

Suvremeni dijagnostički i terapijski postupnici u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva

Petković, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:629967>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-07**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Petković

**Suvremeni dijagnostički i terapijski postupnici u bolesnika sa sindromom iritabilnog
crijeva**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava na Zavodu za gastroenterologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Žarka Babića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA:

ACG- American gastroenterology association, hrv. američko udruženje gastroenterologa

BSFS- bristol stool form scale, hrv. bristolska ljestvica konzistencije stolice

CBT- cognitive-behavioral therapy, hrv. kognitivno-bihevioralna terapija, eng.

DGBI- disorders of the gut-brain interaction, hrv. poremećaji međudjelovanja crijevo-mozak,

FGID- functional gastrointestinal disorders, hrv. funkcionalni gastrointestinalni poremećaji

fMRI- functional magnetic resonance, hrv. funkcionalna magnetna rezonanca

FMT- fecal microbiota transplantation, hrv. transplantacija mikrobiota iz fecesa

FODMAP- fermentabilni oligo-, di-, monosaharidi i polioli

HAPC- high amplitude propagating contractions, hrv. propagatorne kontrakcije visoke amplitude

IBS- irritable bowel syndrome, hrv. sindrom iritabilnog crijeva

IBS-C- constipation predominant IBS, hrv. podtip SIC-a s predominantnom konstipacijom

IBS-D- diarrhea predominant IBS, hrv. podtip SIC-a s predominantnim proljevom

IBS-M- IBS with mixed bowel habits, hrv. podtip SIC-a s miješanim crijevnim navikama

IBS-U- IBS unspecified, hrv. neodređeni podtip SIC-a

MR- magnetna rezonanca

NGF- neuronal growth factor, hrv. neuronalni faktor rasta

NHE3- sodium/hydrogen exchanger isoform 3, hrv. izoforma 3 izmjenjivača natrija i vodika

NICE- national institute for health and care excellence, hrv. nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost

NNT- number needed to treat, hrv. broj potreban za izlječenje

OCT- over the counter, hrv. lijekovi koji se izdaju bez recepta

RTG- rendgen

SIBO- small intestinal bacterial overgrowth, hrv. sindrom prerasta bakterija u tankom crijevu

SIC- sindrom iritabilnog crijeva

SŽS- središnji živčani sustav

SADRŽAJ:

| | |
|--|------------|
| SAŽETAK..... | VI |
| ABSTRACT..... | VII |
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. SUVREMENI DIJAGNOSTIČKI POSTUPNICI..... | 5 |
| 2.2. RIM IV KRITERIJI..... | 5 |
| 2.3. RIM IV KRITERIJI ZA SIC..... | 6 |
| 2.4. ISKLJUČIVANJE ORGANSKE I STRUKTURALNE BOLESTI..... | 9 |
| 2.5. FUNKCIONALNE PRETRAGE..... | 10 |
| 2.5.1. BEŽIČNA TRANZIT KAPSULA..... | 10 |
| 2.5.2. RTG NEPROPUSNE PLOČICE..... | 11 |
| 2.5.3. KOLONMANOMETRIJA..... | 11 |
| 2.5.4. ANOREKTALNA MANOMETRIJA..... | 13 |
| 2.5.5. DEFEKOGRAFIJA MAGNETNOM REZONANCOM..... | 14 |
| 3. SUVREMENI TERAPIJSKI POSTUPNICI..... | 15 |
| 3.1. NEFARMAKOLOŠKE TERAPIJSKE METODE..... | 15 |
| 3.1.1. PROMJENA PREHRAMBENIH NAVIKA..... | 16 |
| 3.1.2. UČINAK POJEDINIH NAMIRNICA NA SIMPTOME..... | 16 |
| 3.1.3. LOW FODMAP PREHRANA..... | 17 |
| 3.1.4. PROBIOTICI..... | 19 |
| 3.2. FARMAKOTERAPIJA..... | 20 |
| 3.2.1. IBS D..... | 21 |
| 3.2.2. IBS C..... | 23 |
| 3.2.3. IBS M..... | 26 |
| 3.2.4. FARMAKOTERAPIJA NADUTOSTI..... | 26 |
| 3.3. ALTERNATIVNI TERAPIJSKI PRISTUPI..... | 27 |
| 4. ZAKLJUČAK..... | 27 |
| 5. ZAHVALE..... | 28 |
| 6. LITERATURA..... | 28 |
| 7. ŽIVOTOPIS..... | 39 |

SAŽETAK

Naslov: Suvremeni dijagnostički i terapijski postupnici u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva

Autor: Ivan Petković

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) stanje je u kojem bolesnici osjećaju bol i/ili nelagodu koji su povezani s promjenama učestalosti defekacije i konzistencije stolice bez jasnih organskih i strukturalnih promjena crijeva. Za postavljanje dijagnoze koriste se RIM IV kriteriji iz 2016. godine pri čemu je važno isključiti najčešće organske i strukturalne bolesti koje obilježavaju slični simptomi. Dijagnostički algoritam obuhvaća krvne pretrage, endokrinološke i mikrobiološke pretrage, endoskopiju s uzimanjem biopsija te čitav niz funkcionalnih pretraga kojima se između ostalog mogu identificirati neurološki i miopatski uzroci simptoma. Od funkcionalnih pretraga najznačajniji su testovi pasaže crijeva (tranzit kapsula, RTG nepropusne pločice) i pretrage kontraktilnosti crijevnih mišića (anorektalna i kolonmanometrija, defekografija magnetnom rezonancom). Prema RIM IV kriterijima SIC se dijeli na 4 podtipa: s predominantnim proljevom, zatvorom, miješani i neodređeni tip. Ne postoje univerzalne terapijske smjernice, no mogućnosti su brojne i potrebno je pronaći optimalan pristup svakom pojedinom bolesniku. Pokazalo se kako su promjene načina života, a posebice prehrambenih navika, najučinkovitija terapijska metoda. Prehrana s niskim udjelom fermentabilnih oligo-, di-, monosaharida i poliola (low FODMAP) posebice se ističe. U farmakoterapiji koriste se brojni lijekovi koji utječu na crijevni motilitet, eliminaciju crijevnih plinova, crijevnu mikrofloru, a povoljan učinak mogu imati i psihofarmaci.

Ključne riječi: Sindrom iritabilnog crijeva, dijagnostika, terapija, FODMAP

ABSTRACT

Title: Modern diagnostic and therapeutic algorithms for patients with irritable bowel syndrome

Author: Ivan Petković

Irritable bowel syndrome (IBS) is a condition in which patients experience pain and/or discomfort associated with a change in bowel movements and stool consistency without clear organic or structural changes of the bowel. ROME IV criteria from 2016. are used for diagnosis whereby it is important to exclude the most common organic and structural pathology that is associated with similar symptoms. Diagnostic algorithm includes blood tests, endocrine and microbiology tests, endoscopy with biopsy and a battery of functional tests which can identify myopathies and neurological conditions capable of producing IBS symptoms. Most notable such tests are bowel transit tests (wireless motility capsule, radiopaque markers) and tests of peristalsis and muscle function (anorectal and colonic manometry, magnetic resonance defecography). According to ROME IV criteria IBS is divided into 4 subgroups; diarrhea predominant, constipation predominant, mixed and unspecified IBS. There are no universal therapeutic guidelines. However there is an abundance of available methods and the approach has to be tailored to the individual patient. Lifestyle interventions, particularly change of diet proved most effective. The low FODMAP (fermentable oligo-. di-, monosaccharides and polyols) diet is most widely helpful. Multiple drugs affecting bowel motility, gas elimination and gut microbiota can be used. Drugs conventionally used for treating mood disorders can also be effective.

Keywords: Irritable bowel syndrome, diagnosis, therapy, FODMAP

1. UVOD

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC, engl. irritable bowel syndrome, IBS) stanje je obilježeno rekurentnim abdominalnim bolom povezanim s pražnjenjem crijeva u odsutnosti strukturalnih nepravilnosti crijeva (1). Abdominalni bol, nelagoda, meteorizam i nepravilnosti u režimu pražnjenja crijeva simptomi su koji dominiraju kliničkom slikom (2). Prvim povijesnim zapisom ove bolesti može se smatrati citat Cumminga iz 1849. g.: *“Crijeva su u jednom trenutku zatvorena, a drugom mlitava u iste osobe. Kako bolest može imati dva tako različita simptoma, priznajem da ne mogu objasniti.”* (3).

Etiopatogeneza nije u potpunosti razjašnjena, no identificirani su mnogi rizični čimbenici. Među najvažnije etiološke čimbenike ubrajaju se povećana propusnost crijevnog epitela, disbioza, upala, osjetljivost na određenu vrstu hrane ili pojedinu tvar, malapsorpcija ugljikohidrata, visceralna preosjetljivost i promijenjena centralna interpretacija visceralnih bolnih podražaja, imunološki čimbenici, nasljedni i epigenetski čimbenici te psihosocijalni čimbenici (os mozak-crijevo) (2,3).

Prevalencija SIC-a u populaciji je oko 10-15% s time da su mlade žene zastupljene 2-3 puta više nego muškarci (1). Iako se tek manji dio zahvaćene populacije obraća liječniku zbog simptoma (oko 10%), SIC je među gastroenterološkim stanjima jedan od najčešćih razloga konzultacije liječnika obiteljske medicine (1). Važan je uzrok izostajanja s radnoga mjesta, može značajno narušiti kvalitetu života (1) te imati izrazito negativan utjecaj na emocionalno i psihološko zdravlje. Pacijenti sa SIC-om također češće koriste zdravstvene usluge od standardne populacije zbog čega predstavljaju veći ekonomski teret zdravstvenom sustavu (3). Među pacijentima sa SIC-om nalazi se i povećana prevalencija nekih drugih somatskih i psihijatrijskih komorbiditeta; anksioznosti, depresije, somatizacije, neuroze, napadaja panike, bolnih sindroma, preosjetljivog mjehura, migrene (2), umora i fibromialgije (3). U prilog

povezanosti psiholoških čimbenika s patogenezi SIC-a govore i činjenice kako se SIC nerijetko nalazi u pacijenata s anamnezom fizičkog ili seksualnog zlostavljanja (1), psihološki stres pogoršava kliničku sliku kod većine pacijenata (3), a terapijski postupci usmjereni prema boljitku mentalnoga zdravlja uključno s kognitivno-bihevioralnom terapijom (CBT), tehnikama relaksacije, meditacijom te psihofarmacima (triciklički antidepresivi) često dovode do značajnih poboljšanja simptoma (1,3). Istraživanja u kojima je pacijentima sa SIC učinjena fMRI (funkcionalna magnetska rezonanca) nadalje su naglasila važnost interakcije probavnog sustava i središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) (4). Pronađene su određene razlike u krvnom protoku kroz pojedine dijelove SŽS-a između pacijenata sa SIC i pacijenata s upalnim crijevnim bolestima te zdravih pojedinaca. Prilikom distenzije rektuma kod pacijenata sa SIC-a pronađena je veća aktivacija u dijelovima limbičkoga sustava (prednji cingularni korteks, amigdala i dorzomedijalni frontalni korteks) u odnosu na pacijente s ulceroznim kolitisom i kontrolnu skupinu (5). Postulirano je i da se u mozgovima pojedinaca koji ne pate od SIC-a učinkovitije aktiviraju endogeni mehanizmi inhibicije boli (6).

Čini se kako bi poremećaji u gastrointestinalnom serotoninergičkom sustavu mogli imati važnu ulogu u patogenezi SIC-a. Serotonin preko 5-HT₃ i 5-HT₄ receptora utječe na peristaltiku, visceralni osjet i sekreciju (3,7–9). Kod mnogih pacijenata u kojih proljev dominira kliničkom slikom pronađene su povišene koncentracije serotonina, dok su kod pacijenata s predominantnom konstipacijom utvrđene snižene koncentracije serotonina. Iz tih su razloga istraživački napori usmjereni prema farmakološkim sredstvima koja djeluju na gastroenterološki serotoninergički sustav (3,9–14).

Iako se postulirala patogenetska uloga sindroma prerasta bakterija u tankom crijevu (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), za to ne postoje dobri dokazi. Odnos između SIBO-a i SIC-a je visoko varijabilan kroz različite studije. Uglavnom se ne može dokazati odsutnost SIBO-a prije nastupa simptoma SIC niti prisutnost SIBO-a nakon nastupa simptoma, ne

postoji odnos doza-učinak između SIBO i SIC-a, a mnogi terapijski algoritmi koji ne uključuju eradikaciju bakterija imaju povoljniji number needed to treat (NNT) od antibiotika (3,15).

Ideja o patogenetskom posredovanju imunoloških mehanizama pojavila se na temelju kliničkih opservacija znatno povećanog rizika za razvoj SIC-a nakon preboljene gastrointestinalne infekcije (16) kao i pojave simptoma SIC-a kod trećine pacijenata s upalnim crijevnim bolestima u remisiji (17). Prospektivna istraživanja pokazala su kako 3-36% enteričkih infekcija uzrokuje nove perzistentne simptome SIC-a, s time da taj učinak pokazuje veću tendenciju kronicitetu pri bakterijskim i parazitarnim nego pri viralnim infekcijama (3). Ovaj oblik SIC-a svrstava se zasebno kao postinfektivni SIC (IBS-PI) i rizik za njegov razvoj raste duljinom trajanja infekcije, a ostali rizični čimbenici su toksičnost infektivnog uzročnika, pušenje, visoka koncentracija upalnih markera u sluznici, ženski spol te određeni psihijatrijski komorbiditeti (3). Prominentna uloga pripisuje se pojačanoj aktivaciji mastocita u probavnom traktu (18) te serinskim (u obliku bolesti s predominantim proljevom) i cisteinskim (u obliku bolesti s predominantnom konstipacijom) proteazama (19,20). Eksperimentalnim metodama pokazalo se kako upalni čimbenici prisutni u povećanoj koncentraciji kod bolesnika sa SIC-a moduliraju senzorne i bolne signale na živčanim završecima crijevne sluznice te čak i potiču rast novih živčanih završetaka (21). Smatra se kako glavnu ulogu u tom procesu ima živčani faktor rasta (neuronal growth factor, NGF) otpušten iz aktiviranih mastocita (21).

Dijagnoza SIC-a postavlja se pomoću zasebno definiranih kriterija temeljenih na kliničkoj slici nakon isključivanja organskih i strukturalnih uzroka prijavljenih simptoma (2). Prvi skup dijagnostičkih kriterija za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje (functional gastrointestinal disorders; FGID) izradili su Manning i suradnici 1979. g. i prošao je kroz nekoliko revizija; Kruis (1984. g.), Rim I (1991. g.), Rim II (1999. g.), Rim III (2006. g.) (3)

te Rim IV iz 2016. g. koji je danas na snazi (22). Pojam "funkcionalni gastrointestinalni poremećaji" po novim razmatranjima znanstvene zajednice smatra se nedovoljno specifičnim i potencijalno stigmatizirajućim, stoga ga se nastoji zamijeniti novim, preciznijim pojmom "poremećaji međudjelovanja crijevo-mozak" ("disorders of gut-brain interaction", DGBI) (23). Rim IV kriteriji klasificiraju poremećaje nekoliko anatomskih lokalizacija probavnoga sustava, a SIC je jedna od stavki među poremećajima debeloga crijeva. Ostale stavke su: funkcionalna konstipacija, funkcionalni proljev, funkcionalna nadutost/distenzija, nespecificirani funkcionalni poremećaji debeloga crijeva i opioidima inducirana konstipacija (23). SIC se nadalje dijeli u podskupine: SIC s predominantnom konstipacijom (IBS-C), SIC s predominantnim proljevom (IBS-D), SIC s miješanim crijevnim navikama (IBS-M) i neklasificirani SIC (IBS-U) (23).

2. SUVREMENI DIJAGNOSTIČKI POSTUPNICI

Dijagnoza SIC-a postavlja se primarno korištenjem RIM IV kriterija za poremećaje međudjelovanja osi crijevo-mozak. Pritom je važno isključiti organske i strukturalne bolesti te ustvrditi odsutnost alarmantnih simptoma: nenamjerni gubitak tjelesne težine, anemija, vrućica, pojavljivanje simptoma noću, krvarenje iz probavnog trakta te prva pojava simptoma u životnoj dobi iznad 50 godina (24–26).

2.2. RIM IV KRITERIJI

Povijest rimskih kriterija počela je 1987. g. kad je talijanski gastroenterolog profesor Ardo Torsoli s rimskog sveučilišta formirao radnu grupu koristeći Delfski pristup (postizanje znanstvenog konsenzusa oko pitanja čiji odgovori nisu lagano dokučivi konvencionalnim znanstvenim istraživanjem i pregledom literature) koja je za cilj imala definiranje i sistematiziranje funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (FGID), kako su se tada nazivali (22,27). Prof. Torsoli se udružio s Ottawskom skupinom znanstvenika predvođenih dr. W. Grantom Thompsonom, rijetkim znanstvenicima koji su u to doba proučavali SIC te su objavili prve dijagnostičke kriterije za tu bolest (22). Budući da je SIC bio tek jedan od nekoliko poznatih funkcionalnih probavnih poremećaja prepoznata je potreba šire klasifikacije koja bi uključivala i ostale anatomske regije. Torsoli i njegov suradnik Corazziari s rimskog sveučilišta zajedno s Douglasom A. Drossmanom s Medicinskog fakulteta Sveučilišta Sjeverne Karoline osnovali su istraživački odbor podijeljen u pet područja interesa prema anatomskej lokalizaciji (jednjak, gastroduodenum, debelo crijevo, bilijarni trakt, anorektum) te su kategorizirali poremećaje zasebnih regija prema njihovoj kliničkoj slici, postavili dijagnostičke kriterije temeljene na simptomima i definirali terapijske

algoritme za ukupno 21 funkcionalni poremećaj probavnog sustava, što je omogućilo provedbu prvih kvalitetnih epidemioloških istraživanja (22,23). Rimski odbor također je kreirao smjernice za provedbu kliničkih istraživanja funkcionalnih poremećaja probavnog sustava jer do tad nije postojala kvalitetna standardizacija (22).

2.3. RIM KRITERIJI ZA SIC

U Rim I kriterijima iz 1991. g. SIC definiran je kao bol ili nelagoda koji se poboljšavaju pražnjenjem crijeva ili su povezani s promjenama u navikama pražnjena crijeva uz još barem dva znaka/simptoma prisutna u barem 25% dana kroz 3 mjeseca: promijenjena učestalost pražnjenja crijeva, promijenjena konzistencija stolice, sluz u stolici, nadutost i distenzija (3). Rim II (1999. g.) kriteriji zahtijevali su abdominalni bol ili nelagodu koji su praćeni dvjema ili trima stavkama kroz 12 tjedana u posljednjih godinu dana: simptomi se poboljšavaju pražnjenjem crijeva, nastup boli ili nelagode povezan je s promjenom učestalosti pražnjenja crijeva ili s promjenom u konzistenciji stolice. Rim III (2006. g.) kriteriji promijenili su vremenske zahtjeve u pojavu simptoma na barem 3 dana mjesečno u posljednja 3 mjeseca (3).

Rim IV kriteriji iz 2016. g. donijeli su nekoliko važnih noviteta. Prije svega, pojam funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (engl. FGID) zamijenjen je preciznijim pojmom poremećaja međudjelovanja osi crijevo-mozak (engl. disorders of gut-brain interaction, DGBI). DGBI su prema Schmulsonu i Drossmanu (23) definirani kao ("skupina poremećaja klasificiranih prema gastrointestinalnim simptomima vezanih za bilo koju kombinaciju poremećaja motiliteta, visceralne preosjetljivosti, promijenjene sluznične i imunodne funkcije, crijevne mikrobiote i/ili središnjeg živčanog procesuiranja." (23)). Nelagoda koja je u ranijim verzijama kriterija bila jedan od temelja za dijagnozu izbačena je iz uporabe jer se

smatra nedovoljno definiranim i nespecifičnim pojmom koji može zbuniti pacijente i razlikovati se ovisno o društvenom i kulturološkom kontekstu. Važan novi aspekt Rim IV kriterija je multikulturalan pristup kao kontrast dosadašnjem pristupu temeljenom na zapadnjačkim kulturološkim vrijednostima (23). Pošto se dijagnoza DGBI temelji na samoprijavljenim simptomima izrazito je važno uskladiti raznolike perspektive prema pojedinim simptomima koje proizlaze iz međusobno različitih kulturoloških pozadina (28–30). Jezične barijere dobar su pokazatelj ovog problema; riječ “nadutost” (engl. “bloating”) ne postoji kao takva u talijanskom i španjolskom jeziku (23). Razlika u shvaćanju pojmova “nadutost” i “postprandijalna punoća” između kineskog i američkog stanovništva još je jedan takav primjer (31). Izbačen je i dosadašnji kriterij popravljivanja simptoma pražnjenjem crijeva jer se kod mnogih pacijenata bol pojača ili ostaje ista (32,33) te kriterij povezanosti nastupa simptoma s promjenama u učestalosti defekacije i promjenama konzistencije stolice (34). Sve navedene promjene u dijagnostičkim kriterijima između Rim III i Rim IV kriterija rezultirale su gotovo dvostrukim smanjenjem prevalencije SIC u zemljama engleskoga govornoga područja; s 11,1% na 6,1% u SAD-u, s 11,7% na 5,8% u Kanadi i s 10,6% na 5,5% u Ujedinjenom Kraljevstvu (23). Ovo smanjenje vjerojatno se može pripisati izostavljanju “abdominalne nelagode” iz skupa kriterija (35).

Po Rim IV kriterijima SIC dijeli se u 4 osnovna podtipa: s predominantom konstipacijom (IBS-C), s predominantnim proljevom (IBS-D), miješani podtip (IBS-M) i neodređeni podtip (IBS-U) (36).








Tablica 1: RIM IV kriteriji za klasifikaciju SIC-a u podtipove prema Schmulsonu i Drossmanu (23):

BSFS- Bristol stool form scale

| Podtip | Kriteriji |
|--------|---|
| IBS-C | Više od 25% pražnjenja crijeva s tipovima 1-2 na BSFS i manje od 25% s tipovima 6-7 na BSFS |
| IBS-D | Više od 25% pražnjenja crijeva s tipovima 6-7 na BSFS i manje od 25% s tipovima 1-2 na BSFS |
| IBS-M | Više od 25% pražnjenja crijeva s tipovima 1-2 na BSFS i više od 25% s tipovima 6-7 na BSFS |
| IBS-U | Pacijenti sa zadovoljenim kriterijima za SIC ali po navikama pražnjenja crijeva ne mogu biti precizno svrstani niti u jedan od gore navedenih podtipova |

Za određivanje konzistencije stolice koristi se bristolska ljestvica (engl Bristol stool form scale, BSFS), vizualna ljestvica sa 7 vrsta konzistencije stolice (37) i prema RIM IV kriterijima udio od 25% odnosi se samo na stolice za vrijeme abnormalnih defekacija (u Rim III kriterijima zahtijevalo se 25% od svih defekacija, uključujući i normalne) (34,36). U sklopu sastavljanja novih kriterija napravljeno je normativno istraživanje učestalosti simptoma povezanih sa SIC-a u zdravoj populaciji kako bi se svrhovito odredili pragovi za dijagnozu (32). Prema dobivenim rezultatima postavljena je minimalna učestalost abdominalne boli na jednom tjedno kroz zadnja 3 mjeseca za SIC, a simptomi se moraju prvi puta pojaviti najmanje 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze (32,34).

Tablica 2: Bristolska ljestvica konzistencije stolice (38) prema Lewisu i Heatonu (39)

| | | | |
|---|-------|---|---------------------------|
|  | Tip 1 | Pojedinačni tvrdi komadići | TEŠKA KONSTIPACIJA |
|  | Tip 2 | Kvrgava stolica nalik kobasici | BLAGA KONSTIPACIJA |
|  | Tip 3 | Stolica nalik kobasici s površinskim pukotinama | NORMALNO |
|  | Tip 4 | Glatka stolica oblika zmiije/kobasice | NORMALNO |
|  | Tip 5 | Mekani komadići s oštrim rubovima | NEDOSTATAK VLAKANA |
|  | Tip 6 | Kašasta konzistencija s procijepanim rubovima | BLAGI PROLJEV |
|  | Tip 7 | Tekuća konzistencija bez čvrstih komadića | TEŠKI PROLJEV |

2.4. ISKLJUČIVANJE ORGANSKE I STRUKTURALNE BOLESTI

Za postavljanje dijagnoze SIC-a nije dovoljno samo zadovoljiti Rimske kriterije već je potrebno dodatnim dijagnostičkim pretragama isključiti organske i strukturalne bolesti probavnoga sustava koje najčešće uzrokuju prijavljene simptome. Proljev može biti uzrokovan upalnim crijevnim bolestima (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis), mikroskopskim kolitisom, novotvorinama i crijevnom ishemijom stoga treba izmjeriti kalprotektin u stolici i ponekad napraviti kolonoskopiju s terminalnom ieloskopijom uz uzimanje biopsije (1). Enteropatije kao što je celijakija i malapsorpciju drugih uzroka treba isključiti krvnim pretragama, mjerenjem fekalne elastaze u stolici i testovima na malapsorpciju pojedinih tvari (izdisajni test vodika nakon primjene glukoze ili laktuloze) (1). Proljev uzrokovan žučnim kiselinama može se dijagnosticirati njihovom povećanom prisutnošću u stolici kao i povišenim serumskim 7α -hidroksikolestenonom (1). Proljev koji traje dulje od 10 dana rijetko je infektivne prirode no svejedno treba učiniti mikrobiološku analizu stolice te posebno obratiti pozornost na parazitarne infestacije (1). Konstipacija može biti uzrokovana nedovoljnim unosom vlakana ili tekućine, neurološkim bolestima (multipla skleroza,

cerebrovaskularne lezije) i ozljedama kralježnične moždine, divertikularnom bolešću crijeva, novotvorinama i Hirschprungovom bolešću (1). Anorektalne bolesti kao što su hemeroidi, fisure i Crohnova bolest također mogu uzrokovati konstipaciju i trebaju se isključiti endoskopijom i radiološkim metodama, a posebice transrektalnim ultrazvukom (1). Endokrinološke bolesti koje najčešće uzrokuju probavne smetnje vezane za SIC su hipotireoza (konstipacija), hipertireoza (proljevi), hiperkalcemija (konstipacija) stoga je potrebno provjeriti funkciju štitnjače i doštitnih žlijezda (1). Neuropatija autonomnog živčanog sustava kao komplikacija šećerne bolesti može uzrokovati proljev, fekalnu inkontinenciju i konstipaciju (1).

2.5. FUNKCIONALNE PRETRAGE

Za mjerenje funkcije crijeva i tranzitnog vremena najbolje pretrage su anorektalna i kolon manometrija, tranzit kapsula, rentgen (RTG) nepropusne pločice i defekografija magnetskom rezonancijom (40–42).

2.5.1. BEŽIČNA TRANZIT KAPSULA

Bežična tranzit kapsula maleni je uređaj koji bolesnik proguta uz standardiziran obrok te tijekom idućih 3-5 dana nosi odašiljač s dugmetom koje pritišće kako bi označio trenutke uzimanja hrane i tekućine, spavanja i defekacije (41). Kapsula je opremljena uređajima koji mjere pH, tlak i temperaturu te prema specifičnim profilima navedenih parametara u različitim dijelovima probavnog sustava daje informacije o tranzitu (41). Dobivaju se 4

vrijednosti od kliničkog značaja; vrijeme pražnjenja želuca, vrijeme prolaska kroz tanko crijevo, vrijeme prolaska kroz debelo crijevo i vrijeme prolaska kroz čitavo crijevo (41).

2.5.2. RTG NEPROPUSNE PLOČICE

Mjerenje prolaznog vremena kroz debelo crijevo može se vršiti korištenjem RTG nepropusnih pločica (41). Postoji nekoliko protokola (41). Bolesniku se može dati jedna kapsula koja sadrži 24 pločice te se 5-7 dana kasnije (ovosno o proizvođaču) snimi RTG abdomena (43). Abnormalnim testom smatra se zadržavanje 5 ili više pločica u crijevu (43). Na ovaj način minimalizira se bolesnikova izloženost zračenju no izostaje precizna kvantifikacija podataka (43). Pločice se mogu davati nekoliko dana za redom (3-6) nakon čega se RTG abdomena slika četvrti i sedmi dan (44–47). Ovako se dobije obrnuti učinak u odnosu na prethodno opisanu metodu; vrijeme prolaska kroz debelo crijevo preciznije je kvantificirano, ali bolesnik je izložen većoj dozi zračenja (44–47). Svojevrsna kombinacija te dvije metode je davanje svih pločica u jednoj tableti nakon čega se RTG abdomena slika svaka 24 sata dok se sve pločice ne evakuiraju (48). Ova je metoda ipak zahtjevnija za izvođenje, traži više vremena i izlaže bolesnika većoj dozi zračenja (48). Dio pacijenata s abnormalnim rezultatom testa zapravo ima disinergičku defekaciju stoga je potrebno napraviti i testove anorektalne fiziologije kako bi se ta mogućnost isključila (49).

2.5.3. KOLONMANOMETRIJA

Ova pretraga koristi kateter sa senzorima za mjerenje intraluminalnog tlaka u debelom crijevu (40). Postoje dvije vrste proba: čvrsti kateter (engl. solid-state probe) i vodom perfundirana tekućinom – tj. protočni kateter (engl. water perfused probe) (40). Protočni kateter koristi se uglavnom u pedijatrijskoj populaciji i njezini nedostaci su potreba kontinuirane perfuzije

probe vodom što potencijalno dovodi previše tekućine u lumen, a za razliku od čvrste probe ne može se koristiti u ambulatornim uvjetima, odnosno pacijent mora ležati (40). Važno je napomenuti i da postoje kateteri s različitim rezolucijama snimanja; odnosno kateteri s više senzora i manjim razmacima između njih (visoko-rezolucijski kateteri) te kateteri s manjim brojem proba i većim razmacima između njih (nisko-rezolucijski kateteri) (40). Pošto kateteri s niskom rezolucijom snimanja u nekim istraživanjima nisu uspjeli detektirati razliku između kontrolne skupine i bolesnika s poznatom funkcionalnom konstipacijom snažno se preporuča korištenje visoko-rezolucijskih proba (40). Bolesnik se ne sedira i kateter se kolonoskopski analnim putem (oralni put postavljanja moguć, ali manje je poželjan) uvede u debelo crijevo tako da se vrh uglavi kod hepatalne fleksure (40). Kateter se fiksira hemostatskim kopčama i njegova pozicija se ponekad po potrebi potvrdi fluoroskopijom ili rentgenom abdomena (40). Bolesnik nakon toga dobiva uređaj s dugmima i odlazi doma gdje normalno jede (40).

Pritiskom na različitu dugmad i zapisivanjem u dnevnik bolesnik bilježi razne događaje kao što su obroci i defekacije, a po povratku u ustanovu rade se farmakološki provokacijski testovi ili provokacijski testovi standardiziranim obrokom te mjerenje senzacije, isto kao i tijekom snimanja uz pomoć protičnog katetera (40). Kolonmanometrija indicirana je u bolesnika s funkcionalnom konstipacijom i korisna je u razlučivanju miopatske i neuropatske konstipacije (40). Tri parametra koja se mjere su propagatorne kontrakcije visoke amplitude (engl. high amplitude propagating contractions, HAPC) čija je funkcija propulzija crijevnog sadržaja, gastrokolični odgovor koji potiče peristaltiku debelog crijeva po dolasku određene količine sadržaja u želudac i tzv. odgovor buđenja, odnosno povećanje peristaltike po buđenju (40). Ukoliko su dva od navedena tri fenomena odsutna riječ je o neuropatskoj konstipaciji, a ako su iznosi barem dvaju parametara manji od dvije standardne devijacije riječ je o miopatskoj konstipaciji (40). Također se i dobivene krivulje međusobno razlikuju kod ta dva poremećaja.

2.5.4. ANOREKTALNA MANOMETRIJA

Anorektalna manometrija je pretraga fiziologije analnog sfinktera i rektuma (50). Danas je dostupna trodimenzionalna visokorezolucijska analna manometrija s kateterom koji sadrži velik broj gusto raspoređenih senzora i omogućuje detaljno sakupljanje podataka kao i trodimenzionalnu rekonstrukciju na zaslonu računala (51,52). Pretraga se izvodi umetanjem katetera s balonom u rektum putem analnog otvora nakon čega se mjerenjima dobiju informacije o rektoanalnim refleksima, funkciji analnog sfinktera, tlakovima u mirovanju, koordinaciji rektuma i anusa kod simuliranog pražnjenja crijeva i rektalnim senzacijama (53,54). Londonski protokol je standardizirana procedura kojom se pretraga obavlja i sastoji se od niza uzastopnih koraka koji mjere različite funkcije analnog sfinktera i rektuma (50). Mirovanjem bolesnika, mjere se analni pritisak u mirovanju (50). Nakon toga bolesnik izvodi tri kratka pritiska analnog sfinktera te jedan dugačak pritisak kako bi se izmjerile sile zatvaranja te izdržljivost analnog sfinktera (50). Testom kašlja provjerava se kontinencija na povećanje intraabdominalnog tlaka, a zatim se mjere tlakovi prilikom bolesnikovih voljnih pokušaja pražnjenja crijeva, odnosno povećanje rektalnog i smanjenje analnog tlaka (50). Nadalje se mjere rektalne senzacije na način da se balon postupno napuhava, a bolesnik prijavi kad osjeća napunjenost rektuma, prvu želju za defekacijom te maksimalni volumen koji bolesnik može zadržati prije započinjanja defekacije (50). Nakon toga se testira rektoanalni inhibitorni refleks odnosno opuštanje unutarnjeg analnog sfinktera pri nagloj i/ili povećanoj distenziji rektuma, refleks koji je kod bolesnika s funkcionalnom konstipacijom često umanjen (50). Za kraj se obavlja test izbačaja balona na način da se balon napuni s 50

mL vode tjelesne temperature i ostavi se bolesnika da u sjedećem položaju izbaci balon pri čemu je abnormalan test u trajanju duljem od jedne minute (50).

Poremećaji anorektuma se prema Londonskoj klasifikaciji svrstavaju u četiri glavne skupine: poremećaje rektoanalnog inhibitornog refleksa, poremećaje analnog tonusa i kontraktilnosti, poremećaje rektoanalne koordinacije i poremećaje rektalne senzacije (50). Neki od abnormalnih nalaza na koje možemo naići u bolesnika sa IBS-C podtipom su rektoanalna arefleksija, analna hipertenzija, abnormalni test izbačaja s disinergijom i/ili slabom propulzijom te smanjena rektalna osjetljivost (50). Kod bolesnika s IBS-D tipom možemo pronaći analnu hipotenziju s normalnom ili smanjenom kontraktilnošću, analnu normotenziju sa smanjenom kontraktilnošću i rektalnu preosjetljivost (50).

2.5.5. DEFKOGRAFIJA MAGNETNOM REZONANCOM

Defekografija magnetnom rezonancom (MR defekografija) korisna je pretraga za identifikaciju anatomskih defekata zdjelice koji mogu biti uzrokom funkcionalnih smetnji, a može prepoznati i čisto funkcionalne uzroke smetnji kao što je disinergija (42). Prije početka pretraga bolesniku se da pelena i u rektum mu se unese sadržaj koji će kasnije trebati izbaciti iz crijeva, obično gel za ultrazvuk ili krumpirov škrob pomiješan s gadolinijskim kontrastnim sredstvom (55,56). Bolesnik legne u aparat za magnetnu rezonancu s flektiranim koljenima i snimi se statička snimka kako bi se dobio uvid u anatomiju zdjelice (42). Dinamičke snimke snimaju se dok bolesnik vrši različite radnje; potiskivanje uz zatvoreni analni sfinkter (analogno Valsava manevru), zadržavanje zatvorenog sfinktera i defekaciju (57,58). Mogući patološki nalazi uključuju anteriorine i posteriorne rektokele, rektalnu intususcepciju, atrofični vanjski analni sfinkter, narušen integritet kompleksa unutarnjeg i vanjskog analnog sfinktera te spastični puborektalni mišić (42,59,60). Od funkcionalnih poremećaja može se pronaći

dissinergija; neusklađenost mišića koji sudjeluju u defekaciji (abdominalni mišići i mišići dna zdjelice) (42).

3. SUVREMENI TERAPIJSKI POSTUPNICI

Sindrom iritabilnog crijeva kompleksno je stanje uvjetovano međudjelovanjem mnogih fizioloških i psihosocijalnih čimbenika sa šarolikom kliničkom slikom koja varira od bolesnika do bolesnika te kod pojedinih bolesnika u različitim vremenskim razdobljima i životnim okolnostima. Pošto kod velike većine bolesnika ne postoje jednoznačni i jasni patofiziološki supstrati liječenje je usmjereno prema kontroli simptoma i poboljšanju kvalitete života. Terapijom prve linije smatraju se nefarmakološke metode, uglavnom promjena načina života i prehrane (61). Ova vrsta intervencije dovodi do bitnog poboljšanja kod velikog broja bolesnika, no primjena farmakoterapije kod nekih je i dalje neophodna. Važno je spomenuti i uspješnost psihoterapijskih metoda, primjerice kognitivno-bihevioralne terapije (CBT) i hipnoterapije (61) te alternativnih metoda kao što su akupunktura, joga i meditacija (1,3). Potreban je individualan pristup prilagođen bolesniku. Liječnik mora uživati bolesnikovo povjerenje, pobrinuti se za bolesnikovu punu informiranost o vlastitom stanju i savjetovati ga u vezi prehrane i smanjenja stresa (62).

3.1. NEFARMAKOLOŠKE TERAPIJSKE METODE

Promjena životnih navika najvažniji je pristup što se tiče nefarmakoloških metoda liječenja. Pritom su vodeće stavke promjena prehrambenih navika, povećanje fizičke aktivnosti i smanjenje psihičkog stresa (62).

3.1.1. PROMJENA PREHRAMBENIH NAVIKA

Dosadašnja istraživanja pokazala su da kod velike većine bolesnika sa SIC (70-89%) postoje specifične namirnice koje pogoršavaju simptome (63,64). Jedno francusko istraživanje iz 2018. pokazalo je kako prehrana koja obiluje visoko procesuiranim namirnicama pogoduje razvoju SIC-a (65), a na istoj kohorti pokazan je istovjetan učinak zapadnjačke prehrane s visokim udjelom masti, jednostavnih ugljikohidrata, gaziranih i zaslađenih napitaka i slanih grickalica (66). Prema smjernicama Britanskog gastroenterološkog društva dijetetske intervencije smatraju se prvolinijskom terapijskom metodom (67). Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. NICE) bolesnicima sa SIC preporuča obroke u pravilnim vremenskim razmacima, izbjegavanje povećih obroka, izbjegavanje preskakanja obroka, unos barem 2 litre tekućine dnevno pritom izbjegavajući gazirana pića, pića s kofeinom i alkoholom te smanjen unos masti, netopivih vlakana i namirnica čijom se razgradnjom oslobađaju plinovi (npr. svježe voće) (68). Eliminacijske dijetete su se također pokazale uspješnima kod određenog broja bolesnika (69).

3.1.2. UČINAK POJEDINIH NAMIRNICA NA SIMPTOME

Unos netopivih vlakana kao što su pšenične mekinje uglavnom pogoršavaju nadutost i bol u abdomenu (70,71) stoga ih valja izbjegaviti te ih zamijeniti topivim vlaknima kao što su zob, leća, chia sjemenke i sjemenke lana. Njihov unos treba započeti u malim dozama (3-4 g dnevno) te ga postepeno povećavati kako bi se izbjegla nadutost (67). Bolesnici s predominantnim proljevom trebali bi izbjegavati unos masti zbog njihovog negativnog učinka na simptome (3). Postoje indikacije o povećanoj intoleranciji laktoze i glutena među

bolesnicima sa SIC, no istraživanja još nisu donijela čvrste zaključke (71). Bolesnici sa SIC češće prijavljuju simptome vezane za malapsorpciju laktoze u odnosu na opću populaciju (72) i kod nekih bolesnika izbacivanje laktoze dovodi do poboljšanja simptoma, vjerojatno putem smanjene distenzije i smanjene proizvodnje plinova (73). Slični negativni učinci pripisuju se glutenu i pritom je važno naglasiti da navedeni učinci nisu ograničeni na bolesnike s celijakijom (71). Moguća objašnjenja su necelijakijska osjetljivost na gluten ili ugljikohidrati koji se slabo apsorbiraju kao stvarni “krivac” umjesto glutena (74).

3.1.3. “LOW FODMAP” PREHRANA

Prehrana temeljena na namirnicama s niskim sadržajem tzv. FODMAP (fermentabilni oligo-, di-, monosaharidi i poliololi) pokazala se najučinkovitijom metodom kontrole simptoma u bolesnika sa SIC sa stopom odgovora od čak 70% (75). Kroz razna istraživanja ovaj je režim prehrane dao bolje rezultate od nekoliko alternativnih režima među kojima su prehrana bez glutena, prehrana s visokim FODMAP sadržajem, prehrana prema NICE preporukama za pacijente sa SIC i mediteranska prehrana (75). Namirnice s visokim FODMAP sadržajem stavljaju crijevo pod povećano osmotsko opterećenje i dovode do distenzije pojačanim oslobađanjem plinova (uglavnom vodika i metana) (76). Primjeri molekula iz pojedinih FODMAP skupina su: fruktani i galatko-oligosaharidi (oligosaharidi), laktoza (disaharid), fruktoza u suvišku u odnosu na glukozu (monosaharid) te sorbitol i manitol (poliololi) (77). Riječ je, dakle, o kratkolančanim molekulama. Za razliku od njih, ugljikohidrati s većim stupnjem polimerizacije proizvode manju količinu plina u debelom crijevu radi polaganije fermentacije (78).

Tablica 3: Namirnice svrstane po FODMAP sadržaju (79)

| | Visok FODMAP sadržaj | Nizak FODMAP sadržaj |
|--|--|--|
| Povrće | Cvjetača, šparoga, artičoka, češnjak, grašak, luk | Patlidžan, paprika babura, mrkva, krastavac, zelena salata, krumpir, rajčica |
| Voće | Jabuka, sok od jabuke, sušeno voće, mango, nektarina, breskva, kruška, šljiva, lubenica, trešnja | Dinja, grožđe, kiwi, mandarina, naranča, ananas, jagoda |
| Mliječni proizvodi i njihovi nadomjesci | Mlijeko, mliječni sladoled, mlijeko pravljeno od cjelovitog sojinog zrna, jogurt | Bademovo mlijeko, sir brie, feta sir, tvrdi sirevi, mlijeko bez laktoze, mlijeko pravljeno od sojinih bjelančevina |
| Izvori bjelančevina | Legumi, marinirano meso peradi i morska hrana, neke vrste procesuiranog mesa | Jaja, čvrsti tofu, meso/morski plodovi marinirani u limunovom soku s maslinovim uljem, crnim paprom ili talijanskim začinima, tempeh |
| Pecivo i žitarice | Pšenični, raženi, ječmeni kruh, žitarice za doručak, keksi | Kornfleks, zob, riža, kruh s kiselim tijestom |
| Slastice i zaslađivači | Kukuruzni sirup s visokim udjelom fruktoze, med, slatkiši bez šećera | Tamna čokolada, javorov sirup, bijeli šećer |
| Orašasti plodovi i sjemenke | Indijski oraščići, pistacije | Orah, kikiriki, sjemenke bundeve, lješnjak |

Low FODMAP režim prehrane uvodi se na način da se na 4-8 tjedana napravi rigorozna restrikcija unosa namirnica koje sadrže navedene molekule te se promatra postoji li kliničko poboljšanje (77). Ako je došlo do poboljšanja dijeta se nadalje modificira postepenim ponovnim uvođenjem pojedinih namirnica i njihovim zadržavanjem ako izostane negativan učinak (77). Cilj je imati što veći i raznolikiji repertoar “sigurnih” namirnica kako bi se izbjegli negativni učinci na ravnotežu crijevne mikroflore te na bolesnikovo zdravlje općenito (77). Najvažniji mehanizmi kojima *low FODMAP* prehrana poboljšava simptome SIC-a su smanjeno oslobađanje crijevnih plinova razgradnjom ugljikohidrata i poliola u crijevu, smanjeno osmotsko opterećenje crijeva (manji učinak navlačenja vode u lumen crijeva) (77), a pretpostavlja se i da ovaj režim prehrane ima blagotvoran učinak na crijevnu mikrofloru, točnije povećava količinu bakterija koje iskorištavaju vodik i time smanjuju njegovu količinu u lumenu i posljedičnu nadutost i distenziju (80). Predloženo je i da *low FODMAP* prehrana smanjuje crijevnu proizvodnju kratkolančanih masnih kiselina koje su na životinjskim modelima pokazale učinak na visceralnu preosjetljivost (81), no rezultati istraživanja ovog fenomena nisu dala jednoglasne odgovore, a njihova interpretacija otežana je brojnim čimbenicima zabune te je potrebno provesti dodatna kvalitetnija istraživanja (77). Nekoliko randomiziranih kliničkih studija daje naslutiti dodatne alternativne pozitivne učinke *low FODMAP* prehrane preko normalizacije gastrointestinalnog serotoninergičkog sustava (82), učinaka na integritet sluzničnog epitela i upalne čimbenike (83) i premda još nije postignuta adekvatna snaga dokaza ti su rezultati korisni putokazi za daljnja istraživanja.

3.1.4. PROBIOTICI

Probiotici (živi nepatogeni mikroorganizmi s blagotvornim učincima na funkcioniranje probavnog sustava) primijenjeni samostalno ili u kombinaciji s prebioticima (neprobavljivi

ugljikohidrati koji mijenjaju sastav i aktivnost crijevne mikroflore) (84,85) također su se pokazali korisnim terapijskim modalitetom u bolesnika sa SIC. Probiotici i prebiotici mogu se ciljano kombinirati u zajedničkoj formulaciji (čineći simbiotike) za postizanje specifičnog sinergističkog učinka (84). Probiotici, prebiotici i simbiotici svoje blagotvorne učinke postižu smanjenjem upale, utjecajem na metabolizam žučnih soli, motilitet crijeva (85) i vjerojatno brojnim drugim neizravnim učincima. Iako su se pojedini sojevi pokazali posebno učinkovitima u ublažavanju simptoma SIC-a; *Lactobacillus plantarum* DSM 9843, *Escherichia coli* DSM17 252 i *Streptococcus faecium* (86), ne postoji konsenzus o idealnom sastavu, trajanju primjene ni doziranju probiotika za liječenje SIC-a (61). Nekoliko istraživanja pokazalo je potencijal transplantacije mikrobiota iz fecesa (engl. fecal microbiota transplantation, FMT), koja je dokazano djelotvorna kod infekcija rezistentnim sojevima *Clostridium difficile* (87), no za primjenu na bolesnike sa SIC rezultati su još uvijek kontradiktorni i ne mogu se donijeti čvrsti zaključci (88–93).

3.2. FARMAKOTERAPIJA

Režim medikamentozne terapije ovisit će naravno o brojnim čimbenicima; prije svega podtipu sindroma koji liječimo, najistaknutijim simptomima, učinkovitosti nefarmakoloških metoda u kontroli simptoma te pacijentovim željama i potrebama.

3.2.1. IBS-D

U medikamentoznoj terapiji SIC-a s predominantnim proljevom (IBS-D) najčešće se koriste lijekovi iz skupina agonista i antagonista opioidnih receptora, antispazmodika crijevne glatke muskulature, sekvestranata žučnih kiselina, psihofarmaka, antibiotika (rifaksimina) i 5-HT₃ antagonista (61).

OPIOIDNI AGONISTI I ANTAGONISTI

Agonist μ -opioidnih receptora loperamid učinkovit je u liječenju akutnog proljeva, no nije učinkovit u liječenju nadutosti i abdominalnog bola (94). Primjena loperamida zajedno sa simetikonom (lijekom koji smanjuje nadutost) pokazala se znatno učinkovitijom od samostalne primjene loperamida (95). Iako Američko udruženje gastroenterologa (American gastroenterology association, ACG) ne preporučuje uporabu loperamida u liječenju SIC-a s predominantnim proljevom taj se lijek ipak često primjenjuje u kliničkoj praksi zbog uspješnosti u formiranju stolice (61). Eluksadolin (agonist μ -opioidnih receptora i antagonist delta-opioidnih receptora) pokazao se najučinkovitijim lijekom iz ove skupine, no kontraindiciran je kod kolecistektomiranih pacijenata i alkoholičara zbog povećanog rizika od pankreatitisa (93,96). Djelovanjem na delta receptore smanjuje osjet visceralne boli (62).

ANTISPAZMODICI GLATKE MUSKULATURE

Lijekovi iz ove skupine primarno otklanjaju abdominalnu bol, no imaju određeni učinak i na formiranje stolice povećanjem tranzitnog vremena (97). Koriste se brojni pojedinačni lijekovi među kojima su hioscin, diciklomin, cimetropij i drotaverin (39), a posebno treba istaknuti ulje paprene metvice zbog izrazito povoljnog profila nuspojava koji se u nekoliko

randomiziranih kliničkih istraživanja nije razlikovao od placebo skupine (97). Ranije navedeni lijekovi iz ove skupine izazivaju nuspojave kao što su zamućen vid, suhoća ustiju i smušenost (97).

SEKVESTRANTI ŽUČNIH KISELINA

Nekoliko istraživanja pokazalo je kako između četvrtine i trećine pacijenata sa IBS-D podtipom pati od malapsorpcije žučnih kiselina (98). Kolestipol i kolesevelam postižu pozitivan učinak na konzistenciju stolice kod bolesnika s proljevom, a ovaj učinak posebno je uočljiv kod kolecistektomiranih bolesnika (98–100). Pri primjeni ovih lijekova potreban je oprez jer utječu na apsorpciju drugih lijekova (61).

PSIHOFARMACI

Iz ove skupine lijekova izdvajaju se triciklički antidepresivi zbog blagotvornog učinka na visceralnu preosjetljivost, a poznata nuspojava ovih lijekova kod psihijatrijskog liječenja-konstipacija, kod bolesnika sa IBS-D podtipom zapravo je dobrodošla (101). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina pokazuju nešto manje jasne rezultate (101), a zbog poticajnog djelovanja na peristaltiku pogodniji su za IBS-C podtip (61).

RIFAKSIMIN

Nesistemski primjenjen antibiotik rifaksimn vrlo je siguran lijek s malo nuspojava koji smanjuje nadutost, abdominalni bol te pomaže u formiranju stolice (102–104). Dvotjedna primjena ovog lijeka ublažava simptome kroz 10 tjedana nakon čega se kod mnogih bolesnika simptomi vraćaju pa je potrebna ponovna primjena (61). Točan mehanizam

djelovanja rifaksimina u SIC nije poznat (105). Smatralo se kako lijek svojim antibiotskim svojstvima mijenja sastav crijevne mikroflore no analize stolice bolesnika s IBS-D podtipom opovrgnule su tu hipotezu jer se pokazalo kako je riječ o premalnim i prolaznim promjenama (105).

5-HT3 ANTAGONISTI

Alosetron je lijek koji se koristi kod žena s IBS-D podtipom i vrlo izraženim simptomima koji nisu uspješno kontrolirani konvencionalnim metodama (61). Primjenom ovog lijeka postoji rizik (koji se smatra prihvatljivo niskim) od ishemijskog kolitisa i konstipacije (106). Ondansetron kod bolesnika s IBS-D podtipom smanjuje nadutost, učestalost defekacije i učestalost osjećaja hitnoće (85), no nema široku primjenu u praksi (61).

3.2.2. IBS-C

U farmakoterapiji SIC-a s predominantnom konstipacijom koriste se over-the-counter (OCT) laksativi, odnosno laksativi koji se izdaju bez recepta, sekretagozi te prokinetik Tegaserod (107). Sama primjena laksativa rijetko je dostatna za liječenje svih simptoma prisutnih kod bolesnika s IBS-C podtipom pošto uglavnom ne ublažavaju adekvatno bol i nadutost koji dominiraju kliničkom slikom. Potreban je veći broj kvalitetnih istraživanja i međusobne usporedbe pojedinih lijekova kako bi se sastavile definitivne terapijske smjernice (107), a do tad se odabir terapije treba temeljiti na individualnoj procjeni liječnika ovisno o bolesniku, njegovim simptomima i potrebama.

LAKSATIVI

Laksativi koji se izdaju bez recepta praktični su i sigurni preparati koji ublažavaju konstipaciju stoga ne čudi što je njihova samoprimjena raširena među bolesnicima sa IBS-C podtipom (107). Ovi lijekovi na razne načine smanjuju tranzitno vrijeme debelog crijeva i postižu mekšu konzistenciju stolice. Indijski trputac, sterkulija i metilceluloza spadaju u tzv. “bulking” agense (108). Riječ je o prirodnim polisahardima koji se slabo razgrađuju u crijevu, povlače i zadržavaju vodu u lumenu i potiču peristaltiku povećanjem fekalne mase (108). Laktuloza i polietilenglikol pripadaju skupini osmotskih laksativa koji povećavaju fekalnu masu navlačenjem vode u lumen crijeva (109), a sličnim mehanizmom učinak postižu magnezijski preparati (magnezijev oksid, magnezijev sulfat) te preparati za mekšanje stolice (dokusat) (107,109). Za polietilenglikol se ipak pokazalo kako može pogoršati nadutost i bol u abdomenu stoga se njegova uporaba ne preporuča kod bolesnika s IBS-C podtipom (110). Bisakodil i Senna primjeri su stimulirajućih laksativa koji potiču crijevnu glatku muskulaturu i povećavaju peristaltiku (109). Iako ne spadaju u medikamentozna sredstva, valja spomenuti i topiva prehrambena vlakna kao što su zobene mekinje i preparati psilijuma koji osim laksativnih svojstava pokazuju i prebiotičke učinke (111,112).

SEKRETAGOZI

Lubiproston

Derivat prostaglandina koji djelovanjem na tip 2 kloridnih kanala potiče peristaltiku i izlučivanje tekućine u lumen crijeva (113). Na animalnim modelima daju se naslutiti i njegovi učinci na modulaciju visceralnih aferentnih signala kojima ublažava bol kao i učinci na restituciju integriteta crijevnog epitela što smanjuje propusnost sluznice (114–116).

Njegova primjena pokazala se učinkovitom za globalno ublažavanje simptoma kod bolesnika s IBS-C podtipom, povećanje kvalitete života i smanjenja brige vezane za zdravlje (107).

Linaklotid i plekanatid

Navedeni lijekovi djelovanjem na receptore gvanilat ciklaze C koji se nalaze na luminalnoj površini crijevnih epitelnih stanica (107) potiču sekreciju tekućine u crijevni lumen, a na animalnim modelima pokazani su i analgetski učinci preko visceralnih nociceptivnih neurona (117,118). Plekanatid preferencionalno djeluje u tankom crijevu radi tamošnjeg kiseloga pH dok linaklotid djeluje podjednako u tankom i debelom crijevu (107). Oba su lijeka učinkovita u ublažavanju simptoma vezanih za IBS-C podtip, nominalno boli, nadutosti, napinjanja pri defekaciji, a osim toga povećavaju broj spontanijeh pražnjenja crijeva (119–122).

Tenapanor

Novo odobreni lijek, prvi iz svoje skupine (123). Riječ je o malenoj molekuli koja inhibira izoformu 3 izmjenjivača natrija i vodika (engl. sodium/hydrogen exchanger isoform 3, NHE3) na luminalnoj površini epitela tankoga crijeva i proksimalnog kolona (124).

Istraživanja na životinjama identificirala su NHE3 kao dominantnu izoformu za crijevnu apsorpciju natrija (125), stoga tenapanor postiže svoj učinak zadržavanjem natrija i vode u crijevnom lumenu potičući time peristaltiku (126,127). Lijek se pokazao učinkovitim u globalnom ublažavanju simptoma vezanih za IBS-C podtip; smanjuje bol i nelagodu i kod dijela bolesnika povećava broj dovršenih spontanijeh defekacija na razinu usporedivu sa zdravom populacijom (123).

PROKINETICI

Tegaserod

Tegaserod je prokinetički lijek, agonist 5-HT₄ receptora (128). Izravno potiče sekreciju i propulziju, a istraživanja na životinjskim modelima pokazuju moguć učinak na smanjivanje visceralne boli (107). Na tržištu se pojavio početkom 2000.-ih godina i povučen je 2007. nakon što ga se povezalo s malim, no značajnim kardiovaskularnim nuspojavama (107). Kasnijim istraživanjima ustanovljeno je kako je lijek siguran za žene mlađe od 65 godina bez kardiovaskularnog rizika stoga se trenutno smatra sigurnim za uporabu u navedenoj skupini (107).

3.2.3. IBS-M

Ovaj podtip je zbog svoje promjenjive kliničke slike vrlo zahtjevan za liječenje i ne postoje specifične smjernice za njega. Ovisno o trenutnim simptomima primjenjuju se isti lijekovi kao kod bolesnika s IBS-D i IBS-C podtipovima i kod promjene simptoma potrebna je adaptacija terapije (62). Ista načela mogu se primijeniti i na IBS-U podtip.

3.2.4. FARMAKOTERAPIJA NADUTOSTI

Nadutost je vrlo čest simptom u svim podtipovima SIC-a, a lijekovi koji se koriste za njezino suzbijanje (simetikon, aktivni ugljen, ulje paprene metvice) pokazali su se korisnima samo do određene mjere (3). Najučinkovitija metoda za ublažavanje nadutosti ostaje prilagodba

prehrambenih navika, odnosno izbjegavanje namirnica za koje se generalno zna da uzrokuju nadutost kao i namirnica koje bolesnik empirijski odredi. Potreban je i oprez s unosom vlakana koja se često koriste u prehranbenim režimima za suzbijanje simptoma SIC-a (70,129).

3.3. ALTERNATIVNI TERAPIJSKI PRISTUPI

Odmakom od terapijskih modaliteta uvaženih u praksi zapadnjačke medicine također možemo naći učinkovite metode suzbijanja simptoma SIC-a. Jedna od tih metoda jest vježbanje joge. Nekoliko istraživanja pokazalo je učinkovitost joge u suzbijanju simptoma SIC-a (130,131), jedno od njih čak je dovelo do zaključka kako je vježbanje joge 2 puta dnevno kroz 2 mjeseca jednako učinkovito kao primjena 2-6 mg loperamida dnevno (132). Osim pozitivnih učinaka na psihičko stanje i os mozak-crijevo pokazalo se kako joga povisuje simpatički tonus koji je kod bolesnika s IBS-D podtipom nerijetko snižen (132). Fizička aktivnost nebrojeno se puta pokazala blagotvornom za gotovo sva ljudska stanja stoga ne iznenađuje kako istraživanja sugeriraju njezinu korist i kod bolesnika sa SIC (69,133,134). Jedna meta-analiza pokazala je kako su akupunktura u kombinaciji s kineskom herbalnom medicinom siguran i efikasan terapijski pristup u bolesnika s IBS-D podtipom (135).

4. ZAKLJUČAK

Pregledom dostupne literature utvrđujem kako je sindrom iritabilnog crijeva vrlo kompleksno stanje obilježeno šarolikom kliničkom slikom od osobe do osobe te sa značajnim varijacijama kod iste osobe. Dijagnostički postupak može biti težak i naporan, a put do optimalne terapije dug. Brojna jasnije definirana stanja koja uzrokuju kliničku sliku SIC-a mogu ostati

sakrivenima stoga ih liječnik mora dobro poznavati, imati ih na umu i pokušati ih isključiti prije postavljanja konačne dijagnoze. Ne postoje jasne i univerzalne smjernice za liječenje SIC-a, no broj terapijskih mogućnosti izrazito je velik. Potrebno je strpljenje i dobra komunikacija liječnika i bolesnika kako bi se što ranije našao optimalni terapijski pristup.

5. ZAHVALE

Veliko hvala mentoru, prof. Žarku Babiću na dostupnosti kroz čitavo vrijeme pisanja rada i svoj pruženoj pomoći. Hvala Uni na lektoriranju i podršci, hvala majci Tatjani, ocu Milanu i sestri Kristini na podršci i logistici te hvala Sari, Luki i Živi što su mi utabali stazu do diplome i bili uz mene na svakom koraku.

6. LITERATURA

1. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. ELSEVIER; 2018. 824 p.
2. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Primer. 2016 Mar 24;2:16014.
3. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. World J Gastroenterol. 2014 Jun 14;20(22):6759–73.

4. Mayer EA, Naliboff BD, Craig ADB. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1925–42.
5. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, Labus J, Mandelkern MA, Naliboff BD, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain*. 2005 Jun;115(3):398–409.
6. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2005 May;54(5):601–7.
7. Spiller RC. Effects of serotonin on intestinal secretion and motility. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001;17(2):99–103.
8. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 May;13 Suppl 2(2):15–30.
9. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1520–35.
10. Derbyshire SWG. A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jan;98(1):12–20.
11. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003 May;52(5):663–70.
12. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2006 Aug;55(8):1095–103.
13. McLaughlin J, Houghton LA. The rationale, efficacy and safety evidence for tegaserod in the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Mar;5(2):313–27.
14. Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Osborne S, Lüchinger S, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(11):1745–51.
15. Spiegel BMR. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011 Jun;9(6):461–9.
16. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug;26(4):535–44.
17. Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):352–8.

18. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 Oct;17(4):349–59.
19. Annaházi A, Gecse K, Dabek M, Ait-Belgnaoui A, Rosztóczy A, Róka R, et al. Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. *Pain*. 2009 Jul;144(1–2):209–17.
20. Annaházi A, Ferrier L, Bézirard V, Lévêque M, Eutamène H, Ait-Belgnaoui A, et al. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am J Gastroenterol*. 2013 Aug;108(8):1322–31.
21. Dothel G, Barbaro MR, Boudin H, Vasina V, Cremon C, Gargano L, et al. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1002-1011.e4.
22. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257–61.
23. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151–151.
24. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, Von Korff M, Turner MJ, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul;24(1):137–46.
25. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, Dacosta LR, Groll AG, Simon JB, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):2912–7.
26. Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut*. 2004 May;53(5):666–72.
27. Rasquin A. History and Definition of the Rome Criteria. In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N, editors. *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal Motility and Functional Disorders in Children* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cited 2022 May 17]. p. 325–9. (Clinical Gastroenterology). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-709-9_29
28. Schmulson M, Corazziari E, Ghoshal UC, Myung SJ, Gerson CD, Quigley EMM, et al. A four-country comparison of healthcare systems, implementation of diagnostic criteria, and treatment availability for functional gastrointestinal disorders: a report of the Rome Foundation Working Team on cross-cultural, multinational research. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2014 Oct;26(10):1368–85.
29. Sperber AD, Gwee KA, Hungin AP, Corazziari E, Fukudo S, Gerson C, et al. Conducting multinational, cross-cultural research in the functional gastrointestinal disorders: issues and recommendations. A Rome Foundation working team report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(9):1094–102.

30. Welcome to The Rome Foundation - Start Here [Internet]. Rome Foundation. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://theromefoundation.org/>
31. Fang X, Francisconi CF, Fukudo S, Gerson MJ, Kang JY, Schmulson W MJ, et al. Multicultural Aspects in Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs). *Gastroenterology*. 2016 Feb 15;S0016-5085(16)00179-7.
32. Palsson OS, Whitehead WE, Tilburg MAL van, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Development and Validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for Adults. *Gastroenterology*. 2016 May 1;150(6):1481–91.
33. Palsson: Rome IV diagnostic questionnaires and tables... - Google znalac [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Rome+IV+diagnostic+questionnaires+and+tables+for+investigators+and+clinicians&author=EE+Whitehead&author=OS+Palsson&author=+MALvT&author=A+Sperber&author=+BS&publication_year=2016&
34. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18;S0016-5085(16)00222-5.
35. Palsson OS, Tilburg MA van, Simren M, Sperber AD, Whitehead WE. Mo1642 Population Prevalence of Rome IV and Rome III Irritable Bowel Syndrome (IBS) in the United States (US), Canada and the United Kingdom (UK). *Gastroenterology*. 2016 Apr 1;150(4):S739–40.
36. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1480–91.
37. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct;44(7):693–703.
38. Bristol stool scale. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cited 2022 May 18]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Bristol_stool_scale&oldid=1087688011
39. Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jan;32(9):920–4.
40. Lee YY, Erdogan A, Rao SSC. How to Perform and Assess Colonic Manometry and Barostat Study in Chronic Constipation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014 Oct;20(4):547–52.
41. Rao SSC, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(1):8–23.
42. Kanmaniraja D, Arif-Tiwari H, Palmer SL, Kamath A, Lewis SC, Flusberg M, et al. MR defecography review. *Abdom Radiol*. 2021 Apr;46(4):1334–50.
43. Rao SSC, Kuo B, McCallum RW, Chey WD, DiBaise JK, Hasler WL, et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 May;7(5):537–44.

44. Abrahamsson H, Antov S, Bosaeus I. Gastrointestinal and colonic segmental transit time evaluated by a single abdominal x-ray in healthy subjects and constipated patients. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1988;152:72–80.
45. Chaussade S, Khyari A, Roche H, Garret M, Gaudric M, Couturier D, et al. Determination of total and segmental colonic transit time in constipated patients. Results in 91 patients with a new simplified method. *Dig Dis Sci.* 1989 Aug;34(8):1168–72.
46. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology.* 1987 Jan;92(1):40–7.
47. Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Jan;38(1):36–42.
48. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut.* 1969 Oct;10(10):842–7.
49. Ssc R. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic Defection (Anismus). *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:1–8.
50. Scott SM, Carrington EV. The London Classification: Improving Characterization and Classification of Anorectal Function with Anorectal Manometry. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(11):55.
51. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, Rao SS, Fox M, Scott SM, et al. Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: Results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2017 Aug;29(8):e13016.
52. Dinning PG, Carrington EV, Scott SM. The use of colonic and anorectal high-resolution manometry and its place in clinical work and in research. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2015 Dec;27(12):1693–708.
53. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, Mion F, Remes-Troche JM, Malcolm A, et al. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;15(5):309–23.
54. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, Fox M, Rao S, Altomare DF, et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2020 Jan;32(1):e13679.
55. Khatri G, Bailey AA, Bacsu C, Christie AL, Kumar N, Pedrosa I, et al. Influence of rectal gel volume on defecation during dynamic pelvic floor magnetic resonance imaging. *Clin Imaging.* 2015 Dec;39(6):1027–31.
56. Ae S, Fh H, B M, D W. MR defecography: prospective comparison of two rectal enema compositions. *AJR Am J Roentgenol [Internet].* 2008 Feb [cited 2022 Jun 5];190(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212193/>
57. García del Salto L, de Miguel Criado J, Aguilera del Hoyo LF, Gutiérrez Velasco L, Fraga Rivas P, Manzano Paradela M, et al. MR imaging-based assessment of the female pelvic floor. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2014 Oct;34(5):1417–39.

58. Bharucha AE, Fletcher JG, Harper CM, Hough D, Daube JR, Stevens C, et al. Relationship between symptoms and disordered continence mechanisms in women with idiopathic faecal incontinence. *Gut*. 2005 Apr;54(4):546–55.
59. Hetzer FH, Andreisek G, Tsagari C, Sahrbacher U, Weishaupt D. MR defecography in patients with fecal incontinence: imaging findings and their effect on surgical management. *Radiology*. 2006 Aug;240(2):449–57.
60. Expert Panel on GYN and OB Imaging, Khatri G, Bhosale PR, Robbins JB, Akin EA, Ascher SM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pelvic Floor Dysfunction in Females. *J Am Coll Radiol JACR*. 2022 May;19(5S):S137–55.
61. Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019 Oct 4;12:1756284819878950.
62. Bonetto S, Fagoonee S, Battaglia E, Grassini M, Saracco GM, Pellicano R. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Aug 30;131(7–8):709–15.
63. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006 May;60(5):667–72.
64. Böhn L, Störsrud S, Simrén M. Nutrient intake in patients with irritable bowel syndrome compared with the general population. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2013 Jan;25(1):23-30.e1.
65. Schnabel L, Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1217–28.
66. Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Benamouzig R, et al. Western Dietary Pattern Is Associated with Irritable Bowel Syndrome in the French NutriNet Cohort. *Nutrients*. 2017 Sep 7;9(9):E986.
67. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1214–40.
68. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 [cited 2022 May 21]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553734/>
69. Kim YJ, Ban DJ. Prevalence of irritable bowel syndrome, influence of lifestyle factors and bowel habits in Korean college students. *Int J Nurs Stud*. 2005 Mar;42(3):247–54.
70. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet Lond Engl*. 1994 Jul 2;344(8914):39–40.

71. Adriani A, Ribaldone DG, Astegiano M, Durazzo M, Saracco GM, Pellicano R. Irritable bowel syndrome: the clinical approach. *Panminerva Med.* 2018 Dec;60(4):213–22.
72. Gupta D, Ghoshal UC, Misra A, Misra A, Choudhuri G, Singh K. Lactose intolerance in patients with irritable bowel syndrome from northern India: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;22(12):2261–5.
73. Adriani A, Saracco GM, Pellicano R. Irritable bowel syndrome and lactose intolerance: a challenging overlap. *Minerva Gastroenterol.* 2021 Mar;67(1):67–8.
74. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013 Aug;145(2):320-328.e1-3.
75. Manning LP, Yao CK, Biesiekierski JR. Therapy of IBS: Is a Low FODMAP Diet the Answer? *Front Psychiatry.* 2020 Aug 31;11:865.
76. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr;11(4):256–66.
77. Whelan K. The low FODMAP diet: Recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. [cited 2022 May 18]; Available from: https://core.ac.uk/reader/96761730?utm_source=linkout
78. Hernot DC, Boileau TW, Bauer LL, Middelbos IS, Murphy MR, Swanson KS, et al. In vitro fermentation profiles, gas production rates, and microbiota modulation as affected by certain fructans, galactooligosaccharides, and polydextrose. *J Agric Food Chem.* 2009 Feb 25;57(4):1354–61.
79. Low Fodmap Diet: What it Is, Uses & How to Follow [Internet]. Cleveland Clinic. [cited 2022 Jun 4]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22466-low-fodmap-diet>
80. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut.* 2017 Jul;66(7):1241–51.
81. Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E, Artigue F, Vasson MP, Dechelotte P, et al. Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats. *Gastroenterology.* 2005 Jun;128(7):1996–2008.
82. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Dietary guidance normalizes large intestinal endocrine cell densities in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Feb;70(2):175–81.
83. Öhman L, Törnblom H, Simrén M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan;12(1):36–49.
84. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* 2015 Dec;52(12):7577–87.

85. Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med*. 2020 Mar 4;9(3):E685.
86. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(10):1044–60.
87. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):899–908.
88. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):17–24.
89. Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*. 2017 May;66(5):980–2.
90. Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, El-Salhy M, Hov JR, Gilja OH, et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *PLoS One*. 2018;13(11):e0194904.
91. El-Salhy M, Kristoffersen AB, Valeur J, Casen C, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Long-term effects of fecal microbiota transplantation (FMT) in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2022 Jan;34(1):e14200.
92. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018 Dec;67(12):2107–15.
93. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1033–41.
94. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci*. 1984 Mar;29(3):239–47.
95. Kaplan MA, Prior MJ, Ash RR, McKonly KI, Helzner EC, Nelson EB. Loperamide-simethicone vs loperamide alone, simethicone alone, and placebo in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. A randomized controlled trial. *Arch Fam Med*. 1999 Jun;8(3):243–8.
96. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about increased risk of serious pancreatitis with irritable bowel drug Viberzi (eluxadoline) in patients without a gallbladder. FDA [Internet]. 2019 Feb 9 [cited 2022 May 21]; Available

from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-increased-risk-serious-pancreatitis-irritable-bowel>

97. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun;113(Suppl 2):1–18.
98. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jul;42(1):3–11.
99. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut*. 2015 Jan;64(1):84–92.
100. Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Boldingh A, Dyer RB, Zinsmeister AR, et al. Effect of colesevelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Mar;41(5):438–48.
101. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):21–39.
102. Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1161–8.
103. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):22–32.
104. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016 Dec;151(6):1113–21.
105. Fodor AA, Pimentel M, Chey WD, Lembo A, Golden PL, Israel RJ, et al. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2019;10(1):22–33.
106. Tong K, Nicandro JP, Shringarpure R, Chuang E, Chang L. A 9-year evaluation of temporal trends in alosetron postmarketing safety under the risk management program. *Ther Adv Gastroenterol*. 2013 Sep;6(5):344–57.
107. Liu JJ, Brenner DM. Focus on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome with Constipation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):639–53.
108. Waller DG, Sampson AP. 35 - Constipation, diarrhoea and irritable bowel syndrome. In: Waller DG, Sampson AP, editors. *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2022 May 20]. p. 417–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978070207167600035X>

109. Laxatives [Internet]. nhs.uk. 2017 [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/laxatives/>
110. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized Clinical Trial: Macrogol/PEG 3350 Plus Electrolytes for Treatment of Patients With Constipation Associated With Irritable Bowel Syndrome. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2013 Sep;108(9):1508–15.
111. Chang CC, Lin YT, Lu YT, Liu YS, Liu JF. Kiwifruit improves bowel function in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(4):451–7.
112. Muir J. An Overview of Fiber and Fiber Supplements for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;15(7):387–9.
113. Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, Sherry AM, Patchen ML, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004 Nov;287(5):C1173-1183.
114. Moeser AJ, Nighot PK, Engelke KJ, Ueno R, Blikslager AT. Recovery of mucosal barrier function in ischemic porcine ileum and colon is stimulated by a novel agonist of the ClC-2 chloride channel, lubiprostone. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Feb;292(2):G647-656.
115. Creekmore AL, Hong S, Zhu S, Xue J, Wiley JW. Chronic stress-associated visceral hyperalgesia correlates with severity of intestinal barrier dysfunction. *Pain*. 2018 Sep;159(9):1777–89.
116. Sweetser S, Busciglio IA, Camilleri M, Bharucha AE, Szarka LA, Papathanasopoulos A, et al. Effect of a chloride channel activator, lubiprostone, on colonic sensory and motor functions in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Feb;296(2):G295-301.
117. Currie MG, Fok KF, Kato J, Moore RJ, Hamra FK, Duffin KL, et al. Guanylin: an endogenous activator of intestinal guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Feb 1;89(3):947–51.
118. Forte LR. Uroguanylin and guanylin peptides: pharmacology and experimental therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2004 Nov;104(2):137–62.
119. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012 Nov;107(11):1702–12.
120. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*. 2012 Nov;107(11):1714–24; quiz p.1725.

121. Miner PB, Koltun WD, Wiener GJ, De La Portilla M, Prieto B, Shailubhai K, et al. A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2017 Apr;112(4):613–21.
122. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, Krause R, Eng P, Kirshoff R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2018 May;113(5):735–45.
123. Chey WD, Lembo AJ, Yang Y, Rosenbaum DP. Efficacy of Tenapanor in Treating Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A 26-Week, Placebo-Controlled Phase 3 Trial (T3MPO-2). *Am J Gastroenterol*. 2021 Jun;116(6):1294–303.
124. Zachos NC, Tse M, Donowitz M. Molecular physiology of intestinal Na⁺/H⁺ exchange. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:411–43.
125. Gawenis LR, Stien X, Shull GE, Schultheis PJ, Woo AL, Walker NM, et al. Intestinal NaCl transport in NHE2 and NHE3 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 May;282(5):G776-784.
126. Rosenbaum DP, Yan A, Jacobs JW. Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of the NHE3 Inhibitor Tenapanor: Two Trials in Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig*. 2018 Apr;38(4):341–51.
127. Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, Plato CF, Carreras CW, Leadbetter MR, et al. Intestinal inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na⁺ uptake in humans. *Sci Transl Med*. 2014 Mar 12;6(227):227ra36.
128. Madia VN, Messore A, Saccoliti F, Tudino V, De Leo A, De Vita D, et al. Tegaserod for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*. 2020 Dec;19(4):342–69.
129. Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003 Apr;98(4):750–8.
130. Kuttner L, Chambers CT, Hardial J, Israel DM, Jacobson K, Evans K. A randomized trial of yoga for adolescents with irritable bowel syndrome. *Pain Res Manag*. 2006;11(4):217–23.
131. van Tilburg MAL, Palsson OS, Levy RL, Feld AD, Turner MJ, Drossman DA, et al. Complementary and alternative medicine use and cost in functional bowel disorders: a six month prospective study in a large HMO. *BMC Complement Altern Med*. 2008 Jul 24;8:46.
132. Taneja I, Deepak KK, Poojary G, Acharya IN, Pandey RM, Sharma MP. Yogic versus conventional treatment in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized control study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2004 Mar;29(1):19–33.
133. Sigaeva VA, Malinina EA, Gaziev AI. [Formation of UV-induced DNA-protein cross-links in bacterial cells and the potentials for their elimination]. *Radiobiologia*. 1981;21(4):568–71.

134. Lustyk MK, Jarrett ME, Bennett JC, Heitkemper MM. Does a physically active lifestyle improve symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Gastroenterol Nurs Off J Soc Gastroenterol Nurses Assoc.* 2001 Jun;24(3):129–37.
135. Yan J, Miao ZW, Lu J, Ge F, Yu LH, Shang WB, et al. Acupuncture plus Chinese Herbal Medicine for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2019;2019:7680963.

7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19.01.1997. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje stekao sam u periodu od 2003. do 2011. godine u Zagrebu u OŠ Matije Gupca na Knežiji te u OŠ Otona Ivekovića u Kustošiji. Srednjoškolsko obrazovanje stekao sam u zagrebačkoj V. Gimnaziji od 2011. do 2015. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2015. godine i očekujem diplomirati u srpnju 2022. godine.

Aktivno se bavim bridžem, član sam hrvatske reprezentacije do 26 godina starosti te sam ostvario nekoliko domaćih i međunarodnih uspjeha: treće mjesto na juniorskom parskom prvenstvu Hrvatske 2019. godine, prvo mjesto na juniorskom parskom prvenstvu Hrvatske 2020. godine, šesto mjesto na juniorskom parskom prvenstvu Rusije 2021. godine, drugo mjesto na srednjoeuropskom juniorskom parskom prvenstvu u Pragu 2021. godine te peto mjesto na parskom prvenstvu Hrvatske 2022. godine. U srpnju 2022. predstavljat ću Hrvatsku na europskom timskom prvenstvu za juniore u Nizozemskoj. Tečno govorim engleski i dobro se služim njemačkim iz kojeg sam 2015. godine stekao B2 diplomu.

U slobodno vrijeme volim čitati, posebice popularno znanstvenu literaturu te redovito sudjelujem u pub kvizovima.