak stolice osobe podvrgnute testiranju, i time rezultira većim stopama pridržavanja protokola populacije koja sudjeluje u programu probira, za razliku od testiranja FOBT-om koji podrazumijeva tri uzorka stolice (145). Istraživanja ukazuju na veću osjetljivost FIT-a, ne samo u detektiranju KRK-a (60 - 80 % u usporedbi s 30 - 40 % gFOBT -om), već i u otkrivanju naprednih adenoma (20 - 30 % naspram 10 %) (146-148).

DNK testom stolice postiže se veća osjetljivost jer njegov mehanizam djeluje dvojako; na prepoznavanje ljudskoga hemoglobina u stolici i na specifične DNK markere povezane s tumorom u stolici (149), nedostatak je niža specifičnost testa uspoređujući sa FIT-om dok dijagnostička izvedba ostaje slična (150, 151). Pri DNK-testu stolice prikupljanje i slanje uzorka mnogo je kompleksnije (za testiranje je potrebna cijela stolica, ne samo uzorak), a sami troškovi dvadeset su puta veći u usporedbi s FIT -om (152). DNK-test stolice koristi se u SAD-u od 2014. godine,odobrila ga je Agencija za hranu i lijekove SAD-a (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) (141).

Prednosti endoskopskih pretraga dokazane su istraživanjima provedenima u Velikoj Britaniji, Italiji, Norveškoj i SAD-u, koje ukazuju na korisnost od jedne izvedene fleksibilne sigmoidoskopije u smanjenju incidencije KRK-a u distalnom crijevu i rektumu (153-156). Rezultati meta-analize iz 2014. godine upućuju na procijenjenu vrijednost distalne incidencije i mortaliteta KRK-a od 0,69 (0,63-0,74) i 0,54 (0,43-0,67) relativnoga rizika (interval pouzdanosti od 95 %), u odnosu na analizu u probiru 0.58 (0.47–0.71) i 0.39 (0.21–0.73) (157). Te rezultate podupiru još dva provedena istraživanja (153, 155) koja ukazuju na korisnost fleksibilne sigmoidoskopije u smanjenju incidencije i mortaliteta distalnoga KRK -a. Rezultati opservacijskih istraživanja sugeriraju da kolonoskopski pregled u usporedbi s fleksibilnom sigmoidoskopijom više utječe na smanjenje prevalencije i mortaliteta KRK-a u distalnom kolonu i rektumu te nešto manje u proksimalnom kolonu (141). Te spoznaje podupiru rezultati meta-analize koja je ukazala na procjene relativnoga rizika od 0,31 (0,12-0,77), odnosno 0,32

(0,23-0,43) za ukupnu incidenciju i mortalitet KRK-a (157). SAD broji najviši broj obavljenih kolonoskopskih pregleda među odraslom populacijom u svijetu (158) kod osoba iznad 50. godina (preporučena dobna granica za kolonoskopski pregled u programu probira), brojke incidencije i mortaliteta uslijed KRK-a.

Početkom ovoga stoljeća su u padu (159), a slični trendovi primijećeni su i u njemačkoj populaciji (160). Stoga mnoga istraživanja kolonoskopski pregled smatraju zlatnim standardom pri dijagnosticiranju i liječenju bolesti.

Kolonoskopski pregled omogućava vizualizaciju cijeloga debelog crijeva, lokalizaciju lezije, uzimanje uzorka (biopsiju) ili potpuno uklanjanje (polipektomiju) potencijalne prekancerozne lezije tijekom pregleda (161). Polipektomija tijekom kolonoskopskoga pregleda rezultira smanjenjem incidencije KRK-a za 76 - 90 % (162). Negativna strana te pretrage je invazivnost, što može predstavljati zapreku osobama koje se trebaju podvrgnuti pregledu. Kolonoskopija iziskuje pripremu crijeva – čišćenje, kako bi se sluznica debeloga crijeva mogla detaljno pregledati jer ostaci stolice umanjuju mogućnost uočavanja patoloških tvorbi.

Sigmoidoskopija je pretraga koja u usporedbi s kolonoskopijom traje puno kraće, osjećaj nelagode pacijenata je manji, rizik od nastanka komplikacija tijekom pretrage je također manji, ali pretraga omogućava samo pregled rektuma i sigmoidnoga dijela crijeva. Korištenje sigmoidoskopije u programu probira Velike Britanije rezultiralo je smanjenjem incidencije KRK-a za 33 %, a mortaliteta za 43 % (153).

Pregled endoskopskom kapsulom neinvazivna je metoda, prikladna za osobe koje se ne žele podvrgnuti kolonoskopskom pregledu. Rezultati meta-analize ukazuju na to da pregled endoskopskom kapsulom ima specifičnost od 89 % i osjetljivost od 73 % za sve polipoidne tvorbe crijeva, ali izostaje točnost koja se može postići kolonoskopskim pregledom (163).

Radiološki pregledi u programu probira KRK-a, odnosno kompjutorizirana tomografska kolonografija, omogućava vizualizaciju cijeloga kolorektuma, zahtijeva pripremu, odnosno čišćenje crijeva. Pretraga je relativno neinvazivna, može detektirati samo velike adenome i tumore veličine ≥ 10 mm, s visokom osjetljivošću od 90 % (164).

Metode probira KRK-a bazirane na krvnim pretragama upotpunjene su biomarkerom metiliranim genom septin-9 (mSEPT9). mSEPT9 oslobađa se iz stanica KRK-a u cirkulaciju te se može identificirati u perifernoj krvi. Istraživanje provedeno u SAD-u ukazalo je na to da test mSEPT9 ima veću specifičnost (94,5 %) od FOBT- a kod uznapredovalih stadija KRK-a, ali ne i kod asimptomatskih pacijenata s ranom neoplazijom (165, 166).

1.7. Nacionalni program ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva u Hrvatskoj

Prema preporukama Vijeća Europske Unije (EU) iz 2003. godine (2003/878/EZ), krajem 2007. godine u RH je započeo Nacionalni program (NP) ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva pod ingerencijom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (današnje Ministarstvo zdravlja). Program je ustrojen u skladu s rezolucijom o prevenciji i kontroli karcinoma (58.22, „Cancer prevention and control"), koji je usvojen od strane Svjetske zdravstvene skupštine 2005. godine u Ženevi (167)**.** Program se provodi prema europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira (168). U provedbu programa uključeni su hrvatski zavodi za javno zdravstvo (HZJZ), bolnice, klinike, poliklinike te liječnici obiteljske medicine (LOM) (167). Hrvatska je podijeljena na 20 županija i Grad Zagreb. U svakome županijskom i gradskom zavodu za javno zdravstvo imenovan je koordinator programa, dok je na nacionalnoj razini imenovan kordinator koji je ujedno član povjerenstva pri Ministarstvu zdravlja, te je predsjednik povjerenstva za provedbu kojega čine 22 koordinatora. Imenovano je i povjerenstvo koje skrbi o gastroenterolozima i patolozima uključenima u program (169). Ciljana populacija programa su asimptomatske osobe prosječnoga rizika u dobi od 50 do 74 godine. Prosječni rizik uključuje: dob > 50 godina života, negativna osobna i obiteljska anamneza kolorektalnih adenoma ili KRK-a, negativna osobna anamneza upalnih bolesti crijeva (9). Metoda testiranja u programu probira je test na nevidljivo krvarenje u stolici - gvajakov HemoGnost test gFOBT, koji otkriva peroksidaznu aktivnost hemoglobina. Kako bi program probira bio učinkovit, nužno je postići odaziv od 45 % osoba, a poželjan odaziv je 65 %. Trenutni odaziv osoba koje naprave pregled stolice na nevidljivo krvarenje nije zadovoljavajuć, iznosi svega 23 % (6). Program probira u RH provodi se na način da osobe prosječnoga rizika u dobi od 50 do 74 godine na kućnu adresu poštom prime obavjesno pismo i obrazac suglasnosti koji je potrebno popuniti i poslati u ZZJZ (prva faza Programa). Nakon primitka potpisane suglasnosti, ispitanici na kućnu adresu dobiju tri primjerka testa s uputama za njihovo korištenje. Ispunjeni testovi poštom se vraćaju u ZZJZ gdje se analiziraju (druga faza Programa). Osobe pozitivne na test nevidljivoga krvarenja u stolici upućene su na kolonoskopski pregled (treća faza Programa) Kolonoskopski i PHD nalazi pohranjeni su u Zavodu za javno zdravstvo.

1.8. Pregled programa probira KRK-a u Europi

Rano otkrivanje karcinoma najbolje se postiže organiziranim programima probira. Prije gotovo 40 godina Wilson i Jungner postavili su kriterije za programe probira koji su i danas „zlatni

standard“ (170). Programi probira KRK-a započeli su relativno nedavno, razlikuju se među zemljama (NP, pilot programi, oportunistički programi), razlikuju se prema dobnom rasponu osoba pozvanih na program te prema metodi testiranja u programu probira.

Španjolska – različite vrste programa probira provode se diljem zemlje. Populacija obuhvaćena programom su osobe dobi od 50. do 69. godine. Metoda testiranja na nevidljivo krvarenje je FIT-test stolice. 2014. godine odaziv na program bio je 49,2 % (171).

Nizozemska – 2014. godine započeo je NP, testiranje stolice na nevidljivo krvarenje vršeno je FIT-testom, odaziv na program bio je 68,2 % (172).

Irska - prvi pilot-projekt probira KRK-a odvijao se u bolnici Adelaide and Meath/Trinity College Dublin, osobe obuhvaćene programom bile su u dobi od 50 do 74 godine, testiranje stolice na nevidljivo krvarenje vršeno je FIT-testom, odaziv na program bio je 51 % (173).

Italija – program probira započeo je 2005./2006. godine. Populacija obuhvaćena programom su osobe dobi od 50 do 69 godine, testiranje stolice na nevidljivo krvarenje vršeno je FIT-testom (174).

Litva - NP je započeo 2009. godine. Populacija obuhvaćena programom su osobe u dobi od 50 do 74 godine, testiranje stolice na nevidljivo krvarenje vršeno je FIT-testom, tijekom tri godine odaziv je bio 46 % (175)**.**

Slovenija – NP je započeo 2009. godine. Populacija obuhvaćena programom su osobe u dobi od 50 do 69 godina, testiranje stolice na nevidljivo krvarenje vršeno je FIT-testom, odaziv na program bio je 57,8 % (176)**.**

Engleska - NP je započeo 2006. god. Populacija obuhvaćena programom su osobe u dobi od 60 do 69 godine, korišten je gFOBT test na nevidljivo krvarenje u stolici, odaziv na program bio je 52 % (177)**.**

Češka Republika – NP je započeo 2000. godine. Populacija obuhvaćena programom su osobe starije od 50 godina, korišten je gFOBT test na nevidljivo krvarenje u stolici, do 2009. godine, kada se počinje koristiti FIT-test, odaziv na program u 2010. bio je 22,7 % (178).

Francuska - NP je započeo 2008 godine. Populacija obuhvaćena programom su osobe u dobi od 50 do 74 godine, korišten je gFOBT test na nevidljivo krvarenje u stolici, odaziv na program bio je 34,3 % (179).

2. HIPOTEZA

Sudionici NP ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva u Osječko-baranjskoj županiji (OBŽ) kod kojih su dijagnosticirani napredni adenomi i karcinomi imaju manje rizičnih čimbenika za nastanak bolesti od pacijenata koji su obavili kolonoskopski pregled ambulantnim putem (izvan programa) zbog prisutnosti simptoma bolesti.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Usporediti udio patoloških nalaza (naprednih adenoma i karcinoma) ispitanika NP-a s nalazima pacijenata koji su kolonoskopski pregled obavili ambulantnim putem s posebnim osvrtom na udio prisutnih rizičnih čimbenika za nastanak bolesti u obje skupine.

- usporediti nalaze, rizične čimbenike, prisutnost pojedinoga simptoma bolesti s obzirom na spol sudionioka NP-a i ambulantnih pacijenata
- usporediti nalaze, rizične čimbenike, prisutnost pojedinoga simptoma bolesti s obzirom na dob sudionika NP-a i ambulantnih pacijenata

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Provedeno je istraživanje slučajeva i kontrola. Ciljna su skupina osobe obuhvaćene NP-om ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva na području OBŽ-a od prosinca 2013. godine do srpnja 2017. u drugoj fazi provedbe programa – pozitivan test na nevidljivo krvarenje u stolici, a kontrolnu skupinu činili su pacijenti koji su kolonoskopski pregled izvršili ambulantnim putem zbog prisutnih simptoma bolesti. Sudionicima NP-a ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva u OBŽ-u kod kojih su dijagnosticirani napredni adenomi i karcinomi pridružena je osoba kontrolne skupine (ambulantni pacijenti) istih karakteristika s obzirom na spol, dob i vremenski period obavljanja kolonoskopije.

4.2. Ispitanici

Istraživanjem smo obuhvatili ciljanu populaciju u dobi od 50 – 74 godine, prosječnoga rizika, u NP-u ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva u OBŽ-u, u vremenskom razdoblju od prosinca 2013. godine do srpnja 2017., koje su imale pozitivan test na okultno krvarenje u stolici (druga faza programa), odnosno 668 osoba, od kojih je kolonoskopski pregled obavilo 559 (83,7 %) osoba. Analizom patohistoloških nalaza te ponovnim pregledom patohistoloških uzoraka definirali smo kriterije za uključivanje odnosno isključivanje ispitanika iz istraživanja. Sudionici NP-a kojima su dijagnosticirani napredni adenomi i karcinomi ostali su u istraživanju (napredni adenom javio se u 142 slučaja, dok se karcinom javio u 32 slučaja), dok su sudionici NP-a čiji patohistološki nalazi govore u prilog drugim dijagnozama isključeni iz istraživanja. Sudionicima NP-a s naprednim adenomima i karcinomima pridružene su osobe koje su ambulantnim putem obavile kolonoskopski pregled zbog prisutnih simptoma bolesti. S obzirom na zadane kriterije uparivanja ispitanika slučajeva i ispitanika kontrolne skupine koji uključuju istu dob, isti spol te isti vremenski period obavljanja kolonoskopskoga pregleda, pronašli smo 90 osoba istih karakteristika koji su se mogli uspoređivati s osobama iz našega uzorka.

4.3. Metode

Metoda testiranja u NP-u probira je test na nevidljivo krvarenje u stolici, gFOBT – koji se obavlja gvajakovom HemoGnost karticom (BIOGNOST, Zagreb, Slavica Šanci), granica otkrivanja je 0,2 ml u 500 g stolice (169). Osjetljivost gFOBT testa je od 25 % do 38 %, dok je

specifičnost 92 % do 94 % (180). Tri dana prije uzimanja uzoraka stolice potrebno se pridržavati režima prehrane koji uključuje izbjegavanje crvenoga mesa te suplemenata vitamina C (> 250 mg/ dnevno)(181). Kartice imaju prostor za upis imena i prezimena, datuma davanja stolice te četiri prozora na koje se nanosi uzorak stolice. Gvajakov test je pogodan jer se ne mijenja ovisno o temperaturi okoline. Osobe pozitivne na gFOBT testu poslane su na kolonoskopski pregled debeloga crijeva u u Klinički bolnički centar Osijek (KBCO).

Kolonoskopija se vrši pomoću fleksibilnoga videoendoskopa, koji na svome vrhu ima kameru s izvorom svjetlosti. Endoskop je spojen na endoskopski stup s monitorom na kojemu se vidi prikaz crijevnih struktura. Pretraga omogućava pregled sluznice crijeva, uočavanje patoloških promjena, njihovo uklanjanje ili uzimanje uzoraka, koji su zatim analizirani u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBCO-a.

Histološka klasifikacija kolorektalnih polipa i karcinoma temeljila se na kriterijima SZO-a (182). Napredni adenomi defininirani su kao adenomi koji posjeduju neku od sljedećih komponenti; veličina (≥ 10 mm), histološki stupanj visoke displazije i vilozne komponente (> 20 %) (27, 28).

U istraživanju su korišteni podaci dobiveni na temelju upitnika NP-a o rizičnim čimbenicima nastanka bolesti sudionika kod kojih su dijagnosticirani napredni adenomi i karcinomi s osvrtom na konzumaciju alkohola (da/ne), količinu konzumiranoga alkohola dnevno (10 g/dan, 20 g/dan, > 30 g/dan), podatke o pušenju (da/ne/bivši pušač), broj pušenih cigareta (10/dan, 20/dan, > 21 dan), godine pušenja (10, 20, > 21) te podaci o tjelesnoj aktivnosti ispitanika NP-a (vrlo aktivan, umjereno aktivan, neaktivan). Podaci o prisutnosti simptoma kod sudionika NP-a prikupljani su iz upitnika NP-a (u prilogu prethodno dobivena suglasnost Ministarstva zdravstva kao nositelja Nacionalnoga programa ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva te Etičkoga povjerenstva ZZJZ-a OBŽ).

Podaci o rizičnim činbenicima za nastanak bolesti ambulantnih pacijenata prikupljeni su iz kartona LOM-a (u prilogu prethodno dobivena suglasnost Etičkoga povjerenstva Doma zdravlja Osijek), a uključivali su konzumaciju alkohola (da/ne), količinu konzumiranoga alkohola dnevno (10 g/dan, 20 g/dan, > 30 g/dan), podatke o pušenju (da/ne/bivši pušač), broj popušenih cigareta (10/dan, 20/dan, > 21 dan), godine pušenja (10, 20, > 21) te podatke o tjelesnoj aktivnosti ambulantnoga pacijenta (vrlo aktivan, umjereno aktivan, neaktivan). Podaci o simptomima zbog kojih su ambulantni pacijenti upućeni na kolonoskopski pregled prikupljeni su iz kartona LOM-a.

U istraživanju su analizirani kolonoskopski i patohistološki nalazi ispitanika obje skupine (u prilogu prethodno dobivena suglasnost Etičkoga povjerenstva Medicinskoga fakulteta Osijek, Etičkoga povjerenstva KBCO-a i Etičkoga povjerenstva ZZJZ-a OBŽ).

4.3.1. Statističke metode

Za statističku analizu korištene su standardne statističke metode. Za usporedbu kategorijskih podataka unutar i među skupinama korišten je Hi-kvadrat test te po potrebi Fisherov egzaktni test. Razlike između dvije nezavisne skupine numeričkih podataka testirane su neparametrijskim Mann-Whitney U testom (183). Svi prikupljeni kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci prikazani medijanom i interkvartilnim rasponom. Za testiranje normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilksov test (184). Za izvođenje modela predviđanja naprednih adenoma primjenjena je multivarijantna logistička regresija (stepwise metoda). Za statističku analizu podataka korišteni su programski sustavi MedCalc (inačica 20.006, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) i IBM SPSS Statistics (inačica 24.0.0.0, IBM Corp, Armonk, New York, SAD) uz odabranu razinu značajnosti od $\alpha=0,05$. Sve P vrijednosti su dvostrane.

4.3.2. Etička načela

Za istraživanje je dobivena suglasnost Etičkoga povjerenstva Ministarstva zdravstva RH (KLASA: 053-02/19-01/623; UBROJ: 534-03-3-1/3-19-2), pozitivno mišljenje i suglasnost Etičkoga povjerenstva za istraživanja Medicinskoga fakulteta Osijek o predloženom istraživanju (KLASA:602-04/18-08/07; UBROJ: 2158-61-07-18-44), suglasnost Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije (KLASA: 035-01/18-01/1), suglasnost Kliničkoga centra Osijek (R1-1186-2/2019), suglasnost Doma zdravlja Osijek (UR. broj: 03-93-1-2/20)
Tijekom istraživanja poštivala su se sva etička načela i ljudska prava u biomedicinskom istraživanju u području biomedicine i zdravstva, uključujući standarde korištenja postupaka u znanstvenim istraživanjima.

5. REZULTATI

5.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 180 osoba podijeljenih u dvije jednake skupine od po 90 (50,0 %) sudionika NP-a i isto toliko ambulantnih pacijenata. Grupu slučajeva čine sudionici NP-a, a kontrolnu skupinu čine pacijenti koji su izvršili kolonoskopski pregled ambulantnim putem radi prisutnih simptoma bolesti.

Medijan prosječne starosne dobi svih ispitanika prilikom obavljanja kolonoskopskoga pregleda iznosio je 64,5 godina uz interkvartilni raspon od 56 do 70 godina te ukupni raspon od 50 do 74 godine. U istraživanju je ukupno sudjelovalo značajno više ispitanika muškoga spola (Hi-kvadrat test, P < 0,001), njih 134 (74,4 %) u usporedbi s 46 (25,5 %) ispitanika ženskoga spola. Značajno najveći postotak od svih ispitanika kolonoskopiju je radio 2014. godine (Hi-kvadrat test, P < 0,001), njih 72 (40,0 %) ispitanika. Godine 2013. kolonoskopiju je radilo njih 48 (26,7 %), 2015. godine njih 42 (23,3 %) te 2016. godine njih 18 (10,0 %).

Sudionici NP-a upareni su s ambulantnim pacijentima po dobi, spolu i godini u kojoj su radili kolonoskopiju (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.).

Tablica 5.1. Usporedba spola i godine pregleda između dvije skupine

Varijabla	**Broj (%) ispitanika**		**P***
	Nacionalni program	**Ambulantni pacijenti**	
Spol			
Muški	67 (74,4)	67 (74,4)	> 0,99
Ženski	23 (25,5)	23 (25,5)	
Godina obavljanja kolonoskopije			
2013	24 (26,7 %)	24 (26,7 %)	> 0,99
2014	36 (40,0 %)	36 (40,0 %)	
2015	21 (23,3 %)	21 (23,3 %)	
2016	9 (10,0)	9 (10,0)	
UKUPNO	**90 (100,0)**	**90 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test

Tablica 5.2. Usporedba starosne dobi između dvije skupine

Varijabla	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges-Lehmann razlika mediana	95 %CI razlike	P*
	Nacionalni program	Ambulantni pacijenti			
Starosna dob	64,5 (56 - 70)	64,5 (56 do 70)	0,0	-2,0 do 2,0	> 0,99

*Mann-Whitney U test

Neku vrstu prethodno dijagnosticiranoga karcinoma imalo je ukupno 17 (9,4 %) svih ispitanika, od toga njih 5 (2,8 %) imalo je raniji karcinom crijeva debeloga crijeva. Prethodno je neku vrstu dijagnosticiranoga karcinoma imalo nešto manje sudionika NP-a, njih 6 (6,7 %) u usporedbi s 11 (12,2 %) ambulantnih pacijenata (Hi-kvadrat test, P = 0,20).

Među sudionicima NP-a nitko nije ranije imao KRK, dok je 5 (5,5 %) ambulantnih pacijenata imalo ranije dijagnosticiran karcinom debeloga crijeva, što predstavlja statistički značajnu razliku (Hi-kvadrat test, P = 0,02).

5.2. Distribucija dijagnoza među ispitanicima

Od svih ispitanika, njih 36 (20,0 %) imalo je dvije ili više dijagnoza. Dvije ili više dijagnoza su nešto češće imali ambulantni pacijenti, njih 22 (24,4 %), u usporedbi s 14 (15,6 %) kod sudionika NP-a (Hi-kvadrat test, P = 0,14).

Najčešća dijagnoza među ispitanicima je tubularni adenom prisutan kod više od polovice svih ispitanika (53,3 %), zatim slijede tubulovilozni adenomi kod 13,3 % ispitanika, hemeroide ima 11,7 % ispitanika te slijede slične proporcije ispitanika s dijagnozama hiperplastičnih tvorbi (9,4 %) i adenokarcinoma (8,3 %). Sličan broj ispitanika imao je uredan nalaz, njih 10,6 %. (Tablica 5.3.).

Tablica 5.3. Distribucija dijagnoza među ispitanicima

Vrsta dijagnoze	Broj ispitanika	%
Tubularni adenom	96	53,3
Tubulovilozni adenom	24	13,3
Hiperplastični polip	17	9,4
Adenokarcinomi	15	8,3
Tubulovilozni adenom s karcinomom	1	0,6

Vrsta dijagnoze	Broj ispitanika	%
Nespecifični kolitis	5	2,8
Hemeroidi	21	11,7
Tubularni adenom s karcinomom	3	1,7
Nazubljeni adenom	3	1,7
Lipom	1	0,6
Uredan nalaz	19	10,6
Ulcerozni kolitis	2	1,1
Nespecifične upalne promjene	1	0,6
Granulacije	1	0,6
Divertikuloza	2	1,1
Ileitis	1	0,6
Proktitis	1	0,6

5.3. Usporedba distribucije dijagnoza između skupina

Usporedba proporcije ispitanika pojedine skupine prema dijagnozama pokazala je značajnu statističku razliku (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$) za sljedeće dijagnoze: tubularni adenom je značajno češći kod sudionika NP-a, dok su hemoroidi značajno češći među ambulantnim pacijentima. Dio, isključivo ambulantnih pacijenata, imao je uredan nalaz (Tablica 5.4.). Velika je, ne i statistički značajna, razlika i za dijagnozu kolitisa, odnosno puno je češća kod ambulantnih pacijenata, dok za ostale vrste dijagnoza nije otkrivena značajna razlika u proporcijama između skupina (Tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Usporedba distribucije dijagnoza između skupina

Vrsta dijagnoze	Broj (%) ispitanika		P
	Nacionalni program	Ambulantni pacijenti	
Tubularni adenom	64 (71,1)	32 (35,6)	***< 0,001****
Tubulovilozni adenom	14 (15,6)	10 (11,1)	0,38*
Hiperplastični polip	6 (6,7)	11 (12,2)	0,20*
Adenokarcinom	10 (11,1)	5 (5,6)	0,18*
Tubulovilozni adenom s karcinomom	1 (1,1)	0	> 0,99†

Vrsta dijagnoze	Broj (%) ispitanika		P
	Nacionalni program	Ambulantni pacijenti	
Nespecifični kolitis	0	5 (5,6)	0,06†
Hemeroidi	1 (1,1)	20 (22,2)	***< 0,001****
Tubularni adenom s karcinomom	2 (2,2)	1 (1,1)	> 0,99†
Nazubljeni adenom	0	3 (3,3)	0,25†
Lipom	1 (1,1)	0	> 0,99†
Uredan nalaz	0	19 (21,1)	***< 0,001****
Ulcerozni kolitis	0	2 (2,2)	0,49†
Nespecifične upalne promjene	0	1 (1,1)	> 0,99†
Granulacije	0	1 (1,1)	> 0,99†
Divertikuloza	0	2 (2,2)	0,49†
Ileitis	0	1 (1,1)	> 0,99†
Proktitis	0	1 (1,1)	> 0,99†
UKUPNO	**90 (100,0)**	**90 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.4. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na spol svih ispitanika

Usporedba proporcija pojedinih dijagnoza s obzirom na spol pokazala je značajnu razliku za tubularni adenom i dijagnozu hemoroida. Muški ispitanici značajno češće (Hi-kvadrat test, P = 0,03) imaju tubularni adenom, dok ženski ispitanici značajno češće (Hi-kvadrat test, P = 0,01) imaju hemoroide kao dijagnozu (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na spol svih ispitanika

Vrsta dijagnoze	Broj (%) ispitanika		P
	Muški	Ženski	
Tubularni adenom	78 (58,2)	18 (39,1)	***0,03****
Tubulovilozni adenom	16 (11,9)	8 (17,4)	0,35*
Hiperplastični polip	12 (9,0)	5 (10,9)	0,77†
Adenokarcinom	9 (6,7)	6 (13,0)	0,22†
Tubulovilozni adenom s karcinomom	1 (0,7)	0	> 0,99†

Vrsta dijagnoze	Broj (%) ispitanika		P
	Muški	Ženski	
Nespecifični kolitis	4 (3,0)	1 (2,2)	> 0,99†
Hemeroidi	11 (8,2)	10 (21,7)	***0,01****
Tubularni adenom s karcinomom	2 (1,5)	1 (2,2)	> 0,99†
Nazubljeni adenom	3 (2,2)	0	0,57†
Lipom	0	1 (2,2)	0,26†
Uredan nalaz	13 (9,7)	6 (13,0)	0,58†
Ulcerozni kolitis	2 (1,5)	0	> 0,99†
Nespecifične upalne promjene	1 (0,7)	0	> 0,99†
Granulacije	1 (0,7)	0	> 0,99†
Divertikuloza	2 (1,5)	0	> 0,99†
Ileitis	0	1 (2,2)	0,26†
Proktitis	1 (0,7)	0	> 0,99†
UKUPNO	**134 (100,0)**	**46 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.5. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na dob svih ispitanika

Analiza povezanosti starosne dobi i dijagnoze kod ispitanika pokazala je statističku značajnost (Hi-kvadrat test, P = 0,02) samo kod dijagnoze tubuloviloznoga adenoma. Navedenu dijagnozu značajno češće imaju ispitanici u dobi od 60 do 69 godina (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Usporedba distribucije dijagnoza s obzirom na dob svih ispitanika

Vrsta dijagnoze	Broj (%) ispitanika			P
	50 - 59	60 - 69	70 - 74	
Tubularni adenom	39 (55,7)	28 (46,7)	29 (58,0)	0,43*
Tubulovilozni adenom	6 (8,6)	14 (23,3)	4 (8,0)	***0,02****
Hiperplastični polip	8 (11,4)	6 (10,0)	3 (6,0)	0,60*
Adenokarcinom	3 (4,3)	4 (6,7)	8 (16,0)	0,06*
Tubulovilozni adenom s karcinomom	1 (1,4)	0	0	> 0,99†
Nespecifični kolitis	3 (4,3)	2 (3,3)	0	0,44†

Vrsta dijagnoze	Broj (%) ispitanika			P
	50 - 59	60 - 69	70 - 74	
Hemoroidi	10 (14,3)	5 (8,3)	6 (12,0)	0,57*
Tubularni adenom s karcinomom	1 (1,4)	0	2 (4,0)	0,28†
Nazubljeni adenom	2 (2,9)	0	1 (2,0)	0,50†
Lipom	0	1 (1,7)	0	0,61†
Uredan nalaz	8 (11,4)	7 (11,7)	4 (8,0)	0,79*
Ulcerozni kolitis	1 (1,4)	0	1 (2,0)	0,74†
Nespecifične upalne promjene	1 (1,4)	0	0	> 0,99†
Granulacije	1 (1,4)	0	0	> 0,99†
Divertikuloza	0	1 (1,7)	1 (2,0)	0,52†
Ileitis	0	1 (1,7)	0	0,61†
Proktitis	0	1 (1,7)	0	0,61†
UKUPNO	**70 (100,0)**	**60 (100,0)**	**50 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.6. Distribucija simptoma među ispitanicima

Trećina ukupnih ispitanika bila je bez simptoma, njih 32,8 %, dok je najčešći simptom, krv u stolici, zabilježen kod 23,3 % ispitanika (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Distribucija simptoma među ispitanicima

Vrsta simptoma	Broj ispitanika	%
Bez simptoma	59	32,8
Krv u stolici	42	23,3
Proljev	27	15,0
Bolovi u trbuhu	40	22,2
Tvrda stolica	42	23,3
Gubitak na težini	17	9,4

5.7. Usporedba distribucije simptoma između skupina

Dvije trećine sudionika NP-a nije imalo simptome (Hi-kvadrat test, P < 0,001), dok su ambulantni pacijenti u značajno većem postotku imali krv u stolici (Hi-kvadrat test, P < 0,001), bolove u trbuhu (Hi-kvadrat test, P < 0,001), tvrdu stolicu (Hi-kvadrat test, P = 0,03) te gubitak na težini (Hi-kvadrat test, P = 0,001) (Tablica 5.8.).

Tablica 5.8. Usporedba distribucije simptoma između skupina

Vrsta simptoma	**Broj (%) ispitanika**		**P**
	Nacionalni program	**Ambulantni pacijenti**	
Bez simptoma	59 (65,6)	0	***< 0,001****
Krv u stolici	9 (10,0)	33 (36,7)	***< 0,001****
Proljev	9 (10,0)	18 (20,0)	0,06*
Bolovi u trbuhu	5 (5,6)	35 (38,9)	***< 0,001****
Tvrda stolica	15 (16,7)	27 (30,0)	***0,03****
Gubitak na težini	2 (2,2)	15 (16,7)	***0,001****
UKUPNO	**90 (100,0)**	**90 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.8. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na spol svih ispitanika

Nije otkrivena značajna razlika između muških i ženskih ispitanika s obzirom na simptome koje su imali (Tablica 5.9.).

Tablica 5.9. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na spol svih ispitanika

Vrsta simptoma	**Broj (%) ispitanika**		**P**
	Muški	**Ženski**	
Bez simptoma	45 (33,6)	14 (30,4)	0,70*
Krv u stolici	31 (23,1)	11 (23,9)	0,91*
Proljev	22 (16,4)	5 (10,9)	0,36*
Bolovi u trbuhu	27 (20,1)	13 (28,3)	0,25*
Tvrda stolica	30 (22,4)	12 (26,1)	0,61*
Gubitak na težini	12 (9,0)	5 (10,9)	0,77†

Vrsta simptoma	Broj (%) ispitanika		P
	Muški	Ženski	
UKUPNO	**134 (100,0)**	**46 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.9. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na dob svih ispitanika

Kod starijih ispitanika nešto je rjeđi simptom tvrde stolice, no niti za jedan simptom nije otkrivena značajna povezanost sa starosnom dobi (Tablica 5.10.).

Tablica 5.10. Usporedba distribucije simptoma s obzirom na dob svih ispitanika

Vrsta simptoma	Broj (%) ispitanika			P
	50 - 59	60 - 69	70 - 74	
Bez simptoma	26 (37,1)	17 (28,3)	16 (32,0)	0,56*
Krv u stolici	15 (21,4)	18 (30,0)	9 (18,0)	0,30*
Proljev	11 (15,7)	11 (18,3)	5 (10,0)	0,47*
Bolovi u trbuhu	18 (25,7)	10 (16,7)	12 (24,0)	0,44*
Tvrda stolica	15 (21,4)	20 (33,3)	7 (14,0)	0,05*
Gubitak na težini	4 (5,7)	5 (8,3)	8 (16,0)	0,15*
UKUPNO	**70 (100,0)**	**60 (100,0)**	**50 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.10. Povezanost dijagnoze i pojedinoga simptoma među ispitanicima

Simptom tvrde stolice značajno je češći kod ispitanika koji imaju neku od drugih dijagnoza u usporedbi s ispitanicima koji imaju dijagnozu adenoma ili dijagnozu karcinoma (Hi-kvadrat test, P = 0,02), dok za ostale simptome ta razlika nije značajna (Tablica 5.11.).

Tablica 5.11. Povezanost dijagnoze i pojedinoga simptoma među ispitanicima

Pojedini simptom		Broj (%) ispitanika			P
		Adenom	Karcinom	Drugo	
Krv u stolici	Ima	23 (20,4)	3 (15,8)	16 (33,3)	0,15*

Pojedini simptom		Broj (%) ispitanika			P
		Adenom	Karcinom	Drugo	
Proljev	Nema	90 (79,6)	16 (84,2)	32 (66,7)	0,06*
	Ima	14 (12,4)	1 (5,3)	12 (25,0)	
	Nema	99 (87,6)	18 (94,7)	36 (75,0)	
Bolovi u trbuhu	Ima	20 (17,7)	4 (21,1)	16 (33,3)	0,09*
	Nema	93 (82,3)	15 (78,9)	32 (66,7)	
Tvrda stolica	Ima	20 (17,7)	4 (21,1)	18 (37,5)	***0,02****
	Nema	93 (82,3)	15 (78,9)	30 (62,5)	
Gubitak na težini	Ima	8 (7,1)	4 (21,1)	5 (10,4)	0,13†
	Nema	105 (92,9)	15 (78,9)	43 (89,6)	
	UKUPNO	**113 (100,0)**	**19 (100,0)**	**48 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.11. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom krvi u stolici

Nije otkrivena značajna povezanost između simptoma krvi u stolici i uredne dijagnoze, niti simptoma krvi u stolici sa dijagnozama hiperplastičnoga polipa, hemoroida, proktitisa, ileitisa, divertikuloze, nespecifičnoga kolitisa, nespecifične upalne promjene, granulacije, lipoma, odnosno ulceroznoga kolitisa (Tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom krvi u stolici

Pojedina dijagnoza		Broj (%) ispitanika		P*
		Ima simptom	Nema simptom	
Hiperplastični polip	Ima dijagnozu	5 (11,9)	12 (8,7)	0,55
	Nema	37 (88,1)	126 (91,3)	
Hemoroidi	Ima dijagnozu	9 (21,4)	12 (8,7)	0,05
	Nema	33 (78,6)	126 (91,3)	
Poktitis	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	42 (100,0)	137 (99,3)	
Ileitis	Ima dijagnozu	1 (2,4)	0	0,23
	Nema	41 (97,6)	138 (100,0)	

Pojedina dijagnoza		Broj (%) ispitanika		P*
		Ima simptom	Nema simptom	
Divertikuloza	Ima dijagnozu	0	2 (1,4)	>0,99
	Nema	42 (100,0)	136 (98,6)	
Nespecifični koloitis	Ima dijagnozu	3 (7,1)	2 (1,4)	0,08
	Nema	39 (92,9)	136 (98,6)	
Nespecifične upalne promjene	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	42 (100,0)	137 (99,3)	
Granulacije	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	42 (100,0)	137 (99,3)	
Lipom	Ima dijagnozu	1 (2,4)	0	0,23
	Nema	41 (97,6)	138 (100,0)	
Ulcerozni kolitis	Ima dijagnozu	0	2 (1,4)	>0,99
	Nema	42 (100,0)	136 (98,6)	
Uredan nalaz	Ima dijagnozu	3 (7,1)	16 (11,6)	0,57
	Nema	39 (92,9)	122 (88,4)	
	UKUPNO	**42 (100,0)**	**138 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test

5.12. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom proljeva

Ambulantni pacijenti s dijagnozom nespecifičnoga kolitisa značajno češće (Fisherov egzaktni test, P = 0,03) imaju proljev kao naveden simptom. No, nije nađena značajna povezanost između simptoma proljeva i uredne dijagnoze, niti simptoma proljeva s dijagnozama hiperplastičnoga polipa, hemoroida, proktitisa, ileitisa, divertikuloze, nespecifičnih upalnih promjena, granulacije, lipoma, odnosno ulceroznoga kolitisa (Tablica 5.13.).

Tablica 5.13. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom proljeva

Pojedina dijagnoza		Broj (%) ispitanika		P*
		Ima simptom	Nema simptom	
Hiperplastični polip	Ima dijagnozu	2 (7,4)	15 (9,8)	>0,99
	Nema	25 (92,6)	138 (90,2)	
Hemoroidi	Ima dijagnozu	5 (18,5)	16 (10,5)	0,32

Pojedina dijagnoza		Broj (%) ispitanika		P*
		Ima simptom	Nema simptom	
	Nema	22 (81,5)	137 (89,5)	
Proktitis	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	27 (100,0)	152 (99,3)	
Ileitis	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	27 (100,0)	152 (99,3)	
Divertikuloza	Ima dijagnozu	0	2 (1,3)	>0,99
	Nema	27 (100,0)	151 (98,7)	
Nespecifični kolitis	Ima dijagnozu	3 (11,1)	2 (1,3)	***0,03***
	Nema	24 (88,9)	151 (98,7)	
Nespecifične upalne promjene	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	27 (100,0)	152 (99,3)	
Granulacije	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	27 (100,0)	152 (99,3)	
Lipom	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	27 (100,0)	152 (99,3)	
Ulcerozni kolitis	Ima dijagnozu	1 (3,7)	1 (0,7)	0,28
	Nema	26 (96,3)	152 (99,3)	
Uredan nalaz	Ima dijagnozu	3 (11,1)	16 (10,5)	>0,99
	Nema	24 (88,9)	137 (89,5)	
	UKUPNO	**27 (100,0)**	**153 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test

5.13. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom bolova u trbuhu

Nije otkrivena značajna povezanost između simptoma bolova u trbuhu i dijagnoza hiperplastičnoga polipa, hemoroida, proktitisa, ileitisa, divertikuloze, nespecifičnoga kolitisa, nespecifičnih upalnih promjena, granulacija, lipoma, ulceroznoga kolitisa, niti s urednim nalazom (Tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom bolova u trbuhu

Pojedina dijagnoza		**Broj (%) ispitanika**		**P***
		Ima simptom	**Nema simptom**	
Hiperplastični polip	Ima dijagnozu	5 (12,5)	12 (8,6)	0,54
	Nema	35 (87,5)	128 (91,4)	
Hemoroidi	Ima dijagnozu	7 (17,5)	14 (10,0)	0,26
	Nema	33 (82,5)	126 (90,0)	
Proktitis	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	40 (100,0)	139 (99,3)	
Ileitis	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	40 (100,0)	139 (99,3)	
Divertikuloza	Ima dijagnozu	1 (2,5)	1 (0,7)	0,39
	Nema	39 (97,5)	139 (99,3)	
Nespecifični kolitis	Ima dijagnozu	3 (7,5)	2 (1,4)	0,07
	Nema	37 (92,5)	138 (98,6)	
Nespecifične upalne promjene	Ima dijagnozu	1 (2,5)	0	0,22
	Nema	39 (97,5)	140 (100,0)	
Granulacije	Ima dijagnozu	1 (2,5)	0	0,22
	Nema	39 (97,5)	140 (100,0)	
Lipom	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	40 (100,0)	139 (99,3)	
Ulcerozni kolitis	Ima dijagnozu	0	2 (1,4)	>0,99
	Nema	40 (100,0)	138 (98,6)	
Uredan nalaz	Ima dijagnozu	7 (17,5)	12 (8,6)	0,14
	Nema	33 (82,5)	128 (91,4)	
	UKUPNO	**40 (100,0)**	**140 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test

5.14. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom tvrde stolice

Nije pronađena značajna povezanost između simptoma tvrde stolice s dijagnozama hiperplastičnoga polipa, hemoroida, proktitisa, ileitisa, divertikuloze, nespecifičnoga kolitisa,

nespecifičnih upalnih promjena, granulacija, lipoma, ulceroznoga kolitisa, niti s urednim nalazom (Tablica 5.15.).

Tablica 5.15. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom tvrde stolice

Pojedina dijagnoza		**Broj (%) ispitanika**		**P***
		Ima simptom	**Nema simptom**	
Hiperplastični polip	Ima dijagnozu	1 (2,4)	16 (11,6)	0,13
	Nema	41 (97,6)	122 (88,4)	
Hemoroidi	Ima dijagnozu	4 (9,5)	17 (12,3)	0,79
	Nema	38 (90,5)	121 (87,7)	
Proktitis	Ima dijagnozu	1 (2,4)	0	0,23
	Nema	41 (97,6)	138 (100,0)	
Ileitis	Ima dijagnozu	1 (2,4)	0	0,23
	Nema	41 (97,6)	138 (100,0)	
Divertikuloza	Ima dijagnozu	1 (2,4)	1 (0,7)	0,41
	Nema	41 (97,6)	137 (99,3)	
Nespecifični kolitis	Ima dijagnozu	0	5 (3,6)	0,59
	Nema	42 (100,0)	133 (96,4)	
Nespecifične upalne promjene	Ima dijagnozu	0	1 (0,7)	>0,99
	Nema	42 (100,0)	137 (99,3)	
Granulacije	Ima dijagnozu	1 (2,4)	0	0,23
	Nema	41 (97,6)	138 (100,0)	
Lipom	Ima dijagnozu	1 (2,4)	0	0,23
	Nema	41 (97,6)	138 (100,0)	
Ulcerozni kolitis	Ima dijagnozu	0	2 (1,4)	>0,99
	Nema	42 (100,0)	136 (98,6)	
Uredan nalaz	Ima dijagnozu	6 (14,3)	13 (9,4)	0,39
	Nema	36 (85,7)	125 (90,6)	
	UKUPNO	**42 (100,0)**	**138 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test

5.15. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom gubitka na tjelesnoj težini

Nije otkrivena značajna povezanost između simptoma gubitka na težini i uredne dijagnoze ili dijagnoza hiperplastičnoga polipa, hemoroida, proktitisa, ileitisa, divertikuloze, nespecifičnoga kolitisa, nespecifičnih upalnih promjena, granulacija, lipoma, ulceroznoga kolitisa (Tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Povezanost pojedine od ostalih dijagnoza sa simptomom gubitka na tjelesnoj težini

Pojedina dijagnoza		**Broj (%) ispitanika**		**P***
		Ima simptom	**Nema simptom**	
Hiperplastični polip	Ima dijagnozu	0	17 (10,4)	0,38
	Nema	17 (100,0)	146 (89,6)	
Hemoroidi	Ima dijagnozu	3 (17,6)	18 (11,0)	0,43
	Nema	14 (82,4)	145 (89,0)	
Proktitis	Ima dijagnozu	0	1 (0,6)	>0,99
	Nema	17 (100,0)	162 (99,4)	
Ileitis	Ima dijagnozu	0	1 (0,6)	>0,99
	Nema	17 (100,0)	162 (99,4)	
Divertikuloza	Ima dijagnozu	0	2 (1,2)	>0,99
	Nema	17 (100,0)	161 (98,8)	
Nespecifični kolitis	Ima dijagnozu	1 (5,9)	4 (2,5)	0,39
	Nema	16 (94,1)	159 (97,5)	
Nespecifične upalne promjene	Ima dijagnozu	0	1 (0,6)	>0,99
	Nema	17 (100,0)	162 (99,4)	
Granulacije	Ima dijagnozu	0	1 (0,6)	>0,99
	Nema	17 (100,0)	162 (99,4)	
Lipom	Ima dijagnozu	0	1 (0,6)	>0,99
	Nema	17 (100,0)	162 (99,4)	
Ulcerozni kolitis	Ima dijagnozu	1 (5,9)	1 (0,6)	0,18
	Nema	16 (94,1)	162 (99,4)	
Uredan nalaz	Ima dijagnozu	3 (17,6)	16 (9,8)	0,39
	Nema	14 (82,4)	147 (90,2)	
	UKUPNO	**17 (100,0)**	**163 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test

5.16. Distribucija rizičnih čimbenika među ispitanicima

Među svim ispitanicima njih 21,1 % trenutno su bili pušači, nešto manje od polovice (45,6 %) ih je konzumiralo alkohol, a tek 16,7 % bilo ih je tjelesno neaktivno (Tablica 5.17.).

Tablica 5.17. Distribucija rizičnih čimbenika među ispitanicima

Vrsta rizičnoga čimbenika		**Broj ispitanika**	**%**
Pušenje	Ne	109	60,6
	Da	38	21,1
	Bivši	33	18,3
Pušenje (količina dnevno)	Nepušač	109	60,6
	do 10 cigareta dnevno	14	7,8
	do 20	46	25,6
	21 i više	11	6,1
Godine pušenja	Nepušač	109	60,6
	do 10 godina	4	2,2
	do 20	19	10,6
	više od 20	48	26,7
Alkohol	Da	82	45,6
	Ne	98	54,4
Alkohol (količina dnevno)	Ne konzumira	98	54,4
	1 - 2 čaše do 10 gr	58	32,2
	2 - 4 čaše do 20 gr	17	9,4
	> 4 čaše, > 30 gr	7	3,9
Tjelesna aktivnost	Vrlo aktivan	32	17,8
	Umjereno aktivan	118	65,6
	Neaktivan	30	16,7
UKUPNO		**180**	**100,0**

5.17. Usporedba rizičnih čimbenika između sudionika Nacionalnog programa i ambulantnih pacijenata

Rezultati analize rizičnih faktora pokazali su da je među sudionicima NP-a značajno manji udio pušača (Hi-kvadrat test, P = 0,03), a od onih koji puše značajno je manja količina (Hi-kvadrat test, P = 0,02), odnosno broj cigareta dnevno. Sudionici NP-a u statistički značajno većem postotku konzumiraju alkohol (Hi-kvadrat test, P = 0,04), no znatno manje čaša dnevno (Fisherov egzaktni test, P = 0,06) u usporedbi s ambulantnim pacijentima koji piju. Ambulantni pacijenti su u značajno većem postotku (Fisherov egzaktni test, P = 0,04) tjelesno neaktivni (Tablica 5.18.).

Tablica 5.18. Usporedba rizičnih čimbenika između sudionika NP-a i ambulantnih pacijenata

Vrsta rizičnoga čimbenika		**Broj (%) ispitanika**		**P**
		Nacionalni program	**Ambulantni pacijenti**	
Pušenje	Ne	61 (67,8)	48 (53,3)	***0,03****
	Da	12 (13,3)	26 (28,9)	
	Bivši	17 (18,9)	16 (17,8)	
	UKUPNO	90 (100,0)	90 (100,0)	
Pušenje (količina dnevno)	do 10 cigareta dnevno	9 (31,0)	5 (11,9)	***0,02****
	do 20	19 (65,5)	27 (64,3)	
	21 i više	1 (3,4)	10 (23,8)	
	UKUPNO	29 (100,0)	42 (100,0)	
Godine pušenja	do 10 godina	1 (3,4)	3 (7,1)	0,19†
	do 20	11 (37,9)	8 (19,0)	
	više od 20	17 (58,6)	31 (73,8)	
	UKUPNO	29 (100,0)	42 (100,0)	
Alkohol	Da	48 (53,3)	34 (37,8)	***0,04****
	Ne konzumira	42 (46,7)	56 (62,2)	
	UKUPNO	90 (100,0)	90 (100,0)	
Alkohol (količina dnevno)	1 - 2 čaše do 10 gr	36 (75,0)	22 (64,7)	0,06†
	2 - 4 čaše do 20 gr	11 (22,9)	6 (17,6)	
	> 4 čaše, > 30 gr	1 (2,1)	6 (17,6)	
	UKUPNO	48 (100,0)	34 (100,0)	

Vrsta rizičnoga čimbenika		Broj (%) ispitanika		P
		Nacionalni program	**Ambulantni pacijenti**	
Tjelesna aktivnost	Vrlo aktivan	15 (16,7)	17 (18,9)	***0,04****
	Umjereno aktivan	66 (73,3)	52 (57,8)	
	Neaktivan	9 (10,0)	21 (23,3)	
	UKUPNO	**90 (100,0)**	**90 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.18. Usporedba rizičnih čimbenika obzirom na spol svih ispitanika

Muškarci u značajno većem postotku konzumiraju alkohol (Hi-kvadrat test, P < 0,001), no nije otkrivena značajna razlika po pitanju ostalih rizičnih čimbenika (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Usporedba rizičnih čimbenika s obzirom na spol svih ispitanika

Vrsta rizičnoga čimbenika		Broj (%) ispitanika		P
		Muški	**Ženski**	
Pušenje	Ne	77 (57,5)	32 (69,6)	0,34*
	Da	30 (22,4)	8 (17,4)	
	Bivši	27 (20,1)	6 (13,0)	
	UKUPNO	134 (100,0)	46 (100,0)	
Pušenje (količina dnevno)	do 10 cigareta dnevno	11 (19,3)	3 (21,4)	0,69†
	do 20	38 (66,7)	8 (57,1)	
	21 i više	8 (14,0)	3 (21,4)	
	UKUPNO	57 (100,0)	14 (100,0)	
Godine pušenja	do 10 godina	4 (7,0)	0	0,89†
	do 20	15 (26,3)	4 (28,6)	
	više od 20	38 (66,7)	10 (71,4)	
	UKUPNO	57 (100,0)	14 (100,0)	
Alkohol	Da	72 (53,7)	10 (21,7)	***<0,001****
	Ne konzumira	62 (46,3)	36 (78,3)	
	UKUPNO	134 (100,0)	46 (100,0)	
	1 - 2 čaše do 10 gr	48 (66,7)	10 (100,0)	0,12†

Vrsta rizičnoga čimbenika		Broj (%) ispitanika		P
		Muški	Ženski	
Alkohol (količina dnevno)	2 - 4 čaše do 20 gr	17 (23,6)	0	
	> 4 čaše, > 30 gr	7 (9,7)	0	
	UKUPNO	72 (100,0)	10 (100,0)	
Tjelesna aktivnost	Vrlo aktivan	26 (19,4)	6 (13,0)	
	Umjereno aktivan	85 (63,4)	33 (71,7)	0,54*
	Neaktivan	23 (17,2)	7 (15,2)	
	UKUPNO	**134 (100,0)**	**46 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.19. Usporedba rizičnih čimbenika obzirom na dob svih ispitanika

Mlađi ispitanici u značajno većem (Hi-kvadrat test, P = 0,003) postotku konzumiraju alkohol u usporedbi sa starijim ispitanicima. Za ostale promatrane rizične čimbenike nije otkrivena značajna povezanost sa starosnom dobi ispitanika (Tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Usporedba rizičnih čimbenika s obzirom na dob svih ispitanika

Vrsta rizičnoga čimbenika		Broj (%) ispitanika			P
		50 - 59	60 - 69	70 - 74	
Pušenje	Ne	36 (51,4)	36 (60,0)	37 (74,0)	
	Da	20 (28,6)	12 (20,0)	6 (12,0)	0,14*
	Bivši	14 (20,0)	12 (20,0)	7 (14,0)	
	UKUPNO	70 (100,0)	60 (100,0)	50 (100,0)	
Pušenje (količina dnevno)	do 10 cigareta dnevno	8 (23,5)	3 (12,5)	3 (23,1)	
	do 20	19 (55,9)	18 (75,0)	9 (69,2)	0,59†
	21 i više	7 (20,6)	3 (12,5)	1 (7,7)	
	UKUPNO	34 (100,0)	24 (100,0)	13 (100,0)	
Godine pušenja	do 10 godina	4 (11,8)	0	0	
	do 20	11 (32,4)	5 (20,8)	3 (23,1)	0,24†
	više od 20	19 (55,9)	19 (79,2)	10 (76,9)	
	UKUPNO	34 (100,0)	24 (100,0)	13 (100,0)	
Alkohol	Da	43 (61,4)	22 (36,7)	17 (34,0)	***0,003****

Vrsta rizičnoga čimbenika		Broj (%) ispitanika			P
		50 - 59	60 - 69	70 - 74	
Alkohol (količina dnevno)	Ne konzumira	27 (38,6)	38 (63,3)	33 (66,0)	
	UKUPNO	70 (100,0)	60 (100,0)	50 (100,0)	
	1 - 2 čaše do 10 gr	27 (62,8)	17 (77,3)	14 (82,4)	
	2 - 4 čaše do 20 gr	12 (27,9)	3 (13,6)	2 (11,8)	0,58†
	> 4 čaše, > 30 gr	4 (9,3)	2 (9,1)	1 (5,9)	
	UKUPNO	43 (100,0)	22 (100,0)	17 (100,0)	
Tjelesna aktivnost	Vrlo aktivan	17 (24,3)	9 (15,0)	6 (12,0)	
	Umjereno aktivan	43 (61,4)	43 (71,7)	32 (64,0)	0,23*
	Neaktivan	10 (14,3)	8 (13,3)	12 (24,0)	
	UKUPNO	**70 (100,0)**	**60 (100,0)**	**50 (100,0)**	

*Hi-kvadrat test
†Fisherov egzaktni test

5.20. Povezanost dijagnoza i rizičnih čimbenika među ispitanicima

Iz analize povezanosti dijagnoze i rizičnih čimbenika među ispitanicima vidljivo je kako svi sudionici obuhvaćeni NP-om imaju dijagnosticiran ili adenom ili karcinom, dok dio ambulantnih ispitanika ima neke druge dijagnoze (Tablica 5.21.).

Nije otkrivena značajna povezanost dijagnoza adenoma ili karcinoma i rizičnih čimbenika niti među sudionicima obuhvaćenim NP-om, niti među ambulantnim ispitanicima. Nađena je značajna razlika po pitanju konzumiranja alkohola (Hi-kvadrat test, P = 0,03), te postavljenih dijagnoza. Podjednak je postotak ispitanika koji konzumiraju alkohol te imaju dijagnosticiran adenom ili karcinom (Hi-kvadrat test, P = 0,92), dok je značajno manji postotak ispitanika koji imaju neku od ostalih postavljenih dijagnoza (Tablica 5.21.).

Između ispitanika koji imaju dijagnosticiran adenom i ispitanika koji imaju dijagnosticiran karcinom nema značajne razlike u proporcijama niti po pitanju pušenja (Hi-kvadrat test, P = 0,16) niti po pitanju tjelesne aktivnosti (Hi-kvadrat test, P = 0,76). Odnosno, podjednaka je zastupljenost promatranih rizičnih čimbenika kod obje navedene dijagnoze kako na cijelom uzorku, tako i pojedinačno kod sudionika obuhvaćenih NP-om te kod ambulantnih ispitanika.

Tablica 5.21. Povezanost dijagnoze i rizičnih čimbenika među ispitanicima

Vrsta rizičnoga čimbenika		Broj (%) ispitanika			P
		Adenom	Karcinom	Drugo	
Nacionalni program					
Pušenje	Ne	50 (64,9)	11 (84,6)	0	0,53*
	Da	11 (14,3)	1 (7,7)	0	
	Bivši	16 (20,8)	1 (7,7)	0	
Alkohol	Da	41 (53,2)	7 (53,8)	0	0,97†
	Ne konzumira	36 (46,8)	6 (46,2)	0	
Tjelesna aktivnost	Vrlo aktivan	11 (14,3)	4 (30,8)	0	0,32*
	Umjereno aktivan	58 (75,3)	8 (61,5)	0	
	Neaktivan	8 (10,4)	1 (7,7)	0	
	UKUPNO	77 (100,0)	13 (100,0)	0	
Ambulantni ispitanici					
Pušenje	Ne	19 (52,8)	2 (33,3)	27 (56,3)	0,10*
	Da	7 (19,4)	4 (66,7)	15 (31,3)	
	Bivši	10 (27,8)	0	6 (12,5)	
Alkohol	Da	17 (47,2)	3 (50,0)	14 (29,2)	0,19*
	Ne konzumira	19 (52,8)	3 (50,0)	34 (70,8)	
Tjelesna aktivnost	Vrlo aktivan	9 (25,0)	0	8 (16,7)	0,17*
	Umjereno aktivan	17 (47,2)	3 (50,0)	32 (66,7)	
	Neaktivan	10 (27,8)	3 (50,0)	8 (16,7)	
	UKUPNO	36 (100,0)	6 (100,0)	48 (100,0)	
Svi zajedno					
Pušenje	Ne	69 (61,1)	13 (68,4)	27 (56,3)	0,08*
	Da	18 (15,9)	5 (26,3)	15 (31,3)	
	Bivši	26 (23,0)	1 (5,3)	6 (12,5)	
Alkohol	Da	58 (51,3)	10 (52,6)	14 (29,2)	***0,03†***
	Ne konzumira	55 (48,7)	9 (47,4)	34 (70,8)	
Tjelesna aktivnost	Vrlo aktivan	20 (17,7)	4 (21,1)	8 (16,7)	0,95*
	Umjereno aktivan	75 (66,4)	11 (57,9)	32 (66,7)	
	Neaktivan	18 (15,9)	4 (21,1)	8 (16,7)	
	UKUPNO	**113 (100,0)**	**19 (100,0)**	**48 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test
†Hi-kvadrat test

5.21. Povezanost konzumacije alkohola i ostalih dijagnoza

Po pitanju ostalih dijagnoza rezultati statističke analize nisu pokazali značajnu povezanost rizičnih čimbenika s pojedinim dijagnozama niti po pitanju konzumacije alkohola, niti po pitanju pušenja i tjelesne aktivnosti (Tablica 5.22. do Tablica 5.24.).

Tablica 5.22. Povezanost konzumacije alkohola i ostalih dijagnoza

Dijagnoze	**Broj (%) ispitanika**		**P**
	Konzumira	**Ne konzumira**	
Granulacije	1 (2,9)	0	0,38*
Hemoroidi	6 (17,6)	14 (25,0)	0,42†
Hiperplastični polip	2 (5,9)	9 (16,1)	0,20*
Ileitis	0	1 (1,8)	>0,99*
Nespecifični kolitis	2 (5,9)	3 (5,4)	>0,99*
Nespecifične upalne promjene	0	1 (1,8)	>0,99*
Proktitis	0	1 (1,8)	>0,99*
Divertikuloza	1 (2,9)	1 (1,8)	>0,99*
Ulcerozni kolitis	0	2 (3,6)	0,53*
Uredan nalaz	8 (23,5)	11 (19,6)	0,66†
Ukupno	**34 (100,0)**	**56 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test
†Hi-kvadrat test

5.22. Povezanost pušenja i ostalih dijagnoza

Nije pronađen značajan utjecaj pušenja na pojedinu od ostalih dijagnoza (Tablica 5.22. i Tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Povezanost pušenja i ostalih dijagnoza

Dijagnoze	**Broj (%) ispitanika**			**P**
	Nepušači	Pušači	Bivši pušači	
Granulacije	0	0	1 (6,3)	0,18*
Hemoroidi	11 (22,9)	5 (19,2)	4 (25,0)	0,89*

Dijagnoze	Broj (%) ispitanika			P
	Nepušači	Pušači	Bivši pušači	
Hiperplastični polip	4 (8,3)	5 (19,2)	2 (12,5)	0,38*
Ileitis	1 (2,1)	0	0	>0,99*
Nespecifični kolitis	2 (4,2)	3 (11,5)	0	0,31*
Nespecifične upalne promjene	1 (2,1)	0	0	>0,99*
Proktitis	0	1 (3,8)	0	0,47*
Divertikuloza	1 (2,1)	0	1 (6,3)	0,41*
Ulcerozni kolitis	2 (4,2)	0	0	0,69*
Uredan nalaz	13 (27,1)	6 (23,1)	0	0,07†
Ukupno	**48 (100,0)**	**26 (100,0)**	**16 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test
†Hi-kvadrat test

5.23. Povezanost tjelesne aktivnosti i ostalih dijagnoza

Nije pronađen niti značajan utjecaj tjelesne neaktivnosti na pojedinu od ostalih dijagnoza (Tablica 5.24.).

Tablica 5.24. Povezanost tjelesne aktivnosti i ostalih dijagnoza

Dijagnoze	Broj (%) ispitanika			P*
	Vrlo aktivan	Umjereno aktivan	Neaktivan	
Granulacije	1 (5,9)	0	0	0,19
Hemoroidi	2 (11,8)	12 (23,1)	6 (28,6)	0,47
Hiperplastični polip	2 (11,8)	8 (15,4)	1 (4,8)	0,56
Ileitis	0	1 (1,9)	0	>0,99
Nespecifični kolitis	0	4 (7,7)	1 (4,8)	0,82

Dijagnoze	Broj (%) ispitanika			P*
	Vrlo aktivan	Umjereno aktivan	Neaktivan	
Nespecifične upalne promjene	1 (5,9)	0	0	0,19
Proktitis	0	1 (1,9)	0	>0,99
Divertikuloza	0	2 (3,8)	0	>0,99
Ulcerozni kolitis	0	1 (1,9)	1 (4,8)	0,67
Uredan nalaz	4 (23,5)	12 (23,1)	3 (14,3)	0,77
Ukupno	**17 (100,0)**	**52 (100,0)**	**21 (100,0)**	

*Fisherov egzaktni test

5.24. Karakteristike adenoma sudionika Nacionalnog Programa

U razdoblju od prosinca 2013. do srpnja 2017. godine, 668 osoba u dobi od 50 do 74 godine imalo je pozitivan test stolice gFOBT u sklopu NP-a ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva, a kolonoskopskom pregledu pristupilo je 559 (83,7 %) sudionika. Kolorektalni adenomi nađeni su kod 42,4 % sudionika.

5.24.1. Distribucija sudionika NP-a s adenomima prema spolu i dobi

Broj kolorektalnih adenoma kod muškaraca dobi od 50-59 bio je 73 (53,7 %), značajnije veći od broja u dobi od 60-69 godina, dok je kod žena više adenoma otkriveno u dobnoj skupini 60-69 (50,5 %). Postojala je značajna razlika u distribuciji sudionika prema spolu i dobi (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$) (Tablica 5.25.).

Tablica 5.25. Distribucija sudionika s adenomima prema spolu i dobi

Dob	Broj (%) sudionika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
50 – 59	73 (53,7)	23 (22,8)	96 (40,5)	
60 – 69	14 (10,3)	51 (50,5)	65 (27,4)	<0,001
70 – 74	49 (36)	27 (26,7)	76 (32,1)	
Ukupno	**136 (100)**	**101 (100)**	**237 (100)**	

*Hi-kvadrat test

5.24.2. Distribucija sudionika prema broju adenoma i njihovoj lokalizaciji

Kod 147 (62 %) sudionika nađen je jedan adenom, a 44 (18,6 %) sudionika imalo je više adenoma. Jedan adenom najčešće je nađen u rektosigmoidnom crijevu, kod 86 (59 %) sudionika, dok su dva ili više adenoma najčešće nađena na multiplim lokalizacijama. Postojala je značajna razlika u distribuciji sudionika prema broju adenoma i njihovoj lokalizaciji (Fisherov egzaktni test, P <0,001) (Tablica 5.26.)

Tablica 5.26. Distribucija sudionika prema broju adenoma i njihovoj lokalizaciji

	Broj (%) sudionika prema broju adenoma				**P***
Lokalizacija	Jedan adenom	Dva adenoma	Više adenoma	Ukupno	
Uzlazni kolon	20 (13,6)	1 (2,2)	1 (2,3)	22 (9,3)	
Poprečni kolon	16 (10,9)	4 (8,7)	0	20 (8,4)	
Silazni kolon	22 (15)	1 (2,2)	1 (2,3)	24 (10,1)	<0.001
Rektosigmoid	86 (59)	14 (30)	3 (7)	103 (43,5)	
Multilokalno	3 (2)	26 (57)	39 (89)	68 (28,7)	
Ukupno	**147 (100)**	**46 (100)**	**44 (100)**	**237 (100)**	

* Fisherov egzaktni test

5.24.3. Distribucija sudionika prema veličini i lokalizaciji adenoma

Prema veličini, 118 (49,8 %) svih adenoma bilo je između 0,1 i 0,9 cm, dok je adenoma od 3 cm - 19 (8 %) bilo najmanje. Prema lokalizaciji, u rektosigmoidnom crijevu je nađeno 48 (41 %) adenoma veličine 0,1 - 0,9 cm i 12 (63,2 %) adenoma veličine 3 cm. Postojala je značajna razlika u distribuciji sudionika prema lokalizaciji i veličini adenoma (Fisherov egzaktni test, P < 0,001) (Tablica 5.27.).

Tablica 5.27. Distribucija sudionika prema veličini i lokalizaciji adenoma

	Broj (%) sudionika prema veličini adenoma					**P***
Lokalizacija	0,1 – 0,9 cm	1– 1,9 cm	1 – 2,9 cm	3 cm	Total	
Uzlazni kolon	15 (12,7)	6 (7,9)	0	2 (10,5)	23 (9,7)	<0,001
Poprečni kolon	12 (10,2)	4 (5,3)	3 (12,5)	1 (5,3)	20 (8,4)	

Lokalizacija	Broj (%) sudionika prema veličini adenoma					P*
	0,1 – 0,9 cm	1– 1,9 cm	1 – 2,9 cm	3 cm	Total	
Silazni kolon	16 (13,6)	5 (6,6)	1 (4,2)	2 (10,5)	24 (10,1)	
Rektosigmoid	48 (41)	32 (42)	11 (46)	12 (63,2)	103 (43,5)	
Multilokalno	27 (23)	29 (38)	9 (38)	2 (10,5)	67 (28,3)	
Ukupno	**118 (100)**	**76 (100)**	**24 (100)**	**19 (100)**	**237 (100)**	

*Fisherov egzaktni test

5.24.4. Distribucija sudionika prema stupnju displazije i lokalizacije

Prema stupnju displazije većina adenoma klasificirana je kao adenomi niskog stupnja displazije - 188 (79,3 %), bez značajne razlike prema lokalizaciji (Tablica 5.28).

Tablica 5.28. Distribucija sudionika prema stupnju displazije i lokalizacije

Lokalizacija	Broj (%) sudionika prema stupnju displazije			P*
	Niski stupanj displazije	Visoki stupanj displazije	Ukupno	
Uzlazni kolon	21 (11,2)	2 (4,1)	23 (9,7)	
Poprečni kolon	18 (9,6)	2 (4,1)	20 (8,4)	
Silazni kolon	18 (9,6)	6 (12,2)	24 (10,1)	0,23
Rektosigmoid	76 (40)	27 (55)	103 (43)	
Multilokalno	55 (29)	12 (24)	67 (28)	
Ukupno	**188 (100)**	**49 (100)**	**237 (100)**	

*Fisherov egzaktni test

5.24.5. Usporedba navika sudionika NP-a s adenomima i naprednim adenomima

Postojala je značajna razlika u distribuciji sudionika s adenomina i naprednim adenomima prema količini alkohola koju kozumiraju (Fisherov egzaktni test, P = 0,03), prema konzumaciji cigareta (Hi-kvadrat test, P = 0,02), te broju cigareta dnevno (Hi-kvadrat test, P = 0,01). Značajno veći broj sudionika s adenomima konzumira jednu ili dvije čaše, do 10 g alkohola dnevno, u odnosu na sudionike s naprednim adenomima (34 ili 81 % i 41 ili 57,7 %). Manje sudionika s naprednim adenomima bili su pušači, u usporedbi s sudionicima koji su imali adenome (24 ili 16,9 % i 30 ili 31,6 %). Prema broju konzumiranih cigareta dnevno, značajno

veći broj sudionika sa naprednim adenomima (10 ili 18,5 %) puši 21 ili više cigareta u odnosu na sudionike s adenomima (Tablica 5.29.).

Tablica 5.29. Usporedba navika sudionika NP-a s adenomima i naprednim adenomima – konzumacija alkohola i cigareta

Vrsta rizičnog čimbenika	**Broj (%)**			**P**
	Adenomi	Napredni adenomi	Ukupno	
Alkohol				
Da	42 (44,2)	71 (50)	113 (47,7)	0.38*
Ne	53 (55,8)	71 (50)	124 (52,3)	
Ukupno	95 (100)	142 (100)	237 (100)	
Alkohol (količina dnevno)				
1 – 2 čaše, do 10 g	34 (81)	41 (57,7)	75 (66,4)	0.03†
2 – 4 čaše, do 20 g	8 (19)	26 (36,6)	34 (30,1)	
> 4 čaše, > 30 g	0	4 (5,6)	4 (3,5)	
Ukupno	42 (100)	71 (100)	113 (100)	
Pušenje				
Ne	53 (55,8)	88 (62)	141 (59,5)	0,02*
Da	30 (31,6)	24 (16,9)	54 (22,8)	
Bivši	12 (12,6)	30 (21,1)	42 (17,7)	
Ukupno	95 (100)	142 (100)	237 (100)	
Pušenje (količina cigareta dnevno)				
do 10	12 (28,6)	16 (29,6)	28 (29,2)	0,01*
do 20	30 (71,4)	28 (51,9)	58 (60,4)	
> 21	0	10 (18,5)	10 (10,4)	
Ukupno	42 (100)	54 (100)	96 (100)	
Godine pušenja				
do 10	0	1 (1,9)	1 (1)	0,15†
do 20	16 (38,1)	29 (53,7)	45 (46,9)	
> 21	26 (61,9)	24 (44,4)	50 (52,1)	
Ukupno	42 (100)	54 (100)	96 (100)	

*Hi-kvadratni test
†Fisherov egzaktni test

5.24.6. Predviđanje vjerojatnosti razvoja naprednih adenoma

Korištena je logistička regrersija za procjenu utjecaja više čimbenika na vjerojatnost razvoja naprednih adenoma (ovisne varijable). Kao nezavisne varijable korišteni su spol, dob, lokalizacija, veličina i stupanj displazije adenoma te konzumacija alkohola i cigareta. Multivarijantna logistička regresija primjenjena je za izvođenje modela predviđanja naprednih adenoma. Rezultati su pokazali da su četiri nezavisna prediktora imala statistički značajan doprinos modelu predviđanja (veličina adenoma, displazija visokoga stupnja, konzumacija alkohola i nepušenje). Cijeli model bio je značajan ($x^2 = 60,3$, $P < 0,001$). Ovim je prediktorima vjerojatnost prisutnih naprednih adenoma objašnjena u 41,4 % slučajeva prema Coxu i Snellu, te u 56,5 % slučajeva prema Negelkerkeu, dok je klasifikacija bila točna u 83,2 % slučajeva. Najjači su prediktori veličina adenoma (omjer izgleda (OR) je 25,6), visoki stupanj displazije adenoma (OR je 19,6), konzumacija alkohola 20 g/dnevno (OR je 7,4), dok je nepušenje predstavljalo zaštitno zdravstveno ponašanje (OR je 0,13) (Tablica 5.30.).

Tablica 5.30. Predviđanje vjerojatnosti razvoja naprednih adenoma (multivarijantna logistička regresija – *stepwise* metoda)

Prediktor	**β**	**Standardna pogreška**	**Wald**	**P-vrijednost**	**Omjer izgleda (OR)**	**95% Interval pouzdanosti (CI)**
Veličina (1 - 1.9 cm)	3.24	0.83	15.1	<0.001	25.6	4.9 to 131.4
Visoki stupanj displazije	2.97	1.16	6.56	0.01	19.6	2.01 to 191.2
Alkohol konzumacija (20 g/ dan)	2.0	0.67	9.05	0.003	7.4	2.01 to 27.3
Pušenje (nepušači - pušači)	-2.02	0.67	9.14	0.003	0.13	0.04 to 0.49
Konstanta	**-0.50**	**0.35**	**2.06**	**0.15**		

*β- predstavlja regresijski koeficijent *Wald or Wald test predstavlja značajnost regresijskog koegicijenta

5.24.7. Napredni adenomi

Napredni adenomi nađeni su u 59,9 % sudionika, uglavnom zbog svoje veličine (50,2 %). Displazija visokoga stupnja nađena je u 20,7 % adenoma, dok je vilozna komponenta > 20 % prisutna u 18, 6 % adenoma (Tablica 5.31.).

Tablica 5.31. Napredni adenomi

Napredni adenomi	Broj (%)
Veličina ≥ 1 cm	119 (50,2)
Displazija visokog stupnja	49 (20,7)
Vilozna komponenta > 20 %	44 (18,6)
Napredni adenomi s 1, 2 ili sve tri komponente	142 (59,9)

6. RASPRAVA

Karcinomi nastali iz kolorektalnih adenoma – adenokarcinomi čine 96 % svih KRK -a (10). Kolorektalni adenomi nastaju kao rezultat poremećaja gena koji nadziru proces proliferacije i smrti epitelnih stanica sluznice crijeva. Proces započinje diferenciranjem matičnih stanica smještenih u kriptama crijevne sluznice u epitelne stanice, koje započinju svoj put prema lumenu. Te stanice bivaju uklonjene procesom apoptoze, ekstruzije ili fagocitoze. U razdoblju od tri do osam dana dolazi do izmjene svih epitelnih stanica sluznice crijeva. Zbog genskih abnormalnosti na luminalnoj se površini nakupljaju epitelne stanice, koje bi u normalnim okolnostima propale, što rezultira nastankom polipoidne tumorske mase. Daljnjim nakupljanjem genskih mutacija može nastupiti transformacija adenoma u adenokarcinom (adenomsko-karcinomski slijed) (185). Detektiranje i uklanjanje kolorektalnih adenoma, takozvanih prekanceroznih lezija KRK-a, smatra se najučinkovitijom preventivnom mjerom sprečavanja nastanka karcinoma iz adenoma (162, 186). Postoje dvije osnovne skupine kolorektalnih polipa; ne-neoplastični i neoplastični (18). Općenito, veći neoplastični adenomi povezuju se s većim rizikom od nastanka karcinoma. U RH se, kao i u svijetu, bilježi porast incidencije, prevalencije i mortaliteta KRK-a. U 2019. godini 2095 osoba umrlo je od KRK-a, što čini ukupno 3,8 % svih smrtnih ishoda u RH te godine (8). Istočne zemlje izvještavaju o povećanom broju KRK-a, a kao mogući razlog navodi se promjena načina života koja je uvjetovana industrijalizacijom (187-190). Incidencija kolorektalnih adenoma i KRK-a značajno varira, ovisi o geografskom položaju, genetici te ponašajnim navikama pojedinca (191, 192).

Identificirani rizični čimbenici povezani s rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma i KRK -a podijeljeni su u dvije skupine. Prva su nepromjenjivi čimbenici – muški spol (1, 105, 107), starija životna dob (104), rasa i etnička pripadnost (118), pozitivna obiteljska anamneza (120), genske promjene (126, 127) i upalne bolesti crijeva (130). Drugu skupinu čine ponašajni (promjenjivi) rizični čimbenici - konzumacija cigareta (193, 194), pretilost (195, 196), konzumacija crvenoga i prerađenoga mesa (197, 198) konzumacija alkohola (199, 200) i tjelesna neaktivnost (201). Brojna istraživanja temeljila su okosnicu svoga rada na povezanosti rizičnih čimbenika s rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma i KRK-a sa svrhom smanjenja globalnoga opterećenja populacije. Oko 70 % KRK-a javlja se sporadično i povezano je s ponašajnim čimbenicima rizika, oko 25 % KRK-a uvjetovano je genetskom predispozicijom, dok se 5 % KRK-a povezuje s nasljednom komponentom (202, 203).

Usporedba promatranih ponašajnih rizičnih čimbenika ovoga istraživanja (konzumacija alkohola, konzumacija cigareta, tjelesna aktivnost), ukazala je na to da ambulantni pacijenti imaju u značajno većem postotku prisutne rizične čimbenike u odnosu na sudionike NP-a, čime smo potvrdili hipotezu istraživanja.

- ambulantni pacijenti u značajno većem postotku konzumiraju cigarete te konzumiraju veći broj cigareta na dan
- iako sudionici NP-a značajno češće konzumiraju alkohol, ambulantni pacijenti konzumiraju veću količinu alkohola dnevno (> 30 g/dan)
- ambulantni pacijenti značajno su češće neaktivni u odnosu na sudionike NP-a

U ovome istraživanju sudjelovalo je 180 osoba podijeljenih u dvije skupine, 90 sudionika koji su kolonoskopski pregled obavili u sklopu NP-a (imaju dijagnosticirane napredne adenome i karcinome), te 90 pacijenata koji su kolonoskopski pregled obavili ambulantnim putem zbog prisutnih simptoma bolesti. Ispitanici su upareni (1:1) prema godini u kojoj su izvršili kolonoskopski pregled, spolu i dobi. Medijan prosječne dobi svih ispitanika iznosio je 64,5 interkvartilnoga raspona (56 - 70) u ukupnome rasponu 50 – 74 godine. U ovome istraživanju ukupno je značajno više ispitanika muškoga spola ($P < 0,001$), rezultate sukladne našima ima i istraživanje provedeno u Španjolskoj (204).

Okolišni rizični čimbenici i zapadnjački način života povezuju se s pojavnosti KRK-a, pokazalo se da prepoznavanje okolišnih rizičnih čimbenika utječe na daljnji razvoj i progresiju bolesti, što bi u konačnici trebalo rezultirati smanjenim opterećenjem populacije (205). Visoka prevalencija konzumacije alkohola i visoka incidencija KRK-a širom svijeta te doprinos konzumacije alkohola karcinogenezi KRK-a sukladni su proporciji globalnoga opterećenja (206). Procjenjuje se da konzumacija alkohola povećava izglede za nastanka KRK-a za 60 % (207). Alkohol i njegovi metaboliti mogu potaknuti karcinogenezu brojnim mehanizmima (208-210). Spomenuti mehanizmi izazivaju genetske, epigenetske, biokemijske i imunološke defekte koji vode do kronične upale i karcinoma (209-212). Konzumacija čak i malih količina alkohola povezuje se s povećanim rizikom od nastanka KRK-a (119, 213, 214). Sinergija konzumacije alkohola i rizika od nastanka KRK -a ovisi o količini konzumiranoga alkohola (213, 215, 216). Na značajan rizik za nastanak KRK-a uslijed teškoga konzumiranja alkohola od 56,5 g/dan, ukazuje analiza literature od 1966. do 2013. (213), dok istraživanja izvještavaju o nekonzistentnim rezultatima kod male i umjerene količine konzumiranih alkoholnih pića (213, 215, 216). Rezultati nekih istraživanja govore u prilog vezi između konzumacije alkohola i

rizika od nastanka kolorektalnih adenoma (217-220). Međutim, u ovome istraživanju nismo pronašli značajnu povezanost između konzumacije alkohola i prevalencije adenoma i karcinoma. Rezultati ovoga istraživanja izvještavaju da manje od polovice svih naših ispitanika konzumira alkohol (45,6 %), sudionici NP-a u većem postotku konzumiraju alkohol (P = 0,04), ali konzumiraju manju količinu alkoholnih pića dnevno (P = 0,06) u usporedbi s ambulantnim pacijentima. Zhu i sur. ukazali su meta-analizom na povišen rizik nastanka adenoma kod male i umjerene količine konzumacije alkoholnih pića (60). U ovome istraživanju značajno veći broj muškaraca konzumira alkohol (P < 0,001). Rezultati ovoga istraživanja potvrđuju prijašnje rezultate koji govore u prilog značajnoj povezanosti muškoga spola i konzumacije alkohola u RH (221). S obzirom na to da rezultati ovoga istraživanja ukazuju na veću pojavnost kolorektalnih adenoma kod muškaraca (P = 0,03), i izvještavaju o konzumaciji alkohola koja je značajno više povezana s muškim spolom (P < 0,001), uz rezultate Hrvatske zdravstvene ankete (HZA) u kojoj je najveća prevalencija konzumacije alkohola (14,09 %) zabilježena kod muškaraca u istočnoj regiji RH (221), dolazimo do zaključka da bi u budućim istraživanjima trebalo istražiti povezanost muškog spola i dnevne količine konzumiranoga alkohola s nastankom adenoma, te slijedom spoznaja utvrditi trebaju li se u Program probira KRK-a ranije pozivati osobe muškoga spola koje konzumiraju 20 g alkohola dnevno, jer rezultati ukazuju na to da je konzumacija alkohola od 20 g/dan jedan od prediktivnih čimbenika nastanka naprednih adenoma u populaciji OBŽ-a (222), odnosno razmotriti potrebu za regionalnim smjernicama uvjetovanim spolom i količinom dnevno konzumiranoga alkohola. Istraživanje provedeno u Koreji sukladno je rezultatima ovoga istraživanja, rezultati Parka i sur. izvještavaju o prevalenciji kolorektalnih adenoma u muškoj populaciji, povezanoj s konzumacijom alkohola od 20 g/dan (223).

Duhanski dim sadrži mnoge karcinogene tvari koje se mogu vezati za adukte DNK-a, što posljedično može uzrokovati trajno oštećenje normalne sluznice debeloga crijeva (224-226). Pušenje se povezuje s rizikom od nastankom kolorektalnih adenoma (227, 228) i KRK-a (72, 229-232) u brojnim istraživanjima. Meta-analiza koja je obuhvatila 42 istraživanja (12 europskih, 8 azijskih, 1 australsko, 1 južnoameričko i 20 iz SAD-a) izvještava o rezultatima koji govore u prilog povezanosti pušenja i razvoja kolorektalnih adenoma, uspoređujući pušače s nepušačima (74). Rezultati istraživanja provedenoga u Koreji podupiru povezanost pušenja i nastanka naprednih kolorektalnih adenoma te doprinos cigareta kolorektalnoj karcinogenezi (75). Istraživanje Junga i sur. govori da se rizik od ukupnoga, naprednoga i nenaprednog KRK-

a linearno povećava s dozom, odnosno količinom konzumiranih cigareta godišnje (59). U ovome istraživanju značajno je manji broj pušača među sudionicima NP-a (P = 0,03), koji konzumiraju manju količinu cigareta dnevno (P = 0,02) u usporedbi s ambulantnim pacijentima. Nismo pronašli značajnu povezanost između pušenja i dijagnoza adenoma te karcinoma kod naših ispitanika. Od ukupnoga broja svih naših ispitanika 38 (21,1 %) je pušača. Botteri i sur. na temelju podataka iz 106 opservacijskih istraživanja koja su uključivala 39 779 pacijenata procijenili su da je kod pušača 18 % veća vjerojatnost razvoja KRK-a negoli kod osoba koje nikad nisu konzumirale duhanske proizvode (72). U RH je 2003. godine provedeno istraživanje koje je obuhvatilo opću odraslu populaciju, a propitivalo je konzumaciju cigareta i socioekonomski status ispitanika, a rezultati toga istraživanja ukazuju na značajne razlike u prevalenciji pušenja gledano po spolu, odnosno muškarci konzumiraju veće količine cigareta od ispitanica ženskoga spola u svim dobnim skupinama (233). Istraživanja ukazuju na postojanje višega rizika od razvoja kolorektalnih adenoma kod pušača (73), te povezuju muški spol s višom prevalencijom i rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma (104-106). S obzirom na postojeće spoznaje koje ukazuju na značajnu prevalenciju pušenja kod muškaraca u RH (233), te na spoznaju da su se u ovome istraživanju adenomi značajno češće javljali u muškoj populaciji, indikativna je potreba za širim epidemiološkim istraživanjima koja bi obuhvatila povezanost pušenja i muškoga spola s rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma, odnosno KRK-a sa svrhom smanjenja incidencije i prevalencije bolesti u populaciji, jer rezultati ukazuju na to da je nepušenje protektivan oblik ponašanja povezan s nastankom naprednih kolorektalnih adenoma u populaciji prosječnoga rizika OBŽ-a (222). Kako kod pušača postoji veći rizik za razvoj kolorektalnih adenoma, neka istraživanja sugeriraju da bi pušači trebali biti podvrgnuti ranijim pregledima probira negoli nepušači (74, 234).

Biološka povezanost tjelesne aktivnosti i rizika nastanka karcinoma nije u potpunosti razjašnjena (235). Meta-analiza Shen i sur. ukazala je na to da je način života koji u većoj mjeri uključuje sjedenje povezan s povećanim rizikom od incidencije kolorektalnoga karcinoma, karcinoma endometrija, dojke i pluća (201). Istraživanje Macfarlane i sur. podastrlo je dokaze da se više razine tjelesne aktivnosti povezuju se s nižom stopom oboljenja od KRK-a (79). Rezultati istraživanja McTiernan i sur. ukazuju na jaku povezanost između razina tjelesne aktivnosti i smanjenoga rizika od nastanka karcinoma mokraćnoga mjehura, dojke, kolona, jednjaka i bubrega (236). U libanonskom istraživanju osobe s većom razinom tjelesne aktivnosti imale su za 15 % nižu incidenciju KRK-a (237). Istraživanja pružaju dokaze da tjelesna

aktivnost može imati pozitivan utjecaj kako na ishod liječenja osoba oboljelih od karcinoma, tako i na simptom umora, te na kvalitetu života oboljelih i na njihovo preživljenje (238-240). U skladui s time, predloženi mehanizmi prethodno navedenog uključuju smanjenje tjelesne i viscelarne masnoće, smanjenje metaboličke disregulacije, kao i smanjenje kronične upale te oksidativnoga stresa uz poboljšanje imunološkoga odgovora (241). Rezultati ovoga istraživanja ukazuju da ne postoji značajna povezanost između razina tjelesne aktivnosti i dijagnoza adenoma, te karcinoma kod sudionika NP-a i ambulantnih pacijenata. U ovome istraživanju ambulantni pacijenti su u značajno većem postotku neaktivni u odnosu na sudionike NP-a (P = 0,049). Taj rezultat možemo objasniti prisutnošću simptoma - krv u stolici, proljev, bolovi u trbuhu, tvrda stolica, gubitak na tjelesnoj težini, jer oni mogu utjecati na opće stanje pacijenta, a samim time i na njegovu fizičku aktivnost. Rezultati ovoga istraživanja upućuju na potrebu za opsežnijim epidemiološkim istraživanjima u RH koja će obuhvatiti povezanost razina tjelesne aktivnosti s rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma i KRK-a. Kao oruđe za povećavanje razina tjelesne aktivnosti Colditz i sur. upućuju na nužnost razvoja socijalnih strategija i smjernica u svrhu prevencije KRK-a (81).

Bitno je istaknuti da su istraživanja o povezanosti rizičnih čimbenika s rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma i KRK-a nužna i neophodna u RH. Ovo istraživanje jedino je prema našim spoznajama u RH provedeno na području OBŽ-a, te je orijentirano na povezanost ponašajnih rizičnih čimbenika s rizikom nastanka kolorektalnih adenoma i KRK-a među asimptomatskomi i simptomatskom populacijom. Istraživanja Jaspersona i sur. (202), te Migliore i sur. (203). ukazuju da oko 25 % KRK-a ima genetsku predispoziciju, dok je 5% KRK-a uvjetovano nasljednim činiteljima, odnosno čak 70 % slučajeva javlja se sporadično i povezano je s ponašajnim rizičnim čimbenicima, na koje možemo djelovati promjenom načina života. Korisnost ovakvih istraživanja, odnosno njihovi rezultati trebali bi utjecati na javnozdravstvenu politiku države u kreiranju smjernica u programa probira KRK-a sa svrhom smanjenja incidencije i prevalencije bolesti u populaciji. U ovom istraživanju nismo uspjeli dokazati značajnu povezanost promatranih rizičnih čimbenika (pušenja, konzumacije alkohola i smanjene tjelesne aktivnosti) s dijagnozama kolorektalnih adenoma, odnosno KRK-a kod ispitanika, iako simptomatski ispitanici odnosno ambulantni pacijenti u značajno većem postotku imaju prisutne rizične čimbenike u odnosu na asimptomatsku populaciju, odnosno ispitanike NP-a. Ovakav rezultat možemo objasniti karakteristikama ispitanika, odnosno podjednakom zastupljenošću promatranih čimbenika rizika kod osoba s dijagnozama

kolorektalnih adenoma i KRK-a, kako na cjelokupnom uzorku, tako i pojedinačno gledano po skupinama ispitanika.

Valja imati na umu različit način prikupljanja podataka o rizičnim čimbenicima, simptomima, anamnestičkim i demografskim podacima između sudionika NP-a i ambulantnih pacijenata. Naime, sudionici NP-a poštom su zaprimili i u kućnim uvjetima popunili upitnik. Takav pristup prikupljanju podataka u literaturi se opisuje kao jeftiniji, brži, osigurava veću razinu privatnosti ispitanika, ali ima i brojne nedostatke: mogući manji postotak odaziva ispitanika, moguće je pogrešno shvaćanje pitanja, što će na kraju rezultirati netočnim ili neodgovorenim pitanjima (242). Moguće je izbjegavanje odgovora ili nepotpuni odgovori na „škakljiva pitanja“, primjerice o konzumaciji alkohola te drugim štetnim navikama ili oblicima ponašanja. Takav način prikupljanja podataka može imati i druge zapreke koje se odnose na individualne karakteristike pojedinca, npr. slabovidnost, pismenost koje predstavljaju znatne poteškoće, posebice ako osoba sama živi u kućanstvu. Kelly i sur. izvještavaju da se upitnici poslani putem pošte primaju „hladno“, bez prethodne interreakcije između istraživača i ispitanika. Stopa odgovora prilikom korištenja ove metode je niska, oko 20 %, a uvelike ovisi o sadržaju i duljini upitnika (243).

Ambulantni pacijenti su komunikacijom „licem u lice“ s liječnikom izvještavali o prisutnim simptomima, rizičnim čimbenicima, anamnestičkim i drugim podacima. Interpersonalna komunikacija primarno je oruđe kojime liječnik i pacijent razmjenjuju informacije (244). Takvim pristupom osigurava se bolje razumijevanje pitanja, a posljedično je količina traženih točnih informacija veća. Pacijenti imaju mogućnost pojašnjavanja svojih tvrdnji, nisu ograničeni na pitanja zatvorenoga tipa koja se koriste u anketnim upitnicima. Istraživanje Mirzaei i sur. ukazuje na to da pacijenti preferiraju komunikaciju „licem u lice“ u odnosu na komunikaciju posredovanu informatičkim instrumentima (245). U ovome istraživanju veća prevalencija rizičnih čimbenika kod ambulantnih pacijenata u odnosu na sudionike NP-a može biti uzrokovana i metodom prikupljanja podataka.

U istraživanju je napravljen osvrt na prisutnost simptoma kod sudionika NP-a i ambulantnih pacijenata (krv u stolici, proljev, bolovi u trbuhu, tvrda stolica, gubitak na tjelesnoj težini). Navedeni simptomi smatraju se u literaturi simptomima povezanim sa rizikom nastanka KRK-a, dok se simptom gubitka na tjelesnoj težini svrstava među opće simptome. Povezanost simptoma raka debelog crijeva, kliničkih prediktora s dijagnosticiranjem kolorektalnih

adenoma, odnosno karcinoma, predmet je brojnih istraživanja (246-248). Istraživanja ukazuju na konfliktne rezultate, primjerice istraživanje Adelstein i sur. upućuje da većina simptoma raka debelog crijeva ne ukazuje na postojanje KRK-a i adenoma, odonosno samo dva simptoma „rektalno krvarenje“ i „gubitak na tjelesnoj težini“ su povezani sa KRK-om (249), dok istraživanje Ahmeda i sur. kazuje da se simptomi raka debelog crijeva javljaju često, ali ne ukazuju na postojanje kolorektalnih neoplazija (246).

U ovome istraživanju svi ambulantnih pacijenti imali su jedan ili više simptoma (krv u stolici, bolovi u trbuhu, tvrda stolica, gubitak na tjelesnoj težini), koji su ujedno bili i indikacija za obavljanje kolonoskopskoga pregleda. Od promatranih simptoma: krv u stolici, proljev, bolovi u trbuhu, tvrda stolica, gubitak na tjelesnoj težini, najčešći simptom ovoga istraživanja je „krv u stolici“ (rektalno krvarenje) prisutan kod 23,3 % svih naših ispitanika, značajnije češće kod ambulantnih pacijenata ($P < 0,001$), o sličnoj prevalenciji simptoma „krvi u stolici“, kod 22 % ispitanika, izvještava istraživanje provedeno u Saudijskoj Arabiji (250).
Među sudionicima NP-a dvije trećine njih (s dijagnosticiranim naprednim adenomima i karcinomima) bili su bez simptoma ($P < 0,001$). Rezultate sukladne našima donosi norveško istraživanje gdje je u asimptomatskoj populaciji dijagnosticirana većina KRK-a i naprednih adenoma (251). Ti rezultati upućuju na važnost edukacije i motivacije populacije srednjega rizika bez simptoma na odaziv u Program probira ranoga otkrivanja raka debeloga crijeva, jer istraživanja ukazuju na znatnu prevalenciju kolorektalnih adenoma i KRK-a u populaciji koja nema prisutne simptome bolesti.

Međutim, jedna trećina sudionika NP-a imala je prisutne simptome. Naši rezultati govore u prilog prisutnosti simptomatske populacije u Programu probira, čiji je cilj obuhvatiti asimptomatsku populaciju srednjega rizika. Rezultate sukladne našima predstavilo je istraživanje provedeno u sklopu talijanskoga programa probira, gdje je 35 % sudionika prijavilo prisutnost crijevnih simptoma (252). U FOBT pozitivnim populacijama programa probira KRK-a prisutnost crijevnih simptoma iznosila je između 47 % i 78 % (246, 253, 254). Ovi rezultati ukazuju na to da dio populacije, kako u OBŽ-u tako i u drugim nacijama, unatoč prisutnosti simptoma koji se povezuju s rizikom od raka debeloga crijeva ne traži medicinsku pomoć, već tek u okviru programa probira izvještava o prisutnosti simptoma. Istraživanja pružaju oskudne informacije, odnosno u kojemu trenutku osobe sa simptomima raka debeloga crijeva potraže liječničku pozornost (255, 256). Razlog tomu može biti neznanje pojedinca o

simptomima povezanim s rizikom nastanka KRK-a. Istraživanje Alsayed i sur. izvještava da je 21,6 % sudionika istraživanja bilo svjesno simptoma povezanih s rizikom od nastanka kolorektalnog karcinoma, dok 78,4 % sudionika nije znalo koji se simptomi povezuju s rizikom od nastanka KRK-a (250).

U ovome istraživanju nismo uspjeli dokazati značajnu povezanost pojedinoga simptoma – krvi u stolici, proljeva, bolova u trbuhu, tvrde stolice, gubitka na tjelesnoj težini s dijagnozom kolorektalnih adenoma, odnosno s dijagnozom KRK-a, iako je najčešći simptom ovoga istraživanja „krv u stolici“ zabilježen kod 23,3 % svih ispitanika. Za razliku od ovoga istraživanja, Fijten i sur. (257), te Robertson i sur. (258) izvještavaju o simptomu „krv u stolici“ kao jednome od značajnih prediktora nastanka KRK-a. U ovome istraživanju simptom „krv u stolici“ javio se značajnije češće kod ambulantnih pacijenata ($P < 0,001$), koji uz dijagnoze kolorektalnih adenoma i KRK-a imaju postavljene i druge dijagnoze povezane sa simptomom „krv u stolici“, dijagnozu hemoroida, odnosno kolitisa i ulceroznog kolitisa koje se u literaturi isto tako povezuju s navedenim simptomom (259-261). Stoga ovaj rezultat možemo objasniti biasom simptoma „krv u stolici“ s više bolesti.

U ovome istraživanju niti za jedan simptom povezan s rizikom od nastanka KRK-a nije nađena značajna povezanost sa starosnom dobi. Ovaj rezultat je iznenađujući jer se incidencija KRK-a povećava sa starijom životnom dobi, ali ujedno je i alarm koji pozivan na opsežnija epidemiološka istraživanja u RH o povezanosti simptoma, kliničkih prediktora KRK-a i starosne dobi. Za razliku od ovoga istraživanja, Rasmussen i sur. izvještavaju o češćoj pojavi simptoma povezanih s rizikom nastanka KRK-a u mlađim dobnim skupinama, te ukazuju na to da se neki simptomi povezuju s više bolesti, odnosno kolorektalnim karcinomom, ali i s iritabilnim kolonom te upalnim bolestima crijeva (262).

Gledano prema spolu, u ovome istraživanju nije nađena značajna razlika između muških i ženskih ispitanika s obzirom na simptome koje su imali. Istraživanje Larsen i sur. ukazuje na učestalu pojavu simptoma KRK-a među muškarcima i ženama prosječnog rizika dobi od 50 do 74 godine (263). Istraživanja upućuju na učestalu pojavu simptoma raka debelog crijeva u općoj populaciji (255, 256, 264), a oni su razlog velikoga i rastućeg broja kolonoskopskih pregleda na godišnjoj razini (265), kako bi se isključila mogućnost postojanja KRK-a (265). U Europi je 10 % posjeta LOM-u uzrokovano prisutnošću simptoma povezanih s rizikom od nastanka

KRK-a, dok je kod svega 0,3 % tih pacijenta dijagnosticiran karcinom unutar šest mjeseci (266). U trenutno dostupnoj literaturi nejasno je koji simptom ili simptomi mogu ukazivati na bolje dijagnosticiranje KRK-a i kod kojih je simptoma nužno izvođenje kolonoskopskoga pregleda sa svrhom detetektiranja kolorektalnih adenoma, odnosno KRK-a, jer istraživanja ukazuju na slabu pozitivnu prediktivnu vrijednost simptoma povezanih s rizikom od nastanka KRK-a (267, 268).

Tubularni adenom najčešće je postavljena dijagnoza ovoga istraživanja. Ima ju gotovo polovica svih ispitanika (53,3 %). U prilog ovim rezultatima govori istraživanje Bafandeh i sur. čiji rezultati ukazuju na to da je većina adenomatoznih polipa (65 %) bila tubularnoga karaktera (247). Istraživanje Rickerta i sur. upućuje na prevalenciju adenoma tubularnoga tipa (269).
Od svih adenomatoznih polipa crijeva, tubularni adenomi čine 75 - 85 % (270). O sličnim rezultatima izvještavaju podaci prikupljeni u St. Mark's bolnici, te rezultati „National Polyp Study“ gdje je 75 - 87 % adenomatoznih polipa tubularnoga karaktera (33, 271).
Tubularni adenomi u ovome su istraživanju češći kod sudionika koji su kolonoskopski pregled obavili u okviru NP-a ($P < 0,001$) negoli kod pacijenata koji su kolonoskopski pregled obavili redovnim ambulantnim putem, što možemo objasniti kriterijima uključivanja, odnosno isključivanja ispitanika iz istraživanja. Rezultate slične tima predstavlja istraživanje provedeno u Njemačkoj, gdje su adenomi značajnije češće nađeni u populaciji Programa probira negoli u simptomatskoj populaciji (272). S obzirom na spol tubularni su se adenomi značajno češće javljali u muškoj populaciji ($P = 0,03$). Rezultati ovoga istraživanja konzistentni su s rezultatima drugih istraživanja koja govore u prilog postojanja veće prevalencije kolorektalnih adenoma u muškoj populaciji (104, 105). Povezanost muškoga spola i kolorektalnih adenoma nije jasna, neki istraživači imaju hipotezu da je razlog tomu utjecaj hormona na probavni sustav (105), dok drugi upućuju na to da su muškarci više izloženi ponašajnim rizičnim čimbenicima, odnosno skloniji konzumiranju hrane koja uključuje crveno meso i mesne prerađevine (273), češći su konzumenti alkohonih pića (274), te su izgledniji pušači (275). Muškarci također posjeduju veću sklonost ka nakupljanju visceralne masnoće u tijelu koja se povezuje s povišenim rizikom za nastanak KRK-a (276, 277).

Druga je najučestalija dijagnoza svih ispitanika ovoga istraživanja tubulovilozni adenom. U literaturi se tubulovilozni adenomi javljaju uslijed 10 - 15 % svih adenomatoznih polipa, s mogućnošću maligne transformacije od 20 - 25 % (270). U ovom istraživanju tubulovilozni

adenom značajno češće se javljao kod ispitanika u dobi od 60 do 69 godina (P = 0,02). Rezultat ovog istraživanja ukazuje na povezanost starije životne dobi s incidencijom kolorektalnih adenoma, skladno ovom rezultatu govore istraživanja Hassana i sur. (278) i Brennera i sur.(279). Istraživanja ukazuju na to da starija životna dob znači dužu izloženost okolišnim rizičnim čimbenicima povezanima s rizikom nastanka kolorektalnih adenoma i KRK-a (280, 281).

Treća najučestalija dijagnoza svih ispitanika ovoga istraživanja su hemoroidi. Prevalencija hemoroida u ovome je istraživanju iznosila 11,7 %. Rezultati ovoga istraživanja konzistentni su s istraživanjem provedenim u Etiopiji gdje je to bilo 13,1 % (282). Međutim, istraživanja provedena u Australiji (prevalencija 38,9 %) (283) te u Egiptu (prevalencija 18 %) (284) ukazuju na prevalenciju mnogo veću negoli je to slučaj u ovome istraživanju. U cjelokupnome promatranom uzorku naših ispitanika hemoroidi su se javili značajno češće u ženskoj populaciji (P = 0,01). Sukladno našim rezultatima o većoj prevalenciji hemoroida u ženskoj populaciji izvještava istraživanje provedeno u Koreji (285)**.** U ovome istraživanju nismo pronašli značajnu povezanost najčešćega simptoma ovoga istraživanja „krv u stolici“ s dijagnozom hemoroidalne bolesti, koja se značajnije češće javljala kod ambulantnih pacijenta, iako istraživanja upućuju na povezanost krvi u stolici i hemoroida (259, 260). U ovom istraživanju nismo pronašli povezanost simptoma „tvrde stolice“ s hemoroidalnom bolesti. Prolazak tvrde stolice te povećan intraabdominalni tlak mogu ometati vensku cirkulaciju, a za posljedicu mogu imati natezanje hemoroidalnoga pleksusa i arteriovenskih anastomoza anorektalnoga spoja, što vodi nastanku hemeroida (286). Istraživanja upućuju da naprezanje tijekom pražnjenja stolice doprinosi nastanku hemoroida (287, 288). Također, nastanku hemoroida doprinosi duži vremenski period sjedenja u toaletu tijekom obavljanja nužde (289), što je posljedično povezano s tvrdom stolicom. Ovaj rezultat možemo objasniti povezanošću simptoma sa više bolesti. Hemoroidi su benigna anorektalna bolest, odnosno anastomoza između gornje rektalne arterije te gornje, srednje i donje rektalne vene koja okružuje distalni rektum i analni kanal (282). Pregledu osoba koji imaju prisutne znakove i simptome hemoroidalne bolesti treba pažljivo pristupiti kako bi se isključili drugi mogući maskirajući entiteti.

Kako je istraživanje provedeno u sklopu NP-a ranog otkrivanja raka debelog crijeva u OBŽ-u, osvrt je napravljen na karakteristike adenoma te populacije. Bolje razumijevanje karakteristika kolorektalnih adenoma zbog dobro poznatoga adeno-karcinomskoga slijeda, te spoznaje o

njihovoj incidenciji i prevalenciji u određenoj populaciji korisne su pri izradi ili korigiranju smjernica u Programu probira, odnosno mogu utjecati na to kada započeti s programom probira, treba li pozivanje u program biti uvjetovano godinama i spolom s obzirom na sve veći broj podastrtih podataka koji izvještavaju o sve višoj prevalenciji naprednih kolorektalnih adenoma u muškoj populaciji prije pedesete godine života (189, 290, 291). Istodobno je bitno utvrditi povezanost rizičnih čimbenika (promjenjivih i nepromjenjivih) s rizikom od nastanka naprednih adenoma, takozvanih prekanceroznih lezija, sa svrhom izrade novih smjernica ili korigiranja postojećih, što će poslijedično utjecati na smanjenje incidencije, prevalencije i mortaliteta u populaciji. Karakteristike kolorektalnih adenoma utječu na određivanje vremenskog intervala kontrolne kolonoskopije nakon uklanjanja adenoma. Vremenski interval kontrolnih kolonoskopskih pregleda određen je brojem, veličinom i histološkom građom adenoma nađenih pri inicijalnom pregledu (292). Lokalizacija adenoma može ukazivati na odabir vrste testa u Programu probira, primjerice sigmoidoskopija je manje učinkovita u populacijama koje izvještavaju o većim stopama proksimalnih adenoma (293). Podaci o prevalenciji kolorektalnih adenoma u određenoj populaciji koriste se pri procjeni rizika od nastanka KRK-a te u procjeni učinkovitosti Programa probira (294).

U svjetskim populacijama prevalencija kolorektalnih adenoma je različita te ukazuje na geografske varijacije koje se povezuju s regionalnoim incidencijom KRK-a (295, 296). Obdukcijska istraživanja izvještavaju o prevalenciji kolorektalnih adenoma od 22 % do 61 % u različitim regijama svijeta (269, 297-301). Migracijska istraživanja upućuju na povećanu prevalenciju kolorektalnih adenoma kod osoba iz nisko rizičnih zemalja koje se se nastanile u zapadnim zemljama (302), što ukazuje na povezanost okolišnih rizičnih čimbenika i nastanka kolorektalnih adenoma. U ovom istraživanju prevalencija kolorektalnih adenoma kod sudionika NP-a iznosi 42,4 %. O rezultatima sličnima našim izvještavaju istraživanja u SAD-u gdje prevalencija iznosi od 20,2 % do 31 % (30, 104, 303), dok istraživanja provedena u Kini (13,3 %) i Saudiskoj Arabiji (8,1 %) izvještavaju o značajno nižoj prevalenciji kolorektalnih adenoma (294, 304). Velika prevalencija kolorektalnih adenoma (42,4 %) kod sudionika NP-a u OBŽ-u ukazuje na urgentnu potrebu validacije postojećih smjernica, te kreiranje novih u NP-u ranog otkrivanja raka debelog crijeva s ciljem sprečavanja nastanka KRK-a u toj populaciji. Razlog velikome broju kolorektalnih adenoma u OBŽ-u može biti pripisan načinu života, odnosno specifičnim prehrambenim navikama ove populacije poznatoj po konzumaciji mesa i mesnih prerađevina, te prekomjernome unosu masti i rafiniranih ugljikohidrata. Rezultati

istraživanja ukazuju na najveću prevalenciju loših prehrambenih navika u istočnoj i središnjoj Hrvatskoj 23,8 % i 23,0 % (305), rezultati istraživanja ukazuju na najveću prevalenciju konzumacije alkohola 14,09 % (221), te na najveću prevalenciju pušenja 33,10 % (306) među muškom populacijom istočne regije.

Većina nacionalnih smjernica preporuča početak Programa probira u dobi od pedeset godina života za muškarce i žene prosječnoga rizika, jer se rizik od nastanka KRK-a povećava u šestom desetljeću života (114, 180). Istraživanje Brennera i sur. upućuje da pretpostavka o povećanju rizika nastanka KRK-a nakon šezdesete godine života ne vrijedi jednako za oba spola, uočene su razlike vezane za spol u epidemiologiji KRK-a koje su sve veće u posljednjih nekoliko desetljeća (291). Istraživanja ukazuju na značajne rezultate koji govore u prilog veće incidencije i mortaliteta KRK-a kod muškaraca nego kod žena, te ukazuju na dobnu razliku u pojavnosti od otprilike četiri do osam godina kada su razine rizika usporedive (114, 291). U ovome je istraživanju među muškim sudionicima NP-a značajno veći broj kolorektalnih adenoma nađen u dobnoj skupini od 50 do 59 godina - 73 (53,7 %), dok je u ženskoj populaciji NP-om više adenoma nađeno u dobnoj skupini od 60 do 69 godina - 51 (50, 5 %). Rezultati ovoga istraživanja ukazuju na desetogodišnju dobnu razliku, odnosno značajno veću incidenciju kolorektalnih adenoma kod muških sudionika od od 50 do 59 godine života, za razliku od osoba ženskog spola gdje je incidencija značajno viša od od 60 do 69 godine života kod osoba prosječnoga rizika obuhvaćenih NP-om u OBŽ-u. Stoga ovi rezultati ukazuju na promišljanje o smjernicama određenima prema dobi i spolu u Programu probira, odnosno možda bi pozivanje muškaraca prije 50-e godine života rezultiralo manjom prevalencijom adenoma, a poslijedično tome i KRK-a. Istodobno se nameće pitanje treba li preporučena dob za pozivanje u Program probira u žena biti kasnija od trenutno prepoučene dobi od 50 godina.

Lokalizacija kolorektalnoga adenoma u crijevu bitan je podatak radi odabira odgovarajućega testa u Programu probira ranoga otkrivanja raka debelog crijeva. Istraživanje Atkina i sur. izvještava o korisnosti i praktičnosti sigmoidoskopije kao testa izbora, s obzirom na lokalizaciju adenoma kod ispitanika u dobi od 55 – 64 godine (307). Istraživanje Ferlitsch i sur. kolonoskopiju kao metodu testiranja potvrđuje kao opravdanu s obzirom na lokalizaciju adenoma (308). U ovome istraživanju, s obzirom na lokalizaciju adenoma u crijevu te broj adenoma otkrivenih pri pregledu, rezultati opravdavaju kolonoskopiju kao metodu testiranja,

jer se adenomi najčešće nalaze na multiplim lokalizacijama crijeva kod sudionika s dva ili više adenoma.

Istraživanja su identificirala obilježja adenoma koja utječu na razvoj karcinoma iz kolorektalnoga adenoma (veći adenomi, histološka vilozna komponenta, displazija visokoga stupnja) (31, 36, 271). Napredni adenomi, prekancerozne lezije defininirani su kao adenomi koji posjeduju neku od sljedećih komponenti; veličina (≥ 10 mm), histološki stupanj visoke displazije i vilozne komponente (> 20 %) (27, 28). Veličina adenoma prepoznata je kao prognostički marker pojavnosti karcinoma unutar adenoma (29, 30, 309, 310). O´Brien i sur. ukazali su na povezanost veličine adenoma i visokoga stupnja displazije u istraživanju „National Polyp Study" (271). Muto i sur. izvještavaju o povezanosti veličine, stupnja displazije i histološke građe s rizikom od maligniteta unutar adenomatoznoga polipa (33). U ovome su istraživanju napredni adenomi potvrđeni kod 59,9 % sudionika NP-a, najčešće zbog svoje veličine ≥ 1 cm (50,2 %), stupanj visoke displazije nađen je u 20,7 % adenoma, vilozna komponenta > 20 % prisutna je u 18,6 % adenoma, dok su napredni adenomi s jednom, dvije ili sve tri komponenete nađeni kod 142 (59,9 %) sudionika NP-a. Rezultati govore da od ukupnoga broja nađenih adenoma (237), više od polovine, odnosno 142 (59,9 %), ima karakteristike naprednih adenoma. Taj rezultat ukazuje na opterećenost asimptomatske populacije OBŽ-a naprednim adenomima. Podaci o karakteristikama naprednih adenoma sudionika NP-a korisni su u planiranju vremenskih intervala pozivanja u program probira te kontrolnih kolonoskopskih pregleda jer istraživanje Toll i sur. upućuje na to da pacijenti s kolorektalnim adenomima veličine > 1 cm i displazijom visokoga stupnja imaju viši rizik od nastanka novih adenoma visokoga stupnja displazije i karcinoma (311).

U ovome su istraživanju četiri nezavisna prediktora imala statistički značajan doprinos modelu predviđanja naprednih adenoma (veličina adenoma, displazija visokog stupnja, konzumacija alkohola i nepušenje). Odnosno, prediktori povezani s razvojem naprednih adenoma kod sudionika NP-a u OBŽ-u su veličina adenoma, visok stupanj displazije, konzumacija alkohola 20 g/dnevno, dok je nepušenje predstavljalo zaštitno zdravstveno ponašanje. Rezultati ovoga istraživanja otkrili su prediktore povezane s nastankom naprednih adenoma kod sudionika NP-a u OBŽ-u, a iz naših rezultata vidljivo je opterećenje populacije prosječnoga rizika u OBŽ-u naprednim adenomima, te iz toga proizlazi potreba za promišljanjem o smjernicama u Programu probira koje bi uključivale ponašajne navike sudionika (konzumacija alkohola 20

g/dan, pušenje). Istraživanja sugeriraju da bi pušači trebali biti podvrgnuti ranijim pregledima probira negoli nepušači (74, 234), zbog rizika od nastanka adenoma i naprednih adenoma (74, 75). Rezultati meta-analiza ukazuju na povišen rizik nastanka adenoma kod male i umjerene količine konzumacije alkoholnih pića (60).

Rezultati ovoga istraživanja nisu primjenjivi na cjelokupnu populaciju RH jer istraživanje ima određena ograničenja. Provedeno je u OBŽ-u te su uključena tri ponašajna čimbenika rizika (alkohol, pušenje, tjelesna aktivnost) koji se povezuju s rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma te KRK-a, dok nisu obuhvaćeni ostali rizični čimbenici, kao što su pozitivna obiteljska anamneza, način prehrane (meso i mesne prerađevine) i pretilost. Stoga su potrebna su daljnja klinička istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi kolorektalne karcinogeneze povezani s načinom života, ponašanjem, odnosno s utjecajem okolišnih i genetskih čimbenika uzimajući u obzir spol i dob sudionika, kao i karakteristike adenoma (veličina, stupanj visoke displazije, vilozna komponenta > 20), te lokalizaciju adenoma s ciljem kreiranja novih, učinkovitijih smjernica u Programu probira raka debelog crijeva. Postojeće spoznaje ukazuju na to da su napredni adenomi najbolji pokazatelji rizika nastanka KRK-a u određenoj populaciji. Treba imati na umu da je većinu KRK-a moguće spriječiti, zbog dobro poznatoga i prihvaćenog adenomsko-karcinomskog slijeda.

7. ZAKLJUČAK

Provedeno istraživanje donosi sljedeće zaključke:

- ambulantni pacijenti u značajno većem postotku imaju prisutne čimbenike rizičnoga ponašanja u odnosu na sudionike NP-a (alkohol, pušenje, tjelesna neaktivnost), čime je potvrđena hipoteza istraživanja - Sudionici NP-a ranog otkrivanja raka debeloga crijeva u OBŽ-u kod kojih su dijagnosticirani napredni adenomi i karcinomi imaju manje rizičnih čimbenika za nastanak bolesti od pacijenata koji su obavili kolonoskopski pregled ambulantnim putem (van programa) zbog prisutnosti simptoma bolesti
- značajno veći broj muškaraca konzumira alkohol u usporedbi s ispitanicima ženskoga spola
- mlađi ispitanici u značajno većem postotku konzumiraju alkohol u usporedbi sa starijim ispitanicima
- za čimbenike rizika pušenja i tjelesne aktivnosti nije otkrivena značajna povezanost s dobi i spolom
- nije otkrivena značajna povezanost dijagnoza kolorektalnih adenoma i karcinoma s rizičnim čimbenicima, podjednaka je zastupljenost rizičnih čimbenika u obje dijagnoze kako na cijelom uzorku, tako i u skupinama slučajeva koju čine sudionici NP-a i kontrolnoj skupini koju čine ambulantni pacijenti
- najčešći simptom bolesti svih ispitanika istraživanja je „krv u stolici“
- ambulantni pacijenti su svi imali jedan ili više prisutnih simptoma (krv u stolici, proljev, bolovi u trbuhu, tvrda stolica, gubitak na tjelesnoj težini)
- dvije trećine sudionika NP-a nije imalo prisutne simptome (krv u stolici, proljev, bolovi u trbuhu, tvrda stolica, gubitak na tjelesnoj težini), međutim manji broj sudionika NP-a, jedna trećina, izvještavala je o prisutnosti simptoma, stoga možemo zaključiti da programi probira ne obuhvaćaju izričito asimptomatsku populaciju
- tubularni adenom najčešće je postavljena dijagnoza istraživanja
- gledano po skupinama ispitanika, najčešća dijagnoza postavljena sudionicima NP-a je tubularni adenom, a ambulantnim pacijentima hemoroidi
- muški ispitanici značajno češće imaju dijagnozu tubularnoga adenoma
- ženski ispitanici značajno češće imaju dijagnozu hemoroida
- dijagnozu tubuloviloznoga adenoma značajno češće imaju ispitanici dobi od 60 do 69 godina

- karakteristike kolorektalnih adenoma sudionika NP-a prema dobi i spolu ukazuju na to da je najveći broj adenoma nađen u muškaraca dobi od 50 – 59, njih 73 (53,7%), dok je kod žena veći broj adenoma pronađen u dobnoj skupini 60 - 69 (50,5 %)
- u NP-u su napredni adenomi potvrđeni kod 59,9 % sudionika, uglavnom zbog svoje veličine (50,2 %)
- prediktori povezani s razvojem naprednih adenoma kod sudionika NP-a u OBŽ-u su veličina adenoma, visok stupanj displazije, konzumacija alkohola 20 g/dnevno, dok je nepušenje predstavljalo zaštitno zdravstveno ponašanje
- u daljnjim istraživanjima potrebno je obuhvatiti ostale županije RH, kao i druge već identificirane ponašajne čimbenike rizika koji se povezuju s rizikom od nastanka kolorektalnih adenoma i karcinoma sa svrhom smanjenja incidencije i mortaliteta

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Usporediti udio patoloških nalaza (naprednih adenoma i karcinoma) ispitanika NP-a s nalazima pacijenata koji su kolonoskopski pregled obavili ambulantnim putem, s posebnim osvrtom na udio rizičnih čimbenika za nastanak bolesti u obje skupine.

Nacrt studije: Istraživanje slučajeva i kontrola

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno u Osječko-baranjskoj županiji (OBŽ), od prosinca 2013. do srpnja 2017. godine. Skupinu slučajeva činili su sudionici Nacionalnoga programa otkrivanja raka debeloga crijeva (NP), dobi od 50 - 74 godine s patohistološkim nalazima naprednih adenoma i karcinoma. Kontrolnu skupinu činili su ambulantni pacijenti koji su kolonoskopski pregled obavili redovnim putem, zbog prisutnih simptoma. Prema zadanim kriterijima uparivanja pronašli smo 90 osoba istih karakteristika koje su se mogle uspoređivati s osobama iz našega uzorka (spol, dob te vremenski period obavljanja kolonoskopskoga pregleda). Podaci su prikupljani iz anketnoga upitnika sudionika NP-a, a podaci ambulantnih pacijenta prikupljeni su iz kartona LOM-a. Analizirani su kolonoskopski i patohistološki nalazi ispitanika obje skupine.

Rezultati: Rezultati analize rizičnih čimbenika pokazali su da je među sudionicima NP-a značajno manji udio pušača ($P = 0,03$) te je značajno manja količina konzumiranih cigareta dnevno ($P = 0,02$). Sudionici NP-a u statistički značajno većem postotku konzumiraju alkohol ($P = 0,04$), ali manju dnevnu količinu ($P = 0,06$) u usporedbi s ambulantnim pacijentima. Muškarci u značajno većem postotku konzumiraju alkohol ($P < 0,001$). Ambulantni pacijenti u značajno su većem postotku neaktivni ($P = 0,04$). Podjednak je postotak ispitanika koji imaju dijagnosticiran adenom, odnosno karcinom, i konzumiraju alkohol ($P = 0,92$), cigarete ($P = 0,16$), razlike nema niti po pitanju tjelesne aktivnosti ($P = 0,76$). Najčešća dijagnoza istraživanja je tubularni adenom, prisutna kod 53,3 % ispitanika. Prema skupinama, kod sudionika NP-a značajno je češća dijagnoza tubularni adenom ($P < 0,001$), a hemoroidi su se značajno češće javili kod ambulantnih pacijenata ($P < 0,001$). Najčešći simptom istraživanja je „krv u stolici“, prisutan kod 23,3 % ispitanika.

Zaključak: Ambulantni pacijenti u značajno većem postotku imaju prisutne rizične čimbenike, u odnosu na sudionike NP-a. Nije otkrivena značajna povezanost dijagnoza kolorektalnih adenoma i karcinoma s promatranim ponašajnim čimbenicima rizika.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom; adenomatozni polipi; nacionalni zdravstveni program; pušenje; konzumacija alkohola; fizička aktivnost.

9. SUMMARY

Title: Characteristics of the patients in the National Programme for Early Detection of Colorectal Cancer in Osijek – Baranja County, Croatia

Aim: The aim of this study was to compare the proportion of pathological findings (advanced adenomas and cancers) of the participants in the National Programme (NP) with the findings obtained in patients who underwent colonoscopy in outpatient clinic, taking specifically into account the proportion of risk factors for desase development present in both groups of patients.

Study design: Case study and control group

Subjects and methods: The study was carried out in Osijek – Baranja County (OBC), from December 2013 to July 2017. The examined subjects included the participants of the National Programme for Early Detection of Colorectal Cancer (NP) in the 50-74 age range who had pathohistological findings of advanced adenomas and cancers and the control group. The control group consisted of patients referred to outpatient clinic for colonoscopy due to presence of symptoms. According to pre-set criteria (gender, age and when the colonoscopy was performed), there were 90 subjects in the control group having the same characteristics, who were compared with the subjects from the NP sample group. The data for the NP particiants were taken from the NP questionnaire, while the data for the outpatients were taken from patients' medical records. Colonoscopy and pathohistological results were analysed for both groups of subjects.

Results: Risk factors analysis showed that the proportion of smokers was significantly lower among the NP participants (P=0.03) than in the outpatients. Also, the number of cigarettes consumed daily was significantly lower (P=0.02) in this group. However, significantly higher percentage of the NP participants consumed alcohol (P=0.04), although in smaller daily amounts (P=0.06) in comparison to outpatients. Significantly higher percentage of men consumed alcohol (P<0.001), while significantly higher percentage of outpatients was inactive (P=0.04). Approximately the same percentage of subjects with diagnosed adenomas or cancers consumed alcohol (P=0.92) and cigarettes (P=0.16). The results were similar regarding physical activity in both groups (P=0.76). The most common diagnosis in the research was tubular adenoma, in 53.3 % of subjects. However, tubular adenoma was significantly more commonly diagnosed in the NP participants (P=0.001), while hemorrhoids were more common in outpatients (P<0.001). Blood in stool was the most common symptom in the research, evident in 23.3 % of subjects.

Conclusion: Risk factors were present in outpatients in significantly higher percentage than in NP participants. There was no significant correlation between colorectal adenoma and cancer diagnoses and analysed behavioral risk factors.

Key words: colorectal cancer; adenomatous polyps; national health programme; smoking; alcohol consumption; physical activity

10. LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, i sur. Global cancer observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Dostupno na adresi: https://gco.iarc.fr/today. Datum pristupa: 3.04.2019.
3. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, i sur. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20–49 Years. J Natl Cancer Inst Monogr. 2019;111(12):1279-97.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Rebelo M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2014.
5. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017;66(4):683-91.
6. Narodne novine. Nacionalni strateški okvir protiv raka do 2030. Dostupno na adresi: https://narodne-novine.nn.hr/eli/sluzbeni/2020/141/2728. Datum pristupa: 25.04.2019.
7. Hrvatski Nacionalni registar raka. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf. Datum pristupa: 22.08.2019.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Umrli 2019. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Bilten__Umrli-_2019-1-2.pdf. Datum pristupa: 23.08.2019.
9. Brkić T, Grgić M. Kolorektalni karcinom. Medicus. 2006;15(1):89-97.
10. Stewart SL, Wike JM, Kato I, Lewis DR, Michaud F. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998-2001. Cancer. 2006;107(5):1128-41.
11. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, i sur. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. Am J Hum Genet. 2005;77(1):112-9.

12. Whiffin N, Hosking FJ, Farrington SM, Palles C, Dobbins SE, Zgaga L, i sur. Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. Hum Mol Genet. 2014;23(17):4729-37.
13. Archambault AN, Su YR, Jeon J, Thomas M, Lin Y, Conti DV, i sur. Cumulative Burden of Colorectal Cancer-Associated Genetic Variants Is More Strongly Associated With Early-Onset vs Late-Onset Cancer. Gastroenterology. 2020;158(5):1274-86.e12.
14. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014;2(1):1-15.
15. Bacon HE, Giambalvo GP, Sauer I, Fleming JP, Villalba G. Intestinal polyposis. J Int Coll Surg. 1957;28(3 Pt 1):346-56.
16. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, i sur. Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults. JAMA. 2008;299(9):1027-35.
17. Soetikno R, Friedland S, Kaltenbach T, Chayama K, Tanaka S. Nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms. Gastroenterology. 2006;130(2):566-76; quiz 88-9.
18. Rubio C, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of Colorectal Polyps: Guidelines for the Endoscopist. Endoscopy. 2002;34:226-36.
19. Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope FA. Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(7):760-7; e54-e5.
20. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, Eckert GJ, Rex DK. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(1):42-6.
21. Szylberg Ł, Janiczek M, Popiel A, Marszałek A. Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer: a systematic review. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:573814.
22. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol. 1990;14(6):524-37.
23. Yang S, Farraye FA, Mack C, Posnik O, O'Brien MJ. BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. Am J Surg Pathol. 2004;28(11):1452-9.
24. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system, 4. izd. France: Lyon IARC; 2010.

25. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, i sur. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 2000;47(2):251-5.
26. Rubio CA, Nesi G, Messerini L, Zampi GC, Mandai K, Itabashi M, i sur. The Vienna classification applied to colorectal adenomas. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(11):1697-703.
27. Winawer SJ, Zauber AG. The Advanced Adenoma as the Primary Target of Screening. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002;12(1):1-9.
28. Morson BC. Evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer. 1974;34(Suppl 3):845-9.
29. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, Morris CD, Logan JR, Eisen GM, i sur. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. Gastroenterology. 2014;147(2):351-8; quiz e14–5.
30. Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. Gastroenterology. 2008;135(4):1100-5.
31. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. Ann Surg. 1979;190(6):679-83.
32. Lockhart-Mummery J. The precancerous changes in the rectum and colon. Surg Gynecol Obstet. 1928;46:591-6.
33. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer. 1975;36(6):2251-70.
34. Morson B. President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel. Proc R Soc Med. 1974;67(6 Pt 1):451-7.
35. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology. 1987;93(5):1009-13.
36. Loeve F, Boer R, Zauber AG, Van Ballegooijen M, Van Oortmarssen GJ, Winawer SJ, i sur. National Polyp Study data: evidence for regression of adenomas. Int J Cancer. 2004;111(4):633-9.
37. Cross W, Kovac M, Mustonen V, Temko D, Davis H, Baker AM, i sur. The evolutionary landscape of colorectal tumorigenesis. Nat Ecol Evol. 2018;2(10):1661-72.
38. Siskova A, Cervena K, Kral J, Hucl T, Vodicka P, Vymetalkova V. Colorectal Adenomas-Genetics and Searching for New Molecular Screening Biomarkers. Int J Mol Sci. 2020;21(9).

39. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. Virchows Arch. 2016;469(2):125-34.
40. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759-67.
41. Jass JR, Smith M. Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer--a morphological, mucin and lectin histochemical study. Pathology. 1992;24(4):233-42.
42. Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimarães DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2634-40.
43. Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance. United Nations. Dostupno na adresi: https://digitallibrary.un.org/record/842813?ln=en. Datum pristupa: 29.10.2019.
44. Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014–2015. European Health Interview Survey (EHIS). Osnovni pokazatelji. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/12/EHIS_kor.pdf. Datum pristupa: 2.11.2019.
45. OECD, Systems EOoH, Policies. Croatia: Country Health Profile 2019. Dostupno na adresi: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/state/docs/2019_chp_hr_english.pdf. Datum pristupa: 14.4.2020.
46. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31(4):925-43.
47. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. Dostupno na stranici: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763_eng.pdf?sequence=1. Datum pristupa: 15.4.2020.
48. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018;392(10152):1015-35.
49. Lopez AD, Begg S, Bos E. Demographic and epidemiological characteristics of major regions, 1990–2001. Global burden of disease and risk factors. 2006. Dostupno na adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11807/. Datum pristupa: 18.03.2019.

50. Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. Addiction. 2003;98(9):1209-28.
51. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, i sur. Alcohol as a risk factor for global burden of disease. Eur Addict Res. 2003;9(4):157-64.
52. Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. BMJ. 2001;322(7292):977-80.
53. World Health A. Strategies to reduce the harmful use of alcohol: report by the Secretariat. Geneva: World Health Organization; 2008. Dostupno na adresi: https://www.who.int/substance_abuse/alcstratenglishfinal.pdf. Datum pristupa: 4.03.2020.
54. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, i sur. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386(10010):2287-323.
55. Shield KD, Kehoe T, Gmel G, Rehm XM, Rehm J. Societal burden of alcohol. U: Anderson P, Moller L, Galea G, urednici. Alcohol in the European Union. Consumption, harm and policy approaches (2012). Cophenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012. str. 10 - 28.
56. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to humans: Alcohol Drinking. Vol 44. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1988.
57. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to humans: Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Vol 96. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
58. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington: American Institute for Cancer Research; 2007.
59. Jung YS, Jung H, Yun KE, Ryu S, Chang Y, Park DI, i sur. Associations between amount of smoking and alcohol intake and risk of colorectal neoplasm. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(4):788-94.

60. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(4):325-37.
61. Ben Q, Wang L, Liu J, Qian A, Wang Q, Yuan Y. Alcohol drinking and the risk of colorectal adenoma: a dose-response meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2015;24(4):286-95.
62. Yang YJ, Bang CS, Choi JH, Lee JJ, Shin SP, Suk KT, i sur. Alcohol consumption is associated with the risk of developing colorectal neoplasia: Propensity score matching analysis. Sci Rep. 2019;9(1):8253.
63. Reitsma MB, Flor LS, Mullany EC, Gupta V, Hay SI, Gakidou E. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and initiation among young people in 204 countries and territories, 1990–2019. Lancet Public Health. 2021;6(7):e472-e81.
64. Organization WH. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019: Offer help to quit tobacco use: World Health Organization; 2019. Dostupno na stranici: https://apps.who.int/iris/handle/10665/325968. Datun pristupa: 12.10.2020.
65. Maubach N, Hoek JA, Edwards R, Gifford H, Erick S, Newcombe R. 'The times are changing': New Zealand smokers' perceptions of the tobacco endgame. Tob Control. 2013;22(6):395.
66. Levy DT, Blackman K, Currie LM, Levy J, Clancy L. SimSmokeFinn: how far can tobacco control policies move Finland toward tobacco-free 2040 goals? Scand J Public Health. 2012;40(6):544-52.
67. European Commission. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. Special Eurobarometer 458. Brussels: European Union; 2017.
68. Lee BH, Kim MJ, Park HC. Exposure to Cigarette Smoke Contributes to the Risk of Developing a Colorectal Adenoma, Doesn't It? Are Repeated Exposures to Such Smoke Dangerous? Ann Coloproctol. 2016;32(2):43-4.
69. World Health Organization. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Suppl 7. Lyon; International agency for research on cancer; 1987.
70. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt E):1-538.

71. Waldmann E, Heinze G, Ferlitsch A, Gess II, Sallinger D, Jeschek P, et al. Risk factors cannot explain the higher prevalence rates of precancerous colorectal lesions in men. Br J Cancer. 2016;115(11):1421-9.
72. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. JAMA. 2008;300(23):2765-78.
73. Hoffmeister M, Schmitz S, Karmrodt E, Stegmaier C, Haug U, Arndt V, i sur. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(10):870-6.
74. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis. Gastroenterology. 2008;134(2):388-95.e3.
75. Shin A, Hong CW, Sohn DK, Chang Kim B, Han KS, Chang HJ, i sur. Associations of cigarette smoking and alcohol consumption with advanced or multiple colorectal adenoma risks: a colonoscopy-based case-control study in Korea. Am J Epidemiol. 2011;174(5):552-62.
76. Neilson HK, Farris MS, Stone CR, Vaska MM, Brenner DR, Friedenreich CM. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. Menopause. 2017;24(3):322-44.
77. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. Br J Cancer. 2009;100(4):611-6.
78. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2012;104(20):1548-61.
79. Macfarlane GJ, Lowenfels AB. Physical activity and colon cancer. Eur J Cancer Prev. 1994;3(5):393-8.
80. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019;14(2):89-103.
81. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. Cancer Causes Control.1997;8(4):649-67.
82. Garabrant DH, Peters JM, Mack TM, Bernstein L. Job activity and colon cancer risk. Am J Epidemiol. 1984;119(6):1005-14.
83. Vena JE, Graham S, Zielezny M, Swanson MK, Barnes RE, Nolan J. Lifetime occupational exercise and colon cancer. Am J Epidemiol. 1985;122(3):357-65.

84. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, Shu Z, Gallagher RP, Deng-ao J, i sur. Diet, Physical Activity, and Colorectal Cancer Among Chinese in North America and China. J Natl Cancer Inst**.** 1990;82(11):915-26.
85. Markowitz S, Morabia A, Garibaldi K, Wynder E. Effect of occupational and recreational activity on the risk of colorectal cancer among males: a case-control study. Int J Epidemiol. 1992;21(6):1057-62.
86. Kune GA, Kune S, Watson LF. Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk. Nutr Cancer. 1990;13(1-2):9-17.
87. Slattery ML, Abd-Elghany N, Kerber R, Schumacher MC. Physical activity and colon cancer: a comparison of various indicators of physical activity to evaluate the association. Epidemiology. 1990;1(6):481-5.
88. Morris JS, Bradbury KE, Cross AJ, Gunter MJ, Murphy N. Physical activity, sedentary behaviour and colorectal cancer risk in the UK Biobank. Br J Cancer. 2018;118(6):920-9.
89. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault M-C, Pischon T, Mazuir M, I sur. Physical Activity and Risk of Colon and Rectal Cancers: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(12):2398.
90. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, i sur. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. JAMA Intern Med. 2016;176(6):816-25.
91. Korde LA, Gadalla SM. Cancer risk assessment for the primary care physician. Prim Care. 2009;36(3):471-88.
92. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2007;86(3):556-65.
93. Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L, MacInnis RJ, Hodge AM, Giles GG, i sur. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. BMC Cancer. 2016;16(1):157.
94. Gu M-J, Huang Q-C, Bao C-Z, Li Y-J, Li X-Q, Ye D, i sur. Attributable causes of colorectal cancer in China. BMC cancer. 2018;18(1):38.
95. Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, i sur. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. Ann Oncol. 2012;23(2):479-90.

96. Naing C, Lai PK, Mak JW. Immediately modifiable risk factors attributable to colorectal cancer in Malaysia. BMC Public Health. 2017;17:637.
97. Mafiana RN, Al Lawati AS, Waly MI, Al Farsi Y, Al Kindi M, Al Moundhri M. Association between Dietary and Lifestyle Indices and Colorectal Cancer in Oman: A Case-Control Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(11):3117-22.
98. Yee YK, Tan VP, Chan P, Hung IF, Pang R, Wong BC. Epidemiology of colorectal cancer in Asia. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(12):1810-6.
99. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P, i sur. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(47):83306-14.
100. Kim E, Coelho D, Blachier F. Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. Nutr Res. 2013;33(12):983-94.
101. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, i sur. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. Cancer Res. 2010;70(6):2406-14.
102. Balder HF, Vogel J, Jansen MC, Weijenberg MP, van den Brandt PA, Westenbrink S, i sur. Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(4):717-25.
103. Bastide N, Morois S, Cadeau C, Kangas S, Serafini M, Gusto G, i sur. Heme Iron Intake, Dietary Antioxidant Capacity, and Risk of Colorectal Adenomas in a Large Cohort Study of French Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(4):640-7.
104. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, de Boer J, Levin TR, i sur. Variation of adenoma prevalence by age, sex, race, and colon location in a large population: implications for screening and quality programs. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(2):172-80.
105. Hemmasi G, Sohrabi M, Zamani F, Ajdarkosh H, Rakhshani N, Khoonsari M, i sur. Prevalence of colorectal adenoma in an average-risk population aged 40-50 versus 50-60 years. Eur J Cancer Prev. 2015;24(5):386-90.
106. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
107. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. Int J Cancer. 2011;128(7):1668-75.

108. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. Dan Med J. 2012;59(6):A4444.
109. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. J Clin Oncol. 2010;28(26):4086-93.
110. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. Gastroenterology. 2007;132(1):96-102.
111. Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, Jomaa DM, Hardiman KM, Hendren S. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. Cancer. 2016;122(6):929-34.
112. Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, Raskov H. The association between location, age and advanced colorectal adenoma characteristics: a propensity-matched analysis. Scand J Gastroenterol. 2017;52(1):1-4.
113. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hylind LM, Phillips BT, Iacobuzio-Donahue C, Romans K, i sur. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(9):1011-5.
114. Rundle AG, Lebwohl B, Vogel R, Levine S, Neugut AI. Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years. Gastroenterology. 2008;134(5):1311-5.
115. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and Genetic Testing in Hereditary Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2015;149(5):1191-203.e2.
116. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, i sur. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. Gastroenterology. 2014;147(2):502-26.
117. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, i sur. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. CA: CA Cancer J Clin. 2018;68(4):250-81.
118. Byeon JS, Yang SK, Kim TI, Kim WH, Lau JY, Leung WK, i sur. Colorectal neoplasm in asymptomatic Asians: a prospective multinational multicenter colonoscopy survey. Gastrointest Endosc. 2007;65(7):1015-22.
119. Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009;22(4):191-7.

120. Kotake K, Koyama Y, Nasu J, Fukutomi T, Yamaguchi N. Relation of family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study. Jpn J Clin Oncol. 1995;25(5):195-202.
121. Liu Y, bin Ding W, Yan C, Bao H, Li K, Wang C. Risk factors of colorectal cancer and its clinical epidemiological study. Biomed Res. 2017;28(22).
122. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, i sur. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. JAMA. 2011;305(22):2304-10.
123. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(6):352-61.
124. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
125. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. Surg Clin North Am. 2008;88(4):779-vii.
126. Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. Hum Mol Genet. 2001;10(7):735-40.
127. Loukola A, Salovaara R, Kristo P, Moisio AL, Kääriäinen H, Ahtola H, i sur. Microsatellite instability in adenomas as a marker for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Am J Pathol. 1999;155(6):1849-53.
128. Weber M, Hellmann I, Stadler MB, Ramos L, Pääbo S, Rebhan M, i sur. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. Nat Genet. 2007;39(4):457-66.
129. Hnatyszyn A, Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Lis E, Słomski R, Scott RJ, i sur. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases. Hered Cancer Clin Pract. 2019;17:18.
130. Long AG, Lundsmith ET, Hamilton KE. Inflammation and Colorectal Cancer. Curr Colorectal Cancer Rep. 2017;13(4):341-51.
131. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. 2001;48(4):526-35.
132. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology. 1998;115(5):1079-83.

133. Cremer A, Demetter P, De Vos M, Rahier JF, Baert F, Moreels T, i sur. Risk of Development of More-advanced Lesions in Patients With Inflammatory Bowel Diseases and Dysplasia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1528-36.e5.
134. Giovannucci E. Epidemiologic Studies of Folate and Colorectal Neoplasia: a Review. J Nutr. 2002;132(8):2350S-5s.
135. Platz EA, Giovannucci E, Rimm EB, Rockett HR, Stampfer MJ, Colditz GA, i sur. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6(9):661-70.
136. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. Maturitas. 2015;80(3):258-64.
137. Hullings AG, Sinha R, Liao LM, Freedman ND, Graubard BI, Loftfield E. Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. Am J Clin Nutr. 2020;112(3):603-12.
138. Gu MJ, Huang QC, Bao CZ, Li YJ, Li XQ, Ye D, i sur. Attributable causes of colorectal cancer in China. BMC Cancer. 2018;18(1):38.
139. Chiu BC, Ji BT, Dai Q, Gridley G, McLaughlin JK, Gao YT, i sur. Dietary factors and risk of colon cancer in Shanghai, China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(3):201-8.
140. Park Y, Lee J, Oh JH, Shin A, Kim J. Dietary patterns and colorectal cancer risk in a Korean population: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2016;95(25):e3759.
141. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. Br J Cancer. 2018;119(7):785-92.
142. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol. 2008;103(6):1541-9.
143. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. Gut. 2012;61(7):1036-40.
144. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, i sur. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369(12):1106-14.
145. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, i sur. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-basedand immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59(1):62-8.

146. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. Eur J Cancer. 2013;49(14):3049-54.
147. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, i sur. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):37-53.
148. Gies A, Bhardwaj M, Stock C, Schrotz-King P, Brenner H. Quantitative fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. Int J Cancer. 2018;143(2):234-44.
149. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, i sur. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2014;370(14):1287-97.
150. Brenner H, Werner S, Chen H. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2014;371(2):184-5.
151. Brenner H, Chen H. Fecal occult blood versus DNA testing: indirect comparison in a colorectal cancer screening population. Clin Epidemiol. 2017;9:377-84.
152. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, i sur. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;315(23):2576-94.
153. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, i sur. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10076):1299-311.
154. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, i sur. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. J Natl Cancer Inst. 2011;103(17):1310-22.
155. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, i sur. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(6):606-15.

156. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, i sur. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med. 2012;366(25):2345-57.
157. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMJ. 2014;348:g2467.
158. Chen C, Läcke E, Stock C, Hoffmeister M, Brenner H. Colonoscopy and sigmoidoscopy use among older adults in different countries: A systematic review. Prev Med. 2017;103:33-42.
159. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, i sur. Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(3):177-93.
160. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczek B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany: an analysis of time trends in the first ten years after the introduction of screening colonoscopy. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(7):101.
161. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. Gastroenterology. 2020;158(2):418-32.
162. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, i sur. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med. 1993;329(27):1977-81.
163. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Ladas SD. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. Gastrointest Endosc. 2010;71(4):792-8.
164. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, i sur. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med. 2008;359(12):1207-17.
165. Sun J, Fei F, Zhang M, Li Y, Zhang X, Zhu S, i sur. The role of (m)SEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer. BMC Cancer. 2019;19(1):450.
166. Song L, Jia J, Peng X, Xiao W, Li Y. The performance of the SEPT9 gene methylation assay and a comparison with other CRC screening tests: A meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1):3032.

167. Antoljak N, Jelavić M, Šupe Parun A. Nacionalni program ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. Medix. 2013;29(104/105):86-8.
168. N. Segnan N PJ, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2010.
169. Antoljak N. Nacionalni program rane dijagnostike raka debelog crijeva u Republici Hrvatskoj 2008-2011. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2011;7(28):291-7.
170. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008;86(4):317-9.
171. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M. Cancer screening in Spain. Ann Oncol. 2010;21 (Suppl 3):iii43-51.
172. Heijnen ML, Landsdorp-Vogelaar I. CRC Screening in the Netherlands. From pilot to National Programme. 2014. Dostupno na adresi: http://www.rivm.nl/en/Topics/B/Bowel_cancer_screening_programme. Datum pristupa:18.04.2021.
173. McNamara D, Leen R, Seng-Lee C, Shearer N, Crotty P, Neary P, i sur. Sustained participation, colonoscopy uptake and adenoma detection rates over two rounds of the Tallaght-Trinity College colorectal cancer screening programme with the faecal immunological test. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(12):1415-21.
174. Parente F, Boemo C, Ardizzoia A, Costa M, Carzaniga P, Ilardo A, i sur. Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. Endoscopy. 2013;45(1):27-3
175. Poskus T, Strupas K, Mikalauskas S, Bitinaitė D, Kavaliauskas A, Samalavicius NE, i sur. Initial results of the National Colorectal Cancer Screening Program in Lithuania. Eur J Cancer Prev. 2015;24(2):76-80.
176. National Cancer Control Programme Slovenia. SVIT Programme: Screening for colorectal Cancer. Republic of Slovenia. Dostupno na adresi: http://www.dpor.si/. Datum pristupa: 18.05.2021.
177. Logan RF, Patnick J, Nickerson C, Coleman L, Rutter MD, von Wagner C. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. Gut. 2012;61(10):1439-46.

178. Suchanek S, Majek O, Vojtechova G, Minarikova P, Rotnaglova B, Seifert B, i sur. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. Eur J Cancer Prev. 2014;23(1):18-26.
179. Leuraud K, Jezewski-Serra D, Viguier J, Salines E. Colorectal cancer screening by guaiac faecal occult blood test in France: Evaluation of the programme two years after launching. Cancer Epidemiol. 2013;37(6):959-67.
180. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, i sur. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin. 2008;58(3):130-60.
181. Katičić M, Antoljak N, Kujundžić M, Stamenić V, Skoko Poljak D, Kramarić D, i sur. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). World J Gastroenterol. 2012;18(32):4300-7.
182. Jass J, Sobin L, Watanabe H. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. Cancer. 1990;66(10):2162-7.
183. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics: a lange medical book. 4. izd. New York; McGraw-Hill Companies; 2004.
184. Denyer M. Medical Statistics at a Glance. J Anat. 2010;216(4):543-.
185. Cernat L, Blaj C, Jackstadt R, Brandl L, Engel J, Hermeking H, i sur. Colorectal cancers mimic structural organization of normal colonic crypts. PloS one. 2014;9(8):e104284-e.
186. Rider JA, Kirsner JB, Moeller HC, Palmer WL. Polyps of the colon and rectum: Their incidence and relationship to carcinoma. Am J Med. 1954;16(4):555-64.
187. Lau P, Sung J. Screening for colorectal cancer. Chin J Dig Dis. 2004;5(3):87-92.
188. Leung WK, Ho KY, Kim W-h, Lau JYW, Ong E, Hilmi I, i sur. Colorectal neoplasia in Asia: a multicenter colonoscopy survey in symptomatic patients. Gastrointestinal Endosc. 2006;64(5):751-9.e1.
189. Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Park MJ, Kim JS, i sur. Prevalence and risk of colorectal adenoma in asymptomatic Koreans aged 40-49 years undergoing screening colonoscopy. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(3):519-25.

190. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893-917.
191. Thomas DB, Karagas MR. Cancer in first and second generation Americans. Cancer Res. 1987;47(21):5771-6.
192. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
193. Reid ME, Marshall JR, Roe D, Lebowitz M, Alberts D, Battacharyya AK, i sur. Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(10):1006-11.
194. Jacobson JS, Neugut AI, Murray T, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, i sur. Cigarette smoking and other behavioral risk factors for recurrence of colorectal adenomatous polyps (New York City, NY, USA). Cancer Causes Control. 1994;5(3):215-20.
195. Dai Z, Xu Y-C, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. World J Gastroenterol. 2007;13(31):4199-206.
196. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2007;86(3):556-65.
197. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer. 2006;119(11):2657-64.
198. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, i sur. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. J Natl Cancer Inst. 2005;97(12):906-16.
199. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. Br J Cancer. 2001;85(11):1700-5.
200. Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C, Bode JC, Bode C. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps – a case control study. Eur J Nutr. 2002;41(1):35-43.
201. Shen D, Mao W, Liu T, Lin Q, Lu X, Wang Q, i sur. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. PloS one. 2014;9(8):e105709-e.
202. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2044-58.
203. Migliore L, Migheli F, Spisni R, Coppedè F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:792362.

204. Navarro M, Hijos G, Ramirez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Fecal Hemoglobin Concentration, a Good Predictor of Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Symptomatic and Asymptomatic Patients. Front Med (Lausanne). 2019;6:91.
205. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6055-72.
206. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(8):1893-907.
207. Slattery ML, Potter J, Caan B, Edwards S, Coates A, Ma KN, i sur. Energy balance and colon cancer beyond physical activity. Cancer Res. 1997;57(1):75-80.
208. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. Alcohol Res Health. 2007;30(1):38-41, 4-7.
209. Shukla SD, Lim RW. Epigenetic effects of ethanol on the liver and gastrointestinal system. Alcohol Res. 2013;35(1):47-55.
210. Haas SL, Ye W, Löhr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(5):457-67.
211. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, Desai V, Voigt RM, Forsyth CB, i sur. Alcohol and gut-derived inflammation. Alcohol Res. 2017;38(2):163.
212. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. Alcohol Res. 2013;35(1):25-35.
213. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2014;23(6):532-9.
214. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, i sur. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. Ann Oncol. 2011;22(9):1958-72.
215. Ibáñez-Sanz G, Díez-Villanueva A, Alonso MH, Rodríguez-Moranta F, Pérez-Gómez B, Bustamante M, i sur. Risk Model for Colorectal Cancer in Spanish Population Using Environmental and Genetic Factors: Results from the MCC-Spain study. Sci Rep. 2017;7:43263.
216. Klarich DS, Brasser SM, Hong MY. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. Alcohol Clin Exp Res. 2015;39(8):1280-91..

217. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. J Natl Cancer Inst. 1998;90(1):57-62.
218. Giacosa A, Frascio F, Munizzi F. Epidemiology of colorectal polyps. Tech Coloproctol. 2004;8 (Suppl 2):s243-7.
219. Honjo S, Kono S, Shinchi K, Imanishi K, Hirohata T. Cigarette smoking, alcohol use and adenomatous polyps of the sigmoid colon. Jpn J Cancer Res. 1992;83(8):806-11.
220. Cope GF, Wyatt JI, Pinder IF, Lee PN, Heatley RV, Kelleher J. Alcohol consumption in patients with colorectal adenomatous polyps. Gut. 1991;32(1):70-2.
221. Bencević-Striehl H, Malatestinić D, Vuletić S. Regional differences in alcohol consumption in Croatia. Coll Antropol. 2009;33(Suppl 1):39-41.
222. Čebohin M, Samardžić S, Marjanović K, Tot Vesić M, Kralik K, Bartulić A, i sur. Adenoma Characteristics and the Influence of Alcohol and Cigarette Consumption on the Development of Advanced Colorectal Adenomas. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(22):8296.
223. Park YM, Cho CH, Kim SH, Lee JE. Alcohol intake, smoking, and colorectal adenoma. J Cancer Prev. 2014;19(2):137-43.
224. Rubin H. Synergistic mechanisms in carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and by tobacco smoke: a bio-historical perspective with updates. Carcinogenesis. 2001;22(12):1903-30.
225. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. Gastroenterology. 2008;134(2):388-95.
226. Chia VM, Newcomb PA, Bigler J, Morimoto LM, Thibodeau SN, Potter JD. Risk of microsatellite-unstable colorectal cancer is associated jointly with smoking and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Cancer Res. 2006;66(13):6877-83.
227. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. JAMA. 2003;290(22):2959-67.
228. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, de Souza Santos Machado V, Pinto-Neto AM. Cancer in Women over 50 Years of Age: A Focus on Smoking. Cancers (Basel). 2015;7(1):450-9.

229. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, i sur. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(11):1974-85.
230. Hurley S, Goldberg D, Nelson DO, Lu Y, Henderson K, Bernstein L, i sur. Risk of colorectal cancer associated with active smoking among female teachers. Cancer Causes Control. 2013;24(7):1291-304.
231. Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, Selmer R, Le Marchand L, Weiderpass E, i sur. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(5):862-71.
232. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. Tumour Biol. 2013;34(5):2469-76.
233. Samardzic S, Pristas I, Vuletić G. Characteristics of Heavy Smokers in Croatia. Coll Antropol. 2009;33 Suppl 1:61-6.
234. Anderson JC, Attam R, Alpern Z, Messina CR, Hubbard P, Grimson R, i sur. Prevalence of colorectal neoplasia in smokers. Am J Gastroenterol. 2003;98(12):2777-83.
235. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical Activity, Biomarkers, and Disease Outcomes in Cancer Survivors: A Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2012;104(11):815-40.
236. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, i sur. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(6):1252-61.
237. Charafeddine MA, Olson SH, Mukherji D, Temraz SN, Abou-Alfa GK, Shamseddine AI. Proportion of cancer in a Middle eastern country attributable to established risk factors. BMC Cancer. 2017;17(1):337.
238. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol. 2015;33(16):1825.
239. Otto S, Korfage I, Polinder S, van der Heide A, de Vries E, Rietjens J, i sur. Association of change in physical activity and body weight with quality of life and mortality in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2015;23(5):1237-50.

240. Walter V, Jansen L, Knebel P, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Physical activity and survival of colorectal cancer patients: Population-based study from Germany. Int J Cancer. 2017;140(9):1985-97.
241. Friedenreich CM, Shaw E, Neilson HK, Brenner DR. Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. J Mol Med. 2017;95(10):1029-41.
242. Kolčić I. Upitnik – instrument za prikupljanje podataka. U: Kolčić I, Vorko-Jović A, urednice. Epidemiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 142 – 145.
243. Kelley K, Clark B, Brown V, Sitzia J. Good practice in the conduct and reporting of survey research. Int J Qual Health Care. 2003;15(3):261-6.
244. Ong LM, de Haes JC, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. Soc Sci Med. 1995;40(7):903-18.
245. Mirzaei T, Kashian N. Revisiting Effective Communication Between Patients and Physicians: Cross-Sectional Questionnaire Study Comparing Text-Based Electronic Versus Face-to-Face Communication. J Med Internet Res. 2020;22(5):e16965.
246. Ahmed S, Leslie A, Thaha MA, Carey FA, Steele RJ. Lower gastrointestinal symptoms are not predictive of colorectal neoplasia in a faecal occult blood screen-positive population. Br J Surg. 2005;92(4):478-81.
247. Bafandeh Y, Khoshbaten M, Eftekhar Sadat A-T, Farhang S. Clinical predictors of colorectal polyps and carcinoma in a low prevalence region: results of a colonoscopy based study. World J Gastroenterol. 2008;14(10):1534-8.
248. Bat L, Pines A, Shemesh E, Levo Y, Zeeli D, Scapa E, i sur. Colonoscopy in patients aged 80 years or older and its contribution to the evaluation of rectal bleeding. Postgrad Med J. 1992;68(799):355.
249. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2011;11:65.
250. Alsayed MA, Surrati AM, Altaifi JA, Alharbi AH, Alfouti RO, Alremaithi SM.. Public Awareness of Colon Cancer Symptoms, Risk Factor, and Screening at Madinah- KSA. Int J Pharm Res Allied. 2019;8(1):184-97.
251. Schult AL, Botteri E, Hoff G, Randel KR, Dalén E, Eskeland SL, i sur. Detection of cancers and advanced adenomas in asymptomatic participants in colorectal cancer screening: a cross-sectional study. BMJ Open. 2021;11(7):e048183.

252. Ferraris R, Senore C, Fracchia M, Sciallero S, Bonelli L, Atkin WS, i sur. Predictive value of rectal bleeding for distal colonic neoplastic lesions in a screened population. Eur J Cancer. 2004;40(2):245-52.
253. de Klerk CM, van der Vlugt M, Bossuyt PM, Dekker E. A large proportion of fecal immunochemical test-positive participants in colorectal cancer screening is symptomatic. United European Gastroenterol J. 2018;6(3):471-9.
254. Rajasekhar PT, Ritchie M, Rutter MD, Clifford G, Waddup G, Dempsey N, i sur. Lower gastrointestinal symptoms are prevalent among individuals colonoscoped within the Bowel Cancer Screening Programme. Colorectal Dis. 2012;14(9):e603-7.
255. Dent OF, Goulston KJ, Zubrzycki J, Chapuis PH. Bowel symptoms in an apparently well population. Dis Colon Rectum. 1986;29(4):243-7.
256. Goulston K, Chapuis P, Dent O, Bokey L. Significance of bowel symptoms. Med J Aust. 1987;146(12):631-3.
257. Fijten GH, Starmans R, Muris JW, Schouten HJ, Blijham GH, Knottnerus JA. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. Fam Pract. 1995;12(3):279-86.
258. Robertson R, Campbell C, Weller DP, Elton R, Mant D, Primrose J, i sur. Predicting colorectal cancer risk in patients with rectal bleeding. Br J Gen Pract. 2006;56(531):763-7.
259. Aigner F, Gruber H, Conrad F, Eder J, Wedel T, Zelger B, i sur. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. Int J Colorectal Dis. 2009;24(1):105-13.
260. Yamana T. Japanese Practice Guidelines for Anal Disorders I. Hemorrhoids. J Anus Rectum Colon. 2018;1(3):89-99.
261. Nóbrega VG, SILVA INdN, Brito BS, Silva J, SILVA MCMd, Santana GO. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. Arq Gastroenterol. 2018;55:290-5.
262. Rasmussen S, Larsen PV, Søndergaard J, Elnegaard S, Svendsen RP, Jarbøl DE. Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. Fam Pract. 2015;32(4):387-94.
263. Larsen MB, Bachmann HH, Søborg B, Laurberg T, Emmertsen KJ, Laurberg S, i sur. Prevalence of self-reported abdominal symptoms among 50–74-years-old men and

women eligible for colorectal cancer screening –a cross-sectional study. BMC Cancer. 2021;21(1):910.

264. Jones R. Investigating lower bowel symptoms in general practice. BMJ. 1992;304(6841):1521-2.

265. Lieberman DA, Holub J, Eisen G, Kraemer D, Morris CD. Utilization of colonoscopy in the United States: results from a national consortium. Gastrointest Endosc. 2005;62(6):875-83.

266. Holtedahl K, Vedsted P, Borgquist L, Donker GA, Buntinx F, Weller D, i sur. Abdominal symptoms in general practice: Frequency, cancer suspicions raised, and actions taken by GPs in six European countries. Cohort study with prospective registration of cancer. Heliyon. 2017;3(6):e00328-e.

267. Rasmussen S, Haastrup PF, Balasubramaniam K, Elnegaard S, Christensen Rd, Storsveen MM, i sur. Predictive values of colorectal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. Br J Cancer. 2019;120(6):595-600.

268. Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. Br J Cancer. 2009;101(2):S80-S6.

269. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC, Frasca JM. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. Cancer. 1979;43(5):1847-57.

270. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. Clin Colon Rectal Surg.2005;18(3):133-40.

271. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, i sur. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology. 1990;98(2):371-9.

272. Blumenstein I, Tacke W, Bock H, Filmann N, Lieber E, Zeuzem S, i sur. Prevalence of colorectal cancer and its precursor lesions in symptomatic and asymptomatic patients undergoing total colonoscopy: results of a large prospective, multicenter, controlled endoscopy study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(5):556-61.

273. Bates B, Cox L, Nicholson S, Page P, Prentice A, Steer T, i sur. National diet and nutrition survey results from years 5 and 6 (combined) of the rolling programme (2012/2013–2013/2014). London: Public Health England. 2016.

274. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, i sur. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. Br Med J. 2011;342.
275. Chang L-C, Wu M-S, Tu C-H, Lee Y-C, Shun C-T, Chiu H-M. Metabolic syndrome and smoking may justify earlier colorectal cancer screening in men. Gastrointest Endosc. 2014;79(6):961-9.
276. Bassett JK, Severi G, English DR, Baglietto L, Krishnan K, Hopper JL, i sur. Body size, weight change, and risk of colon cancer. Biomarkers. 2010;19(11):2978-86.
277. Marino M, Masella R, Bulzomi P, Campesi I, Malorni W, Franconi F. Nutrition and human health from a sex–gender perspective. Mol Aspects Med. 2011;32(1):1-70.
278. Hassan C, Pooler BD, Kim DH, Rinaldi A, Repici A, Pickhardt PJ. Computed tomographic colonography for colorectal cancer screening: risk factors for the detection of advanced neoplasia. Cancer. 2013;119(14):2549-54.
279. Brenner H, Altenhofen L, Kretschmann J, Rosch T, Pox C, Stock C, i sur. Trends in Adenoma Detection Rates During the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program. Gastroenterology. 2015;149(2):356-66.e1.
280. Choe JW, Chang H-S, Yang S-K, Myung S-J, Byeon J-S, Lee D, i sur. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk Koreans: Analysis in relation to age and sex. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(7):1003-8.
281. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyer J, i sur. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. Mayo Clin Proc. 2014;89(2):216-24.
282. Kibret AA, Oumer M, Moges AM. Prevalence and associated factors of hemorrhoids among adult patients visiting the surgical outpatient department in the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. PLoS One. 2021;16(4):e0249736.
283. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, i sur. The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis. 2012;27(2):215-20.
284. Elbatea H, Enaba M, Elkassas G, El-Kalla F, Elfert AA. Indications and outcome of colonoscopy in the middle of Nile delta of Egypt. Dig Dis Sci. 2011;56(7):2120-3.
285. Lee J-H, Kim H-E, Kang J-H, Shin J-Y, Song Y-M. Factors associated with hemorrhoids in korean adults: korean national health and nutrition examination survey. Korean J Fam Med. 2014;35(5):227-36.

286. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18(17):2009-17.
287. Graham-Stewart CW. What causes hemorrhoids?a new theory of etiology. Dis Colon Rectum. 1963;6:333-44.
288. Hancock BD. Internal sphincter and the nature of haemorrhoids. Gut. 1977;18(8):651-5.
289. Thomson JPS LR, Smith LE. Haemorrhoids 2 izd. Oxford (U.K.): Butterworth-Heinemann; 1992.
290. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, i sur. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. N Eng J Med. 2006;355(18):1863-72.
291. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. Br J Cancer. 2007;96(5):828-31.
292. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2012;143(3):844-57.
293. Lieberman DA, Holub JL, Moravec MD, Eisen GM, Peters D, Morris CD. Prevalence of colon polyps detected by colonoscopy screening in asymptomatic black and white patients. JAMA. 2008;300(12):1417-22.
294. Almadi MA, Alharbi O, Azzam N, Wadera J, Sadaf N, Aljebreen AM. Prevalence and characteristics of colonic polyps and adenomas in 2654 colonoscopies in Saudi Arabia. Saudi J Gastroenterol. 2014;20(3):154.
295. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Estève J, Ewen S, Gibbs NM, i sur. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. Int J Cancer. 1985;36(2):179-86.
296. Correa P, Strong JP, Reif A, Johnson WD. The epidemiology of colorectal polyps: prevalence in New Orleans and international comparisons. Cancer. 1977;39(5):2258-64.
297. Bombi JA. Polyps of the colon in Barcelona, Spain. An autopsy study. Cancer. 1988;61(7):1472-6.
298. Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. Cancer. 1982;49(4):819-25.

299. Arminski T, McLean D. Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations. Dis Colon Rectum. 1964;7(4):249-61.
300. Eide TJ, Stalsberg H. Polyps of the large intestine in Northern Norway. Cancer. 1978;42(6):2839-48.
301. Stemmermann G, Yatani R. Diverticulosis and polyps of the large intestine. A necropsy study of Hawaii Japanese. Cancer. 1973;31(5):1260-70.
302. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer. Major Probl Pathol. 1978;10:126-52.
303. Boroff ES, Gurudu SR, Hentz JG, Leighton JA, Ramirez FC. Polyp and adenoma detection rates in the proximal and distal colon. Am J Gastroenterol. 2013;108(6):993-9.
304. Hong W, Dong L, Stock S, Basharat Z, Zippi M, Zhou M. Prevalence and characteristics of colonic adenoma in mainland China. Cancer Manag Res. 2018;10:2743-55.
305. Jelinić J, Pucarin-Cvetković J, Nola I, Senta A, Milosevic M, Kern J. Regional Differences in Dietary Habits of Adult Croatian Population. Coll Antropol. 2009;33(1):31-4.
306. Samardzic S, Vuletić G, Prlić A. Regional Pattern of Smoking in Croatia. Coll Antropologicum. 2009;33(1):43-6.
307. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, i sur. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375(9726):1624-33.
308. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, i sur. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. JAMA. 2011;306(12):1352-8.
309. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology. 2007;50(1):113-30.
310. Robert ME. The malignant colon polyp: diagnosis and therapeutic recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6):662-7.
311. Toll AD, Fabius D, Hyslop T, Pequignot E, DiMarino AJ, Infantolino A, i sur. Prognostic significance of high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Colorectal Dis. 2011;13(4):370-3.

11. ŽIVOTOPIS

Podaci o doktorantu

Ime i prezime: Maja Čebohin

Datum i mjesto rođenja: 25. srpnja 1980., Slavonski Brod

Zvanje: magistra sestrinstva (mag. med. techn.)

Matični broj studenta: 70160732

Adresa: Duga Ulica 111, Briješće 31 000 Osijek

Obiteljsko stanje: udana, majka dvoje djece

E-pošta: c.maja80@gmail.com

Obrazovanje

2016. **–** studentica poslijediplomskog doktorskog studija Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek

2014. - magistra sestrinstva, Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo, Medicinski fakultet Osijek

2009. - prvostupnica sestrinstva, Preddiplomski studij Sestrinstvo, Medicinski fakultet Osijek

1999.- medicinska sestra, Medicinska škola Osijek

Radno iskustvo

2017. – nastavnica strukovnih predmeta, Medicinska škola Osijek

2016. – suradničko zvanje asistenta i radno mjesto asistenta iz znanstvenog područja Biomedicine i zdravstva, znanstvenog polja kliničke medicinske znanosti, znanstvene grane sestrinstvo s nepotpunim radnim vremenom, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo

2012.-2017. glavna sestra Odjela urgentene intervencijske gastroenterologije, pri Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Osijek

2002. - 2012. prvostupnica sestrinstva na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Osijek

2000. - 2002. medicinska sestra na Odjelu za kardiovaskularne bolesti, KBC Osijek

1999. - 2000. medicinska sestra na Klinici za unutarnje bolesti, KBC Osijek

Profesionalne nastavne, stručne i znanstvene aktivnosti

Popis radova

Čebohin M, Pavlović D, Smolić R, Hnatešen D, Farčić N, Marjanović K. Croatian Registered Nurses – Perception of Barriers to Research Utilization: A cross – sectional study. Open Access Maced J Med Sci. 2021;9(G):28-33.

Gusar I, Konjevoda S, Babić G, Hnatešen D, Čebohin M, Orlandi R, i sur. Pre – Vaccination COVID-19 Vaccine Literacy in a Croatian Adult Population: A Cross – Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7073.

Čebohin M, Samardžić S, Marjanović K, Tot Vesić M, Kralik K, Bartulić A, i sur. Adenoma Characteristics and the Influence of Alcohol and Cigarette Consumption on the Development of Advanced Colorectal Adenomas. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(22):8296.

Čebohin M, Grgić Lj, Laurović B, Sladić Rimac D. Concepts of Self- Transcendence Theory U: Prlić N, Pajnkihar M, ur. Theoretical considerations abouth nursing carre. Osijek: University Josipa Jurja Strossmayera in Osijek, Faculty of Medicine, Graduate study of nursing; 2012. str. 80 -90.

Javna izlaganja na stručnim skupovima

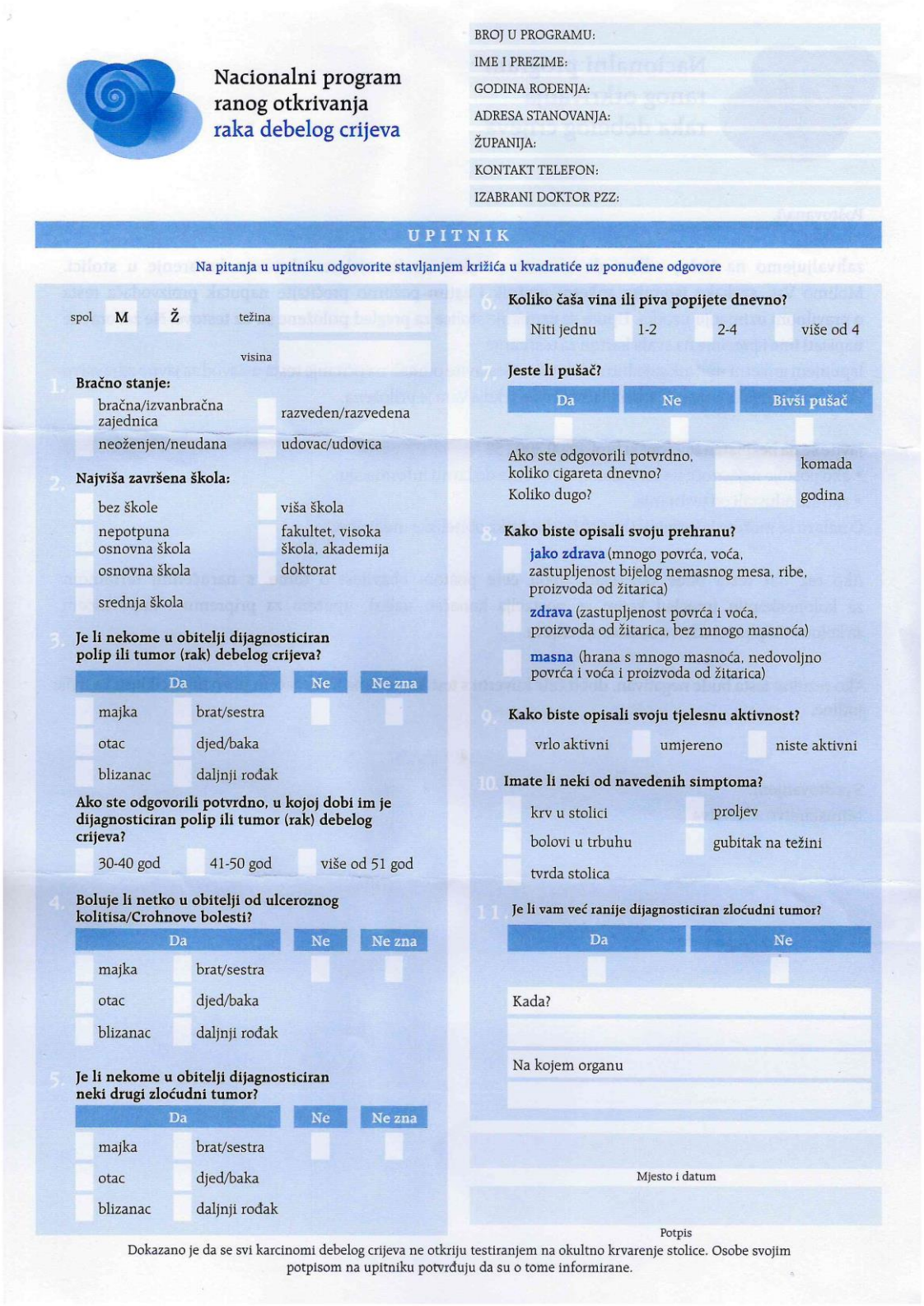
Pušeljić Ž, Tomas L, Čebohin M. The influence of biological therapy on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease (Poster presentation). U: Spanish Society of Endoscopy Nurses and Associates; Spanish Society of Digestiver Disease Nurses. 21st. Esgena Conference, 2017 October 28-30 In Conjunction with the 25th United European Gastroenterology Week; Barcelona, Spain. str. 56. Dostupno na adresi: esgena_abstract_2017_barcelona.pdf

Hnatešen D, Dimirijević I, Hodak J, Čebohin M, Gusar I. Predavanje/prezentacija: Pacijenti sa kroničnom boli i pandemija COVID – 19; utjecaj i posljedice novog „normalnog“ 9. kongres Hrvatske udruge medicinskih sestara s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija 2021.

Članstvo u znanstvenim, stručnim društvima i radnim skupinama

Članica izvršnog Odbora Hrvatske komore medicinskih sestara, podružnica Osječko – baranjske županije

12. PRILOZI



Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva

BROJ U PROGRAMU:
IME I PREZIME:
GODINA ROĐENJA:
ADRESA STANOVANJA:
ŽUPANIJA:
KONTAKT TELEFON:
IZABRANI DOKTOR PZZ:

UPITNIK

Na pitanja u upitniku odgovorite stavljanjem križića u kvadratiće uz ponuđene odgovore

spol M Ž težina
visina

1. **Bračno stanje:**
- bračna/izvanbračna zajednica
- razveden/razvedena
- neoženjen/neudana
- udovac/udovica

2. **Najviša završena škola:**
- bez škole
- nepotpuna osnovna škola
- osnovna škola
- srednja škola
- viša škola
- fakultet, visoka škola, akademija
- doktorat

3. **Je li nekome u obitelji dijagnosticiran polip ili tumor (rak) debelog crijeva?**

Da		Ne	Ne zna
majka	brat/sestra		
otac	djed/baka		
blizanac	daljnji rođak		

Ako ste odgovorili potvrdno, u kojoj dobi im je dijagnosticiran polip ili tumor (rak) debelog crijeva?
- 30-40 god
- 41-50 god
- više od 51 god

4. **Boluje li netko u obitelji od ulceroznog kolitisa/Crohnove bolesti?**

Da		Ne	Ne zna
majka	brat/sestra		
otac	djed/baka		
blizanac	daljnji rođak		

5. **Je li nekome u obitelji dijagnosticiran neki drugi zloćudni tumor?**

Da		Ne	Ne zna
majka	brat/sestra		
otac	djed/baka		
blizanac	daljnji rođak		

6. **Koliko čaša vina ili piva popijete dnevno?**
- Niti jednu
- 1-2
- 2-4
- više od 4

7. **Jeste li pušač?**

Da	Ne	Bivši pušač

Ako ste odgovorili potvrdno, koliko cigareta dnevno? ____ komada
Koliko dugo? ____ godina

8. **Kako biste opisali svoju prehranu?**
- **jako zdrava** (mnogo povrća, voća, zastupljenost bijelog nemasnog mesa, ribe, proizvoda od žitarica)
- **zdrava** (zastupljenost povrća i voća, proizvoda od žitarica, bez mnogo masnoća)
- **masna** (hrana s mnogo masnoća, nedovoljno povrća i voća i proizvoda od žitarica)

9. **Kako biste opisali svoju tjelesnu aktivnost?**
- vrlo aktivni
- umjereno
- niste aktivni

10. **Imate li neki od navedenih simptoma?**
- krv u stolici
- proljev
- bolovi u trbuhu
- gubitak na težini
- tvrda stolica

11. **Je li vam već ranije dijagnosticiran zloćudni tumor?**

Da	Ne

Kada?

Na kojem organu

Mjesto i datum

Potpis

Dokazano je da se svi karcinomi debelog crijeva ne otkriju testiranjem na okultno krvarenje stolice. Osobe svojim potpisom na upitniku potvrđuju da su o tome informirane.

REPUBLIKA HRVATSKA
MINISTARSTVO ZDRAVSTVA

KLASA: 053-02/19-01/623
URBROJ: 534-03-3-1/3-19-2
Zagreb, 01. srpnja 2019.

Maja Čebohin. mag. med. techn.
Duga Ulica 111
Briješće
31 000 Osijek
e-mail: c.maja80@gmail.com

PREDMET: Suglasnost za provođenje istraživanja vezanog uz izradu doktorske disertacije „Obilježja bolesnika otkrivenih u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Osječko-baranjskoj županiji"

Poštovana,

postupajući po Vašoj zamolbi zaprimljenoj pri Ministarstvu zdravstva za korištenje podataka Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva, u svrhu izrade doktorske disertacije „Obilježja bolesnika otkrivenih u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Osječko-baranjskoj županiji", izvješćujemo Vas kako slijedi.

Ministarstvo zdravstva je načelno suglasno s traženim uz odobrenje Etičkog povjerenstva zdravstvene ustanove za provedbu znanstvenog istraživanja u zdravstvenoj ustanovi, sukladno članku 95. Zakona o zdravstvenoj zaštiti („Narodne novine" broj 100/18).

Stoga Vas upućujemo da zatražite odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek za provedbu predmetnog znanstvenog istraživanja u zdravstvenoj ustanovi Kliničkom bolničkom centru Osijek.

S poštovanjem,

MINISTAR
prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.

Dostaviti:
1. Naslovu,
2. Pismohrana, ovdje

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo
doc. dr. sc. Krunoslav Capak, prim. dr. med., ravnatelj
Rockefellerova 7
10 000 Zagreb

ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE
ETIČKO POVJERENSTVO
Ur.br:381-18-26
Klasa:035-01/18-01/1
Osijek, 27.veljače 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA
STOSSMAYERA U OSIJEK
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
POSTDIPLOMSKI SUDIJ
BIOMEDICINA I ZDRAVSTVO
Maja Čehobin, postdiplomandica

PREDMET: SUGLASNOST ZA PROVEDBU ISTRAŽIVANJA, U SKLOPU IZRADE DOKTORSKE DISERTACIJE, POD NAZIVOM: **"JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ PROVEDBE NACIONALNOG PROGRAMA RANOG OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI"**

Temeljem članka 69. Zakona o zdravstvenoj zaštiti (NN 82/13) i članka 39. Statuta Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, etičko povjerenstvo je, na 4. sjednici održanoj 27. veljače 2018. godine, razmotrilo zahtjev postdiplomandice postdiplomskog studija Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Osijeku **Maje Čehobin** i donijelo jednoglasnu

ODLUKU

Daje se suglasnost **Maji Čehobin ,** postdiplomandici postdiplomskog studija Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Osijeku, da provede istraživanje, u sklopu izrade doktorske disertacije, pod nazivom nazivom: **" JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ PROVEDBE NACIONALNOG PROGRAMA RANOG OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI"**

ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE 3 OSIJEK

Predsjednik etičkog povjerenstva:
Dr Tibor Santo,
spec. soc. medicine

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Klasa: 602-04/18-08/07
Broj: 2158-61-07-18-44
Osijek, 30. ožujka 2018.

PREDMET: Zamolba Maje Čebohin, mag.med.techn., za mišljenje Etičkog povjerenstva u svrhu provođenja istraživanja vezanog uz izradu doktorske disertacije

Mišljenje Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek

Temeljem zamolbe i uvida u zamolbu s priloženom dokumentacijom koju je ovom Povjerenstvu predala **Maja Čebohin, mag.med.techn.,** studentica sveučilišnog poslijediplomskog doktorskog studija Biomedicina i zdravstvo Medicinskog fakulteta Osijek, u svrhu provođenja istraživanja pod naslovom: **„Javnozdravstveni značaj provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Osječko- baranjskoj županiji"**, a u svrhu izrade doktorske disertacije pod mentorstvom doc.dr.sc. Senke Samardžić i komentorstvom prof.dr.sc. Jure Mirata, Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek,na svojoj 4. sjednici održanoj dana 28. ožujka 2018. godine zaključilo je da:

- Maja Čebohin, mag.med.techn. kao istraživač posjeduje odgovarajuće stručne i znanstvene preduvjete za korektnu i uspješnu realizaciju predloženog istraživanja;
- da predloženo istraživanje glede svrhe i ciljeva istraživanja može rezultirati novim znanstvenim/stručnim spoznajama u tome području;
- da su plan rada i metode istraživanja u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su plan rada i metode istraživanja, ukupan broj, odabir, uključivanje, obaviještenost i suglasnost ispitanika/zakonskih zastupnika, u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su predvidivi rizici i opasnosti u odnosu prema pretpostavljenoj znanstvenoj koristi, osmišljeni uz najmanje moguće izlaganje riziku i /ili opasnosti po zdravlje istraživača, suradnika u istraživanju i opće populacije, u skladu s inauguriranim temeljnim etičkim principima i ljudskim pravima u biomedicinskim istraživanjima u području medicine i zdravstva, uključujući standarde korištenja i postupka s humanim biološkim materijalom u znanstvenim i stručnim biomedicinskim istraživanjima .

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Temeljem gore navedenog, *Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek* **izražava mišljenje:**

da je predloženo istraživanje pristupnice Maje Čebohin, mag.med.techn., multidisciplinarno etički prihvatljivo, s napomenom da za svako eventualno odstupanje od najavljenog istraživanja Maja Čebohin, mag.med.techn., kao istraživač mora promptno obavijestiti i ponovno zatražiti mišljenje i suglasnost *Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek.*

Predsjednik Etičkog povjerenstva
Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
Medicinskog fakulteta Osijek
izv.prof.dr.sc. Ivan Požgain, dr.med.

DOM ZDRAVLJA OSIJEK
Park kralja Petra Krešimira IV. 6, 31000 Osijek

ŽR: HR9723900011101044834 I MB: 3018784 I OIB: 17004513580
tel: +385 31 225 400, fax: +385 31 225 330 I e-mail: ravnateljstvo@dzo.hr I www.dzo.hr

Ur. br.: 03-93-1-2/20

Osijek, 23. siječnja 2020.god.

Etičko povjerenstvo DOMA ZDRAVLJA OSIJEK je na sjednici održanoj dana 23. siječnja 2020. godine temeljem čl. 24. Poslovnika o radu Etičkog povjerenstva DOMA ZDRAVLJA OSIJEK donijelo sljedeći

Z A K L J U Č A K

Planirano istraživanje Maje Čebohin, studentice Medicinskog fakulteta Osijek „Obilježja bolesnika otkrivenih u Nacionalnom Programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Osječko-baranjskoj županiji" udovoljava Kodeksu medicinske etike i deontologije te se na isto daje odobrenje.

Predsjednik Etičkog povjerenstva:
Monika Jeđud, dr.med.
spec. obiteljske medicine

DOM ZDRAVLJA OSIJEK Osijek, Park kralja P. Krešimira IV. br. 6

Klinički bolnički centar Osijek
Povjerenstvo za etička i staleška pitanja medicinskih
sestara-tehničara za zdravstvenu njegu
Broj: R1-1186-2/2019.

Osijek, 25.01.2019.

Temeljem točke III Odluke o imenovanju Povjerenstva za etička i staleška pitanja medicinskih sestara-tehničara Kliničkog bolničkog centra Osijek na svojoj 3. sjednici održanoj 25.01.2019. godine pod točkom 2 dnevnog reda donijelo je slijedeću

ODLUKU

I.

Odobrava se Maji Čebohin studentici Poslijediplomskog doktorskog studija Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Osijeku istraživanje pod nazivom: **„Obilježja bolesnika otkrivenih u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Osječko – baranjskoj županiji".**

Mentor rada: doc. dr. sc. Senka Samardžić, dr. med.

II.

Ova odluka stupa na snagu danom donošenja.

Predsjednica Povjerenstva za etička i staleška pitanja
medicinskih sestara-tehničara za zdravstvenu njegu:
Nikolina Farčić, mag. med. techn.
N. Farčić

O tome obavijest:
1. Maja Čebohin
2. Pismohrana Povjerenstvo za etička i staleška pitanja medicinskih sestara-tehničara