

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

ELENA ČIČEK

PREGLED I NOVOSTI U LIJEČENJU FUNKCIONALNIH
POREMEĆAJA PROBAVNOG SUSTAVA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Sestre milosrdnice pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Nevena Baršića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BSFS – Bristolska skala stolice (engl. *Bristol stool form scale*)

CCK – kolecistokinin (engl. *cholecystokinin*)

CRH – kortikotropin-oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone*)

CRP – C-reaktivni protein

engl. – engleski

FGID – Funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava (engl. *Functional gastrointestinal disorders*)

FODMAP – fermentirajući oligosaharidi, disaharidi i monosaharidi te poliolli (engl. *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*)

GBEF – ejekcijska frakcija žučnog mjehura (engl. *gallbladder ejection fraction*)

HRIM – impendancijska manometrija visoke rezolucije (engl. *High resolution impedance manometry*)

IBS – sindrom iritabilnog crijeva (engl. *Irritable bowel syndrome*)

IBS-C – sindrom iritabilnog crijeva s prevladavajućom konstipacijom (engl. *Irritable bowel syndrome with predominant constipation*)

IBS-D – sindrom iritabilnog crijeva s prevladavajućim proljevom (engl. *Irritable bowel syndrome with predominant diarrhea*)

IBS-M – sindrom iritabilnog crijeva s mješovitim navikama crijeva (engl. *Irritable bowel syndrome with mixed bowel habits*)

IBS-U – sindrom iritabilnog crijeva nerazvrstan (engl. *Irritable bowel syndrome unclassified*)

IL – interleukin

mmHg – milimetara žive

NMDA – N-metil-D-aspartat

npr. – na primjer

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

PEG – polietilen glikol (engl. *Polyethylene glycol*)

PF – Proctalgia fugax

RS – sindrom ruminacije (engl. *Rumination syndrome*)

SIBO – sindrom pretjeranog rasta bakterija (engl. *Small intestinal bacterial overgrowth*)

TNF-alfa – faktor tumorske nekroze alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha*)

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA.....	4
2.1. UVOD.....	4
2.2. PATOGENEZA	5
2.2.1. GASTROINTESTINALNI MOTILITET.....	5
2.2.2. VISCERALNA PREOSJETLJIVOST	6
2.2.3. INTESTINALNA UPALA.....	6
2.2.4. POSTINFEKTIVNI	7
2.2.5. PROMJENE U FEKALNOJ MIKROFLORI.....	8
2.2.6. SINDROM PRETJERANOG RASTA BAKTERIJA	8
2.2.7. OSJETLJIVOST NA HRANU	8
2.2.8. GENETIKA.....	9
2.2.9. PSIHO SOCIJALNA DISFUNKCIJA.....	9
2.3. KLINIČKA SLIKA	10
2.4. DIJAGNOSTIKA	10
2.5. LIJEČENJE	13
2.5.1. PRIMARNO NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE	14
2.5.2. DODATNA FARMAKOLOŠKA TERAPIJA.....	17
2.5.3. LIJEČENJE REFRAKTORNIH SIMPTOMA.....	20
3. FUNKCIONALNI POREMEĆAJ ŽUČNOG MJEHURA	21
3.1. UVOD.....	21
3.2. PATOGENEZA	21
3.3. KLINIČKA SLIKA.....	21
3.4. DIJAGNOSTIKA.....	22
3.5. LIJEČENJE	23
4. SINDROM RUMINACIJE	25

4.1.	UVOD	25
4.2.	PATOGENEZA	25
4.3.	KLINIČKA SLIKA	26
4.4.	DIJAGNOSTIKA	27
4.5.	LIJEČENJE	28
5.	PROCTALGIA FUGAX.....	30
5.1.	UVOD	30
5.2.	PATOGENEZA	30
5.3.	KLINIČKA SLIKA	30
5.4.	DIJAGNOSTIKA	31
5.5.	LIJEČENJE	32
	LITERATURA	33

SAŽETAK

Pregled i novosti u liječenju funkcionalnih poremećaja probavnog sustava

Elena Čiček

Funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava obuhvaćaju široki spektar poremećaja s kroničnim i rekurentnim simptomima koji znatno narušavaju kvalitetu života, a nisu jasno povezani sa strukturnim ili biokemijskim abnormalnostima koje bi bile jednostavno dokazive. Zbog svoje visoke prevalencije često se susreću u ordinacijama liječnika obiteljske medicine i specijalista gastroenterologije. Klasificirani su prema Rimskim IV kriterijima s obzirom na dio gastrointestinalnog sustava koji zahvaćaju i specifičnost simptoma. Pravilno postavljanje dijagnoze funkcionalnog poremećaja gastrointestinalnog sustava važno je zbog kompleksnosti liječenja i izbjegavanja nepotrebnih invazivnih pretraga i postupaka, posebice zbog njihove povezanosti s psihološkim poremećajima poput anksioznosti i depresije. Ovaj rad nudi pregled potencijalne patogeneze, kliničke slike, dijagnostike i liječenja nekoliko poremećaja klasificiranih po Rimskim IV kriterijima. Najpoznatiji funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog sustava je sindrom iritabilnog crijeva karakteriziran kroničnom abdominalnom boli i promjenama u navikama crijeva. Njegovo liječenje usko je povezano s mehanizmima koji se smatraju potencijalnim uzrokom poremećaja te uključuje promjenu životnog stila i prehrane, fizičku aktivnost, te pokušaj isključivanja laktoze, glutena, hrane koja proizvodi plinove te fermentirajućih oligosaharida, disaharida, monosaharida i poliola iz prehrane. Preporuča se unos topivih, a izbjegavanje netopivih vlakana. Ako navedeni načini ne djeluju, u farmakološkoj terapiji primjenjuju se laksativi, antidijaroići, sekvenstranti žučnih kiselina, lijekovi s djelovanjem na 5-hidroksitriptaminske receptore, spazmolitici i triciklički antidepresivi te antibiotici i probiotici. Funkcionalni poremećaj žučnog mjehura je rijedak, a opcije liječenja su konzervativna kontrola simptoma ili kirurška kolecistektomija. Sindrom ruminacije karakterizira postprandijalna regurgitacija hrane bez prateće mučnine. Glavno liječenje temeljeno je na dijafragmalnom disanju, a u težim slučajevima koristi se 'biofeedback' terapija i baklofen. Proctalgia fugax je benigni poremećaj s intermitentnim epizodama rektalne boli te obično ne zahtijeva terapiju. Kod kompleksnijih slučajeva koriste se lokalni spazmolitici, a limitirane studije pokazale su korisnost salbutamola i injekcija botulinum toksina.

Ključne riječi: funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava, sindrom iritabilnog crijeva, funkcionalni poremećaj žučnog mjehura, sindrom ruminacije, proctalgia fugax

SUMMARY

Elena Čiček

Overview and new developments in treatment of functional gastrointestinal disorders

Functional gastrointestinal disorders include a broad spectrum of disorders with chronic and recurrent symptoms which significantly lower the quality of life and are not clearly related to structural or biochemical abnormalities which would be easy to detect. Due to their high prevalence, they are commonly encountered in doctor's offices, both family medicine and specialists of gastroenterology. They are classified by Rome IV criteria based on their location in the gastrointestinal system and specific symptoms. Diagnosis of the right disorder is important due to complexity of treatment and to avoid unnecessary testing and procedures, especially because of their link with psychological disorders such as anxiety and depression. This paper offers an overview of potential pathogenesis, clinical presentation, diagnostic, and treatment of a few disorders classified by Rome IV criteria. The most known functional gastrointestinal disorder is irritable bowel syndrome, characterized by chronic abdominal pain and alternations in bowel movement. Its treatment is closely related to mechanisms considered as its potential causes and includes changes in lifestyle, diet, physical activity, and attempts to exclude lactose, gluten, gas-producing food, and fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols from the diet. Higher intake of soluble fibres is recommended, and insoluble fibres should be avoided. If these methods fail in treatment, next step is pharmacological treatment using laxatives, antidiarrheals, bile acid sequestrants, drugs with effect on 5-hydroxytryptaminic receptors, antispasmodics, tricyclic antidepressants, antibiotics, and probiotics. Functional gallbladder disorder is rare, and its treatment options include conservative method of symptom control and surgical cholecystectomy. Rumination syndrome presents as postprandial regurgitation of food without nausea. Its main treatment is diaphragmic breathing, while more severe cases are treated with biofeedback therapy and baclofen. Proctalgia fugax is a benign disorder with intermittent episodes of rectal pain and it does not usually require therapy. More complex cases are treated by local antispasmodics, and there are a few smaller studies that suggest the usefulness of salbutamol and botulinum toxin injections.

Key words: functional gastrointestinal disorders, irritable colon syndrome, functional gallbladder disorder, rumination syndrome, proctalgia fugax

1. UVOD

Funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava (engl. *Functional gastrointestinal disorders*, FGID) manifestiraju se kroničnim i ponavljajućim gastrointestinalnim simptomima koje ne uzrokuju jasne strukturne ili biokemijske abnormalnosti. Spektar simptoma uključuje abdominalnu bol, proljev, konstipaciju, nadutost, mučninu i povraćanje, a oni su česti simptomi i u velikom broju organskih patologija poput gastrointestinalnih tumora, upalnih bolesti crijeva, celijakije i ulkusne bolesti. Zbog toga su stvoreni dijagnostički kriteriji za standardizaciju FGID-a pod nazivom Rimski kriteriji. Oni su prvi puta uvedeni 1980-tih godina te su modificirani u skladu s novim otkrićima o bolestima. Aktualni su Rimski IV kriteriji koji su uvedeni 2016. godine, a podjela FGID-a odrasle dobi prikazana je u Tablici 1. (1, 2, 3)

Tablica 1. Klasifikacija FGID-a prema Rimskim IV kriterijima (2)

A. Funkcionalni poremećaji jednjaka:
A1. Funkcionalni bolovi u prsima A2. Funkcionalna žgaravica A3. Refluks preosjetljivosti A4. Globus A5. Funkcionalna disfagija
B. Funkcionalni poremećaji gastroduodenuma:
B1. Funkcionalna dispepsija B1a. Postprandijalni distres sindrom B1b. Sindrom epigastrične boli B2. Poremećaji podrigivanja B2a. Suvišno epigastrično podrigivanje B2b. Suvišno gastrično podrigivanje B3. Poremećaji mučnine i povraćanja B3a. Sindrom kronične mučnine i povraćanja B3b. Sindrom cikličnog povraćanja B3c. Sindrom kanabinoidne hiperemeze B4. Sindrom ruminacije
C. Funkcionalni poremećaji crijeva:
C1. Sindrom iritabilnog crijeva C2. Funkcionalna konstipacija C3. Funkcionalna proljev C4. Funkcionalno abdominalno napuhivanje/distenzija

C5. Nespecificirani funkcionalni poremećaji crijeva C6. Konstipacija inducirana opioidima
D. Poremećaji gastrointestinalne boli posredovani središnjim živčanim sustavom:
D1. Sindrom abdominalne boli posredovan centralnim živčanim sustavom D2. Sindrom narkotičnog crijeva/Gastrointestinalna hiperalgezija posredovana opioidima
E. Funkcionalni poremećaji žučnog mjehura i Oddijevog sfinktera:
E1. Bilijarna bol E1a. Funkcionalni poremećaj žučnog mjehura E1b. Funkcionalni poremećaj bilijarnog dijela Oddijevog sfinktera E2. Funkcionalni poremećaj gušteračnog dijela Oddijevog sfinktera
F. Funkcionalni poremećaji anorektuma:
F1. Fekalna inkontinencija F2. Funkcionalna anorektalna bol F2a. Sindrom levatora ani F2b. Nespecificirana funkcionalna anorektalna bol F2c. Proctalgia fugax F3. Funkcionalni poremećaji defekacije F3a. Neadekvatna defekacijska propulzija F3b. Disinergična defekacija

Globalno epidemiološko istraživanje provedeno internetskim upitnikom u 26 zemlje na 54127 ispitanika pokazalo je prevalenciju od 43 % za bar jedan FGID. (4) Pritom je vidljiva i veća prevalencija u žena, odnosno 49 % žena imalo je bar jedan FGID, dok je postotak muškaraca sa zadovoljenim kriterijima za bar jedan FGID iznosio 36,6 %. (4) Pritom su najčešći bili poremećaji crijeva s ukupnom prevalencijom 35,6 %, a najrjeđa gastrointestinalna bol posredovana središnjim živčanim sustavom s prevalencijom 0,02 %. (4)

Desetljećima su u fokusu istraživanja uzroka FGID-a bili motilitet gastrointestinalnog trakta i visceralna preosjetljivost, no posljednjih godina istraživanja su usmjerena u različite mehanizme za koje se smatra da pridonose razvoju FGID-a, uključujući prehranu, infekcije, genetiku, promjenu crijevne mikroflore, poremećaja osi crijevo-mozak, upalu, imunosnu aktivaciju, promjene intestinalne permeabilnosti, poremećaje metabolizma žučnih kiselina, abnormalnosti metabolizma i učinke okoliša. U prilog da ulogu u patogenezi FGID-a ima poremećaj na razini osi crijevo-mozak govori visoka prevalencija anksioznosti i depresije tih pacijenata, zbog čega se zaključilo da su simptomi FGID-a prva manifestacija disfunkcije

mozga ili primarna somatizacija koju poremećaji u mozgu izazivaju u crijevima, no prava poveznica je kompleksnija, budući da su istraživanja pokazala kako gastrointestinalni simptomi nastaju prvi, a poremećaji raspoloženja kasnije. Ako poremećaj crijeva dovodi do posljedičnih javljanja anksioznosti ili depresije, reverzija disfunkcije crijeva omogućila bi liječenje poremećaja raspoloženja. Genetički utjecaj istražuje se jer je zapaženo češće javljanje FGID-a u istraživanjima obitelji. Utjecaj prehrane važan je čimbenik, budući da ima utjecaj na mikrofloru crijeva, a promjena prehrane pokazala je korisnost u terapiji određenih FGID-a. S obzirom na to da serotonin ima utjecaj na motilitet u gastrointestinalnom traktu i prijenosu informacija u središnji živčani sustav, istražuje se i njegova uloga u razvoju FGID-a. Posljednjih godina sve veća su razmatranja upale kao patogenetske podloge temeljem povećane infiltracije mukoze crijeva upalnim stanicama u pacijenata s određenim FGID-ima. (5, 6)

Simptomi ovih bolesti narušavaju kvalitetu života pacijenata te još uvijek nose određenu stigmatu jer im se ne pridodaje odgovarajuća klinička značajnost, već se često percipiraju kao psihijatrijski poremećaji. Time se stavlja emocionalni teret na pacijente do razine da minimaliziraju ozbiljnost simptoma, a budući da terapija nije jednostavna i zahtijeva konstantnu kontrolu, moguć je osjećaj krivnje i srama u pacijenata. Uz to, FGID su uzrok velikog broja posjeta liječnicima obiteljske medicine i daljnjim upućivanjima gastroenterolozima, što stvara značajno opterećenje na zdravstveni sustav. (3)

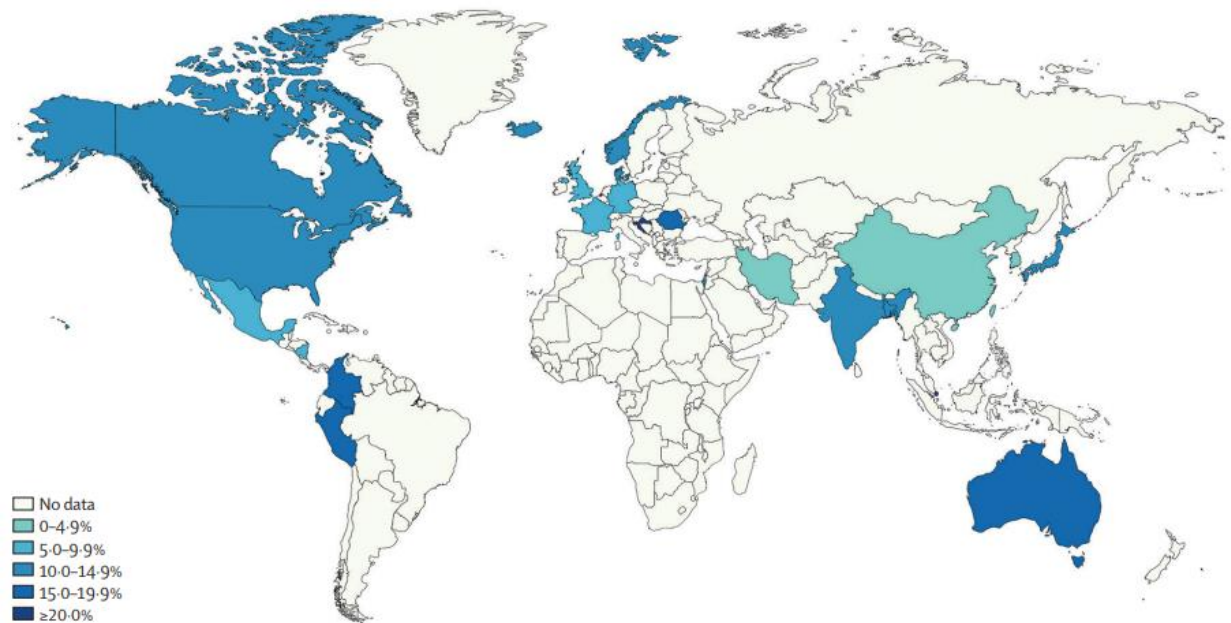
Zbog ovih razloga, važno je poznavati njihove kriterije, dijagnostiku i liječenje te uspostaviti dobar odnos između pacijenta i liječnika kako bi se pristupilo odgovarajućem liječenju s obzirom na postojeći FGID, a ovaj rad nudi pregled kroz nekoliko primjera bolesti klasificiranih po Rimskim IV kriterijima.

2. SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA

2.1. UVOD

Najčešće dijagnosticirani gastrointestinalni poremećaj je sindrom iritabilnog crijeva (engl. *Irritable bowel syndrome*, IBS), koji se često susreće u primarnoj zdravstvenoj skrbi, a čini 20 % do 50 % razloga za upućivanje pacijenata gastroenterolozima. Karakterizira ga kronična abdominalna bol i promjene u navikama crijeva u odsutnosti organskog uzroka. (1, 7)

Meta-analiza presječnih istraživanja prevalencije IBS-a u odraslih provedenih od 2006. do 2020. godine u 42 zemlje s ukupno 423 362 ispitanika pokazala je značajnu razliku prevalencija u različitim zemljama. Ona je objašnjena različitim metodama provođenja istraživanja poput biranja uzoraka i upitnika, razlikama u dijagnostici, ali i utjecajem kulture, edukacije, genetike, etičke pripadnosti, okoliša, dijetalnih razlika među različitim populacijama i mogućim nedijagnosticiranim stanjima koja izazivaju slične simptome. (8) Uzevši u obzir da su 2016. godine promijenjeni kriteriji za IBS, pri čemu je u Rimskim III kriterijima zahtijevana kronična abdominalna bol ili nelagoda najmanje 3 dana mjesečno, a u Rimskim IV kriterijima definirana je samo abdominalna bol i učestalost je povećana na najmanje 1 dan tjedno (9), vidljiva je razlika u prevalenciji. Globalna prevalencija prema Rimskim III kriterijima je 9,2 % (95 % CI 7,6 % - 10,8 %), a prema Rimskim IV kriterijima 3,8 % (95 % CI 3,1 % - 4,5 %). (8) Iako je incidencija 1,5-2,5 % godišnje, prevalencija ostaje stabilna jer se dijelu pacijenata povuku simptomi ili prijeđu u drugi GI poremećaj. (10) Po zemljama, najniža prevalencija zabilježena je u Indiji (0,2 % prema Rimskim IV kriterijima), a najviša u Hrvatskoj (29,2% prema Rimskim III kriterijima). (8) Specifično, za Hrvatsku su provedena 2 istraživanja prema Rimskim III kriterijima o prevalenciji IBS-a, u Osječko-baranjskoj županiji (29,16 %; u žena 26,69 % i 21,39 % u muškaraca) te Bjelovarsko-bilogorskoj županiji (26,52 %; u žena 29,19 % i 22,33 % u muškaraca). (11) Vidljiva je veća prevalencija u žena, što je u skladu s većom globalnom prevalencijom u žena u odnosu na muškarce (OR=1,46; 95 % CI 1,33-1,59). (8) Prevalencija je niža u osoba koje imaju iznad 50 godina kada se usporedi prevalencijom u mlađih od 50 godina (OR=0,75; 95 % CI 0,62-0,92). (10)



Slika 1. Globalna prevalencija IBS-a prema Rimskim III kriterijima (10)

IBS je povezan sa smanjenom kvalitetom života, poteškoćama u socijalnoj integraciji, većom učestalošću somatizacije, većim šansama za psihološki komorbiditet (uključujući depresiju i suicidalnost), kao i smanjenom sposobnošću rada i većim troškovima liječenja. Psihosocijalni čimbenici su dvosmjerni pa mogu pogoršati fizičke simptome IBS-a. (8, 10) Mali postotak ljudi zatraži liječničku pomoć. (1) Otprilike 40 % pojedinaca koji zadovoljavaju kriterije za IBS nemaju postavljenu dijagnozu (7).

2.2. PATOGENEZA

Uzrok je nejasan, no smatra se da je rezultat interakcije brojnih faktora. Tradicionalni fokus je na promjenama u motilitetu gastrointestinalnog trakta i visceralnoj preosjetljivosti, a razmatrane su uloge upale, infekcije, promjena u fekalnoj flori, sindrom prerastanja bakterija, osjetljivosti na hranu, genetičkih komponenti, psihosocijalne disfunkcije. (12)

2.2.1. GASTROINTESTINALNI MOTILITET

Unatoč istraživanjima poremećaja motiliteta tankog i debelog crijeva, nisu nađeni uzroci koji bi objasnili patogenezu u svih pacijenata s IBS-om. (12) Isto tako, nisu utvrđeni jednaki obrasci poremećaja motiliteta u podtipovima IBS-a, iako je u IBS-D vidljiv ubrzan tranzit crijeva, a u IBS-C usporen. (13) Broj pacijenata kroz studije s abnormalnostima motiliteta

gastrointestinalnog sustava bio je od 25 % do 75 %, a to je uključivalo promjene poput odgođenog pražnjenja želuca, iregularnosti u kontrakciji tankog crijeva i njihovoj povezanosti s boli, povećanu ili smanjenu frekvenciju kontrakcija debelog crijeva kao odgovor na obrok, stres, neostigmin, kolekistokinin (CCK), kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) te razlike u mioelektričnoj aktivnosti i tranzitu kroz crijevo. (12, 13)

2.2.2. VISCERALNA PREOSJETLJIVOST

Kao potencijalno objašnjenje simptoma IBS-a, u nekoliko istraživanja fokus je na selektivnoj preosjetljivosti visceralnih aferentnih živčanih završetaka u stijenci crijeva kao odgovoru na rastezanje crijeva ili nadutost zbog sniženog praga podražaja. (12) Pokazalo se da pacijenti s IBS-om imaju prag osjetljivosti boli na nižoj razini nego kontrolne skupine prilikom distenzije balona u crijevu, u rasponu od 50 % do 70 % normalnog, a to ih čini podložnijima osjetiti crijevne kontrakcije i plinove. Prag se pretpostavlja specifičnim za visceralne aferentne završetke budući da je zabilježen normalan ili čak povećan prag za somatsku bol u pacijenata s IBS-om. (13) U prosječno pola pacijenata s IBS-om, primarno onih s IBS-C, zabilježen je mjerljiv porast opsega trbuha povezan s nadutošću, tj. subjektivnim osjećajem abdominalne punoće. No, to nije nužno povezano s intestinalnim plinovima jer su njihovi volumeni bili slični u pacijenata koji se žale na nadutost i veću količinu plinova kao i u asimptomatske kontrolne skupine, ali su pokazali poremećeni tranzit plinova. Nejasno je dolazi li povećana osjetljivost crijeva na normalne podražaje iz lokalnog gastrointestinalnog živčanog sustava ili je posljedica centralne modulacije mozga ili kombinacije. Dodatni čimbenici koji mogu doprinijeti visceralnoj preosjetljivosti su specifični gastrointestinalni medijatori (serotonin, kinini) ili povećanja ekscitabilnosti kralježnične moždine zbog aktivacije NMDA receptora, odnosno, dolazi do promjena neurohormonalnih transmisija. U pacijenata s IBS-om primijećena je veća aktivacija područja anteriornog cingularnog korteksa i nepravilne promjene hipokampalnih glutamatergičkih transmisija na visceralne podražaje, što pokazuje modulaciju osjetljivosti na bol. S obzirom na te varijacije, IBS je shvaćen kao poremećaj na razini osi mozak-crijevo. (12, 14)

2.2.3. INTESTINALNA UPALA

U pacijenata s IBS-D-om i pretpostavljenim postinfekcijskim IBS-om nađene su promjene imunskih stanica i citokina u mukoznom imunskom sustavu koje modificiraju živčanu kontrolu gastrointestinalnih motoričkih, senzornih i sekrecijskih funkcija. (10, 12) U stolici pacijenata s IBS-D povišena je razina aktivnosti serin-proteaze, a fekalni transplantant

stolice iz pacijenata u miševе doveo je do povećane propusnosti crijeva i visceralne boli u životinja. Budući da su ti učinci otklonjeni pomoću inhibitora serin-proteaze, potrebno je istražiti njenu ulogu u IBS-u. Biopsije tankog i debelog crijeva pokazale su povećan broj limfocita i njihovu infiltraciju mijenteričkog plexusa. Njihovo otpuštanje medijatora poput dušičnog oksida, histamina i proteaza dovodi do stimulacije enteričkog živčanog sustava, a time i do abnormalnih motoričkih i visceralnih odgovora na podražaj. Korelacija između abdominalne boli i prisutnosti aktiviranih mastocita u blizini završetaka živaca u crijevu te njihov povišen broj u pacijenata s IBS-om, govore u prilog uloge mastocita u patofiziologiji IBS-a, a uz to su primijećeni povišeni proinflammatorni interleukini i povećano lučenje čimbenika tumorske nekroze iz mononukleara u perifernoј krvi. (12)

2.2.4. POSTINFEKTIVNI

Pozitivna anamneza akutne prolijevaste bolesti prije početka simptoma IBS-a klinički je postavila sumnju da bi uzrok mogao biti u infektivnom enteritisu. Zabilježena je u 10 % pacijenata sa simptomima IBS-a (10), a kao rizični faktori navedeni su mlađa dob, ženski spol, dugotrajna povišena tjelesna temperatura, anksioznost, depresija te dulje trajanje gastrointestinalne infekcije. Povećan rizik razvoja postinfektivnog IBS-a povezan je s infekcijom bakterijama, protozoama, helmintima i virusima (1, 12). Istraživanja su pokazala 4 puta veći rizik za razvoj IBS-a 12 mjeseci nakon gastrointestinalne infekcije (OR=4,2; 95 % CI 3,1-5,7) (10). U pacijenata s postinfektivnim IBS-om ustanovljena je manja raznovrsnost bakterija mikroflore crijeva. (1, 12, 14)

Prospektivno kohortno istraživanje na 2069 ispitanika koji su bili izloženi kontaminiranoј vodi za piće, a time i patogenima, uključujući *Escherichia coli* O157:H7 i *Campylobacter jejuni*, pratilo je pojavu gastrointestinalnih simptoma kroz dulje vrijeme. Samoprijavljenih gastroenteritisa bilo je 904, a neki su dokazani pozitivnim kulturama stolice. Dugotrajnim praćenjem ustanovljeno je da među ispitanicima sa samoprijavljenim gastroenteritisom ima 28 % osoba koje zadovoljavaju kriterije za IBS za razliku od kontrolne skupine koja je imala 10 % ispitanika sa zadovoljavajućim kriterijima. Predominantni simptom bio je proljev. (12) Teorije koje objašnjavaju razvoj IBS-a nakon infekcije uključuju malapsorpciju zbog poremećaja u apsorpciji žučnih kiselina, koji se javlja u 25 % pacijenata s IBS-D (10), korištenje antibiotika te povećanje broja enteroendokrinih stanica i limfocita što dovodi do lučenja serotonina, a time i promjena motiliteta i visceralne hipersenzitivnosti. Pokušaj terapije glukokortikoidima u pacijenata koji su nakon infekcije razvili IBS nije rezultirao smanjenjem enteroendokrinih stanica niti poboljšavanjem simptoma. (12)

2.2.5. PROMJENE U FEKALNOJ MIKROFLORI

S obzirom na kompleksnost fekalne mikroflore, smisleno je zaključiti kako su promjene u njenom sastavu povezane s brojnim bolestima i poremećajima, uključujući i IBS. U normalnim uvjetima, mikroflora oblikuje dinamični crijevni ekosustav sastavljen od mikroorganizama koji imaju ulogu u održavanju zdravlja i fizioloških funkcija domaćina i lokalnog ekosustava, uključujući metaboliziranje spojeva, stvaranje mikronutrijenata, stimuliranje imunskog sustava domaćina i stvaranje neuromodulatora. Dosadašnja istraživanja pokazuju razlike između fekalne mikroflore u zdravih kontrolnih skupina i u pacijenata s IBS-om te varijacije s obzirom na dominantni simptom. To je potvrđeno prijenosom fekalne mikroflore iz zdravih osoba i pacijenata s IBS-om u životinje. Među onima koje su primile mikrofloru od pacijenata s IBS-om razvila se preosjetljivost crijeva, dok to nije bio slučaj u životinja koje su fekalnu mikrofloru primile od zdravih pojedinaca. Promjene mikroflore dovode do promjena epitelne propustljivosti i omogućuju bakterijsku translokaciju, koja može inducirati upalu i izazvati sistemski imunski odgovor. Promjene u navedenim funkcijama smatraju se jednim od mogućih uzroka IBS-a. (12, 14)

2.2.6. SINDROM PRETJERANOG RASTA BAKTERIJA

SIBO (engl. *Small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) označava povećan broj i/ili tip bakterija u gornjem gastrointestinalnom traktu. Njegova uloga u patofiziologiji IBS-a izaziva konflikte u istraživanjima. U prilog SIBO-u kao uzroku IBS-a govori povećano stvaranje metana, nusprodukta intestinalnih bakterija, u pacijenata s IBS-C. Povišeni vodik u izdisajnom testu nakon testne doze ugljikohidrata kod pacijenata s IBS-om mogao bi se objasniti i ubrzanim tranzitom kroz crijeva, a ne biti samo indikacija da postoji SIBO. Isto tako, poboljšanje simptoma korištenjem antibiotika za eradikaciju bakterija može biti zbog promjene mikroflore, a ne potpune eradikacije. (12)

2.2.7. OSJETLJIVOST NA HRANU

Reakcija na hranu varira kod osoba s IBS-om, a patofiziološka uloga nije jasna. U nekih pacijenata simptomi se pogoršavaju nakon obroka i sami odrede netoleranciju određene hrane. Zbog toga su razmotreni različiti čimbenici koji doprinose osjetljivosti na hranu, ali ponajviše alergije na hranu, malapsorpcija ugljikohidrata i osjetljivost na gluten. Kožno alergijsko testiranje nije omogućilo jedinstven zaključak. Iako je jedno istraživanje imalo više pozitivnih nalaza na kožnom testiranju alergija u pacijenata s IBS-om nego u kontrolnoj skupini, u drugom istraživanju nisu dokazana pogoršanja simptoma konzumacijom hrane

koja je izazvala pozitivnu reakciju na kožnom testiranju. Istraživanje IgG protutijela pokazalo je da eliminacija namirnica iz prehrane pacijenata s IBS-om koji imaju povišena IgG protutijela povezana s tom hranom ima moguću ulogu u smanjenju gastrointestinalnih simptoma. (12) Malapsorpcija ugljikohidrata utemeljena je na istraživanjima upalnih crijevnih bolesti, no predlaže se kao patofiziološka osnova i za IBS. Pretpostavka je da fermentirajući oligosaharidi, disaharidi i monosaharidi te poliolli (engl. *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*, FODMAPs) u tankom i debelom crijevu svojom fermentacijom izazivaju simptome IBS-a i povećavaju crijevnu propusnost, a moguće je da i izazivaju upalu. Netolerancija fruktoze istraživana je kao mogući tip malapsorpcije ugljikohidrata koji izaziva simptome poput nadutosti, boli, podrigivanja i promjena pražnjenja crijeva. Restrikcija fruktoze, kao i sniženje ukupnih ugljikohidrata u prehrani na 20 grama dnevno pokazalo je kliničko poboljšanje u pacijenata s IBS-D. (12) Neka istraživanja o preklapanjima celijakije i IBS-a pokazuju moguć pozitivan odgovor na prehranu bez glutena u pacijenata s IBS-D kod kojih nema atrofije vila, ali se u serumu detektiraju IgG antiglijadinska protutijela te su HLA-DQ2/8 pozitivni. Tome u prilog govori povećana propusnost tankog crijeva i utjecaj na pražnjenje crijeva prilikom unosa glutena kod pacijenata s IBS-D. Važno je istaknuti da je u pacijenata sa serološkim pokazateljima celijakije nužno isključiti celijakiju prije dijagnosticiranja IBS-a. (10, 12)

2.2.8. GENETIKA

Provedena su istraživanja obitelji kako bi se odredila uloga nasljeđivanja u patofiziologiji IBS-a, no podaci su kontradiktorni. Istraživanja monozigotnih i dizigotnih blizanaca imala su kontradiktorne rezultate, pokazujući visoku stopu podudarnosti za IBS u monozigotnih blizanaca u usporedbi s dizigotnim, dok druga istraživanja nisu našla značajnu razliku stope podudarnosti. S obzirom da je jedno istraživanje pokazalo veći prediktorni značaj razvijanja IBS-a ako je dijagnoza postavljena u roditelja, a ne u blizanca, pretpostavlja se da je veći značaj socijalnog učenja ponašanja koje utječe na bolest nego genetike. (10, 12) Unatoč tome, daljnja istraživanja polimorfizma gena sugestiraju o povezanosti IBS-a i promjena u genu za transport serotonina, što rezultira promjenama u peristaltici crijeva, te zbog promjena u stvaranju protuupalnih citokina interleukina. (12)

2.2.9. PSIHOSOCIJALNA DISFUNKCIJA

Psihosocijalni čimbenici poput anksioznosti, depresije, poremećaja spavanja i somatizacije povezani su kao nezavisni čimbenici rizika za razvoj IBS-a. Zabilježeno je češće

prijavljivanje stresnih događaja u toj skupini ispitanika u usporedbi s kontrolnim grupama, uključujući i povijest zlostavljanja, no ono vjerojatno nije nezavisni čimbenik, već ima ulogu u razvoju anksioznosti i depresije. (12, 13) Teorija koja objašnjava ulogu stresa i razvoja IBS-a temelji se na CRH koji se smatra važnim medijatorom u odgovoru na stres. Intravenska primjena CRH-a povećava abdominalnu bol i motilitet crijeva u pacijenata s IBS-om više nego u kontrolnim skupinama, te je taj učinak moguće neutralizirati primjenom antagonista receptora CRH. Uz to, citokini poput IL-6 i TNF-alfa povezani su s depresijom, anksioznošću i smanjenom kvalitetom života, a njihova uloga razmatrana je u upalnoj podlozi IBS-a. (12, 14)

2.3. KLINIČKA SLIKA

Karakteristike IBS-a su abdominalna kronična bol i promjene u pražnjenju crijeva. Bol je obično opisana kao osjećaj grčenja srednjeg do teškog intenziteta te periodičnih egzacerbacija. Često postoji povezanost s defekacijom, no ona u nekih pacijenata dovodi do olakšanja, dok u drugih izaziva pogoršanje. Lokalizacija boli je varijabilna, a emocionalni stres i obroci navode se poveznica s egzacerbacijama. Nerijetko su prateći simptomi nadutost ili podrigivanje uz subjektivni doživljaj povećane proizvodnje plinova. Promijene u pražnjenju crijeva uključuju proljev, konstipaciju, kombinaciju proljeva i konstipacije, ili normalnu stolicu koja varira s proljevi i/ili konstipacijom. U slučaju IBS-D stolica je rijetka, česta, male ili srednje količine. Većini defekacija prethodi grčevita bol u donjem abdomenu, osjećaj hitnosti i nepotpunog pražnjenja crijeva, a mogu se javljati i tenezmi. U prosječno pola pacijenata s IBS-om stolicu prati mukozni iscjedak. Nagon za defekaciju obično se javlja za vrijeme budnosti, najčešće ujutro ili nakon obroka. Proljev velikog volumena stolice, krvave stolice, noćni proljev ili masne stolice nisu karakteristika IBS-a. U slučaju IBS-C stolice su tvrde i obliku kuglica, a pacijenti osjećaju tenezme i kod praznog rektuma. (7)

Praćenje 185 pacijenata kroz 3 mjeseca pokazalo je da simptomi kod IBS-D obično traju 2,1 dan, kod IBS-C 4,5 dana, a abdominalni bolovi u prosjeku traju 3,1 dan te nadutost 3,5 dana. Iako je bol povezana s abnormalnostima u pražnjenju crijeva, preklapanja između dana abdominalne boli i konstipacije samo su 41,6 %, a preklapanja s proljevom 67,0 %. (15)

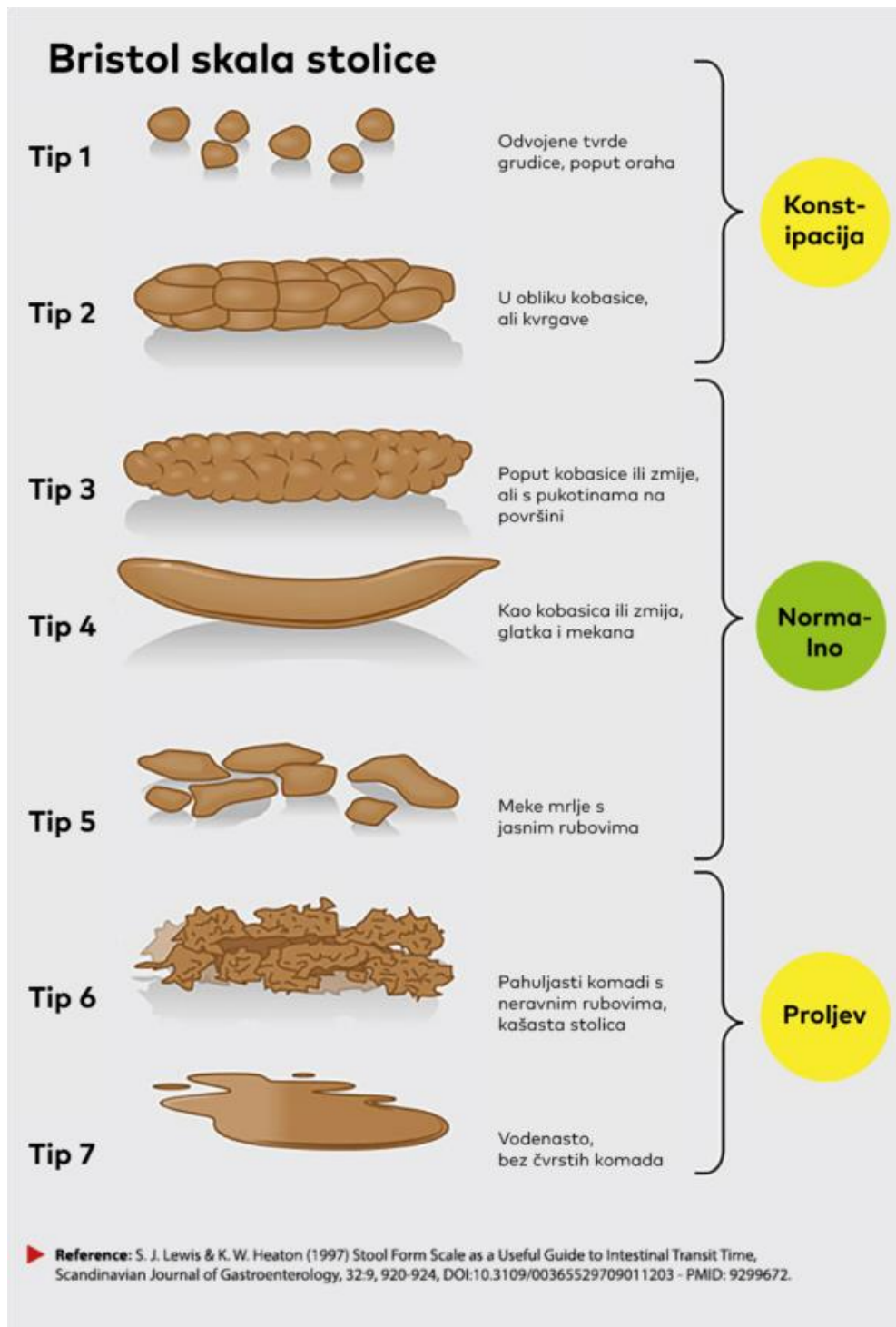
2.4. DIJAGNOSTIKA

Sumnja na dijagnozu IBS-a postavlja se u pacijenata s kroničnom abdominalnom boli i promjenama navika pražnjenja stolica nakon evaluacije koja isključuje organske uzroke

bolesti. Postavljeni su kriteriji temeljeni na simptomima za standardizaciju dijagnostike, a najraširenija je upotreba Rimskih IV kriterija. Oni definiraju IBS kao ponavljajuću abdominalnu bol koja se u prosjeku javlja bar jedan dan tjedno kroz period od tri mjeseca, a prate je minimalno dva kriterija koji uključuju povezanost s defekacijom, povezanost s promjenama u učestalosti stolice i povezanost s promjenama u obliku stolice. (2, 7) Mogući su dodatni simptomi poput abdominalne nadutosti, mukozni isjedak uz stolicu, hitan nagon za defekaciju, naprezanje kod pražnjenja crijeva, promjena raspoloženja, boli u leđima, ginekološki simptomi, problemi s mokrenjem, glavobolje, te iscrpljenost, no oni se preklapaju s drugim poremećajima i nisu ključni za postavljanje dijagnoze. (1, 10, 13)

S obzirom na dominantnu promjenu stolice na dane kada se pojavljuju simptomi, IBS se klasificira u četiri podtipa pomoću Bristolske skale stolice (engl. *Bristol stool form scale*, BSFS):

IBS s prevladavajućom konstipacijom (engl. *IBS with predominant constipation*, IBS-C) u kojih su pražnjenja crijeva obilježena konstipacijom, a stolica je tip 1 i 2 po BSFS. IBS s prevladavajućim proljevom (engl. *IBS with predominant diarrhea*, IBS-D) u kojih su pražnjenja crijeva obilježena proljevom, a stolica je tip 6 i 7 po BSFS. IBS s mješovitim navikama crijeva (engl. *IBS with mixed bowel habits*, IBS-M) u kojih su više od 25 % svih abnormalnih pražnjenja crijeva obilježena konstipacijom i više od 25 % obilježena proljevom. IBS nerazvrstan (engl. *IBS unclassified*, IBS-U) u kojih pacijenti zadovoljavaju kriterije za IBS, ali ne mogu se svrstati u jednu od prethodnih kategorija. (2, 7)



Slika 2. Bristolska skala stolice

(Prema: <https://apotekos.com/blog/tvrda-stolica-opstipacija-ili-konstipacija-sto-je-to-zatvor-stolice>)

Klinička evaluacija pacijenta koji se prezentira s kroničnim abdominalnim bolovima i promjenama u navikama pražnjenja crijeva započinje detaljnom poviješću bolesti i fizikalnim pregledom. Pritom je potrebno posebnu pozornost obratiti na simptome koji mogu biti znak organske bolesti, a povijest bolesti treba uključivati podatke o konzistenciji stolice po BSFS, korištenje lijekova, obiteljsku anamnezu o upalnim bolestima crijeva, kolorektalnom

karcinomu i celijakiji, te potencijalni gastroenteritis prije početka simptoma. U pravilu, pacijenti s IBS-om imaju uredan klinički pregled, s mogućom blagom osjetljivošću abdomena na palpaciju. (1, 7, 10)

Daljnji postupak uključuje laboratorijske nalaze kompletne krvne slike, razinu CRP-a, fekalnog kalprotektina ili fekalnog laktoferina, parazitološki pregled stolice i serološko testiranje za celijakiju. U slučaju anemije i leukocitoze, razmatraju se drugi uzroci i provode daljnja testiranja. Povišena vrijednost kalprotektina specifična je za upalne bolesti crijeva i značajna za razlikovanje od IBS-a. Varijabilna klinička prezentacija abdominalne boli i kratko trajanje simptoma uz postojeću autoimunu bolest, noćni proljev, gubitak težine ili uzimanje lijekova (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori protonске pumpe), znakovi su koji mogu izazvati sumnju na mikroskopski kolitis i potrebu kolonoskopije s biopsijom, a ona je nužna i u sumnji na karcinom debelog crijeva. Kod pozitivnih seroloških testiranja za celijakiju ili postavljene visoke kliničke sumnje, potrebno je razmotriti ezofagogastroduodenoskopiju i biopsiju. (1, 7, 10)

U postavljanju dijagnoze IBS-a postoji široka diferencijalna dijagnoza pa je potrebno naglasiti čimbenike uzbune, odnosno: javljanje simptoma nakon 50.-te godine, rektalno krvarenje, melena, noćni proljev, progresivna abdominalna bol, neobjašnjiv gubitak težine, abnormalnosti u laboratorijskim nalazima (anemija nedostatka željeza, povišen CRP ili fekalni kalprotektin/laktoferin), pozitivna obiteljska anamneza za upalne bolesti crijeva ili kolorektalni karcinom. U tim slučajevima potrebna su daljnja testiranja ovisno o kliničkoj prezentaciji. Ako čimbenici uzbune ne postoje, a pacijent zadovoljava kriterije za IBS, rutinski se ne provodi više od navedenih inicijalnih testova budući da oni isključuju većinu bolesti koje dolaze u obzir za diferencijalnu dijagnozu. (7)

2.5. LIJEČENJE

U pregledu literature pacijenata s klinički dijagnosticiranim IBS-om, 2-5 % pacijenata je u varijabilnim vremenima praćenja od 6 mjeseci do 6 godina primilo drugu dijagnozu gastrointestinalne bolesti. Simptomi su ostali nepromijenjeni u 30-50 % pacijenata, a progredirali su u 2-18 %. Poboljšanje je bilo vidljivo u 12-18 %. Isto tako, moguća je promjena podtipa IBS-a, a to je najčešće prijelaz IBS-C i IBS-D u IBS-M. (7)

Liječenjem se nastoji smanjiti abdominalna bol te se obično cilja najizraženiji simptom. (10) S obzirom na brojne teorije o patofiziološkom uzroku IBS-a, liječenje je kompleksno i ovisi o težini tegoba. Prije svega, nužno je utemeljiti dobar odnos liječnika i pacijenta jer je bolest kroničnog tijeka i postoji mogućnost da odgovor na primarnu terapiju neće biti

zadovoljavajući, već će trebati odrediti liječenje koje najbolje odgovara individualnom pacijentu. (16)

Praćenjem simptoma, prehrane i stolica, pacijenti mogu sami pronaći poveznicu između određene hrane i pogoršanja stanja. U nastojanju da smanje intenzitet simptoma, mogu samostalno mijenjati obrasce prehrane ili gladovati kako bi mogli obavljati planirane aktivnosti, a to može rezultirati nutricionistički deficitnom prehranom. (15)

U pacijenata s blagim do umjereno teškim simptomima koji ne utječu značajno na kvalitetu života, ključna je edukacija i pokušaj liječenja s dijetalnim restrikcijama te promjenama životnog stila u nastojanju smanjenja stresa. (13, 16) U pacijenata s teškim simptomima koji remete kvalitetu života, kao i pacijenata koji nisu dobili odgovarajući odgovor na inicijalnu terapiju, preporuča se dodatna farmakološka terapija. (16)

2.5.1. PRIMARNO NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Prvi način liječenja je prilagodba prehrane i životnog stila. Jedna od preporuka je isključivanje hrane koja proizvodi plinove (npr. grah, luk, celer, mrkva, groždice, banane, marelice, suhe šljive, prokulice, pšenične klice, peciva, svinjetina, brokula). Taj benefit mogao bi se objasniti podležećom visceralnom preosjetljivošću. (1, 16)

Ako se i nakon isključenja takve hrane pacijenti žale na stalnu nadutost, preporuča se empirijsko isključivanje laktoze iz prehrane. Netoleranciju laktoze moguće je dokazati testiranjem u slučaju da je pacijenti dugotrajno ne žele isključiti iz prehrane bez dokaza o poremećaju digestije. Ako empirijski dolazi do poboljšanja simptoma nakon prestanka unosa laktoze, ali netolerancija nije potvrđena, moguće je da su pacijenti osjetljivi na drugu komponentu mlijeka poput kravljeg proteina pa bi bolje podnosili konzumaciju mlijeka drugih sisavaca ili zamjenu sojinim mlijekom. Incidencija malapsorpcije laktoze nije viša u pacijenata s IBS-om, no u onih u kojih postoji oboje, simptomi su pogoršani kod unosa laktoze. (1, 16)

Druga opcija za pacijente u kojih isključenje hrane koja proizvodi plinove do dovodi do poboljšanja je prehrana s niskim FODMAP. Kratkolančani ugljikohidrati se slabo apsorbiraju u lumenu crijeva, osmotski su aktivni te brzo fermentiraju, što izaziva osjećaj nadutosti i boli. Hrana koja sadrži fruktozu, poput meda, jabuka, kruški, manga, trešanja, ili oligosaharide, poput pšenice, pripada u hranu bogatu FODMAP-ima te je njeno uklanjanje iz prehrane pokazalo poboljšanje simptoma, no ne i značajnu razliku u usporedbi s tradicionalnom dijetom za IBS, koja se sastoji od manjih obroka u reguliranom vremenskom periodu te smanjenju unosa masti, netopivih vlakana, kofeina i hrane koja proizvodi plinove.

Unatoč tome, u ispitanicima koji su pratili dijetu s niskim unosom FODMAP-a, zapaženo je značajno smanjenje boli. Treba napomenuti da dijeta s niskim FODMAP zahtijeva edukaciju od strane nutricionista kako bi se izbjegle nepotrebne restrikcije i zadržala nutricionistički bogata dijeta. Ukidanje FODMAP traje 6-8 tjedana, a nakon smanjenja simptoma ponovno se postepeno uvode namirnice bogate FODMAP-ima kako bi se utvrdila individualna tolerancija na specifične fermentirajuće ugljikohidrate. (16)

Tablica 2. Primjeri namirnica s obzirom na udio FODMAP-a

(modificirano prema: Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment [1])

	Hrana s niskim FODMAP -preporučljivo	Hrana s visokim FODMAP -izbjegavati
Voće	Banana, bobičasto voće, dinja, brusnice, grožđe, agrumi, male količine sušenog voća	Jabuka, mango, kruška, sušeno voće, konzervirano voće, lubenica, breskva, šljiva
Povrće	Crvena paprika, klice graha, zelena salata, špinat, mrkva, vlasac, krastavac, patlidžan, rajčica, krumpir	Artičoke, šparoge, kupus, luk, ljutika, poriluk, češnjak, cvjetača, gljive, bundeve, zelena paprika
Mliječni proizvodi	Mlijeko od badema, kokosa, lješnjaka, konoplje, riže; mlijeko bez laktoze, kefir, maslac, kremasti sir, tvrdi sirevi	Kravlje, ovčje, kozje, sojino mlijeko; jogurt, svježi sir, ricotta, mascarpone, sladoled
Žitarice	Smeđa riža, zob i zobene mekinje, kvinoja, kukuruz, bezglutenski kruh, pahuljice, tjestenine, brašna	Pšenica, raž, ječam, pir
Mahunarke	Tofu, kikiriki	Grašak, humus, grah, leća
Orasi i sjemenke	Bademi, orasi, makadamija orasi, pekan orasi, sjemenke bundeve, sezam, sjemenke suncokreta	Pistacija
Zaslađivači	Šećer, glukoza, čisti javorov sirup	Med, agava

Proteini	Riba, piletina, puretina, jaja, meso	
Ulja	Maslinovo ulje, ulje uljane repice, masline, manje količine avokada	

Iako je gluten povezan s promjenama u funkcijskoj barijeri crijeva u pacijenata s IBS-D, a postavljena je i hipoteza o necelijačnoj osjetljivosti na gluten kao uzroku simptoma, no to ostaje nedovoljno istraženo, budući da je randomizirano 'crossover' istaživanje s dvostrukim zasljepljivanjem pokazalo da bi poboljšanje u dijeti bez glutena moglo biti zbog smanjenja unosa fruktana, a ne samog glutena. Unatoč tome, dosadašnji podaci upućuju da bi se antiglijadinska IgG protutijela mogla koristiti kao biomarker u pacijenata s IBS-om u kojih bi bezglutenska dijeta koristila u smanjenju simptoma, ponajviše u osoba koje su HLA-DQ2/8 pozitivne, budući da su u randomiziranim kliničkim istraživanja pokazali bolji odgovor na takvu dijetu. (11, 16)

Unos topivih vlakana trebao bi biti preporučen pacijentima s IBS-om, a netopiva vlakna trebalo bi izbjegavati budući da istraživanja nisu pokazala njihovu djelotvornost u poboljšavanju simptoma, već mogućnost izazivanja nadutosti. Topiva vlakna mogu povećati masu stolice, dovesti do alternacija u produkciji plinovitih produkata fermentacije i promjena u mikroflori crijeva te na taj način olakšati simptome. Za poboljšanje i konstipacije i proljeva korisnim se pokazao psilijum. Budući da u nekih pacijenata može doći do nadutosti, preporuča se početna doza 3-4 grama topivih vlakana dnevno, a zatim postepena titracija unosa s obzirom na simptome. (16)

S obzirom da u nekih pojedinaca određena hrana pogoršava simptome, valjano je razmotriti ulogu hrane u alergijskoj podlozi i terapiji IBS-a, no takva testiranja još nisu primijenjena. Predloženo je testiranje serumskih imunoglobulina na specifične antigene u hrani i eliminacija te hrane, no potrebna su daljnja istraživanja. (16)

Fizička aktivnost važan je terapijski smjer u liječenju IBS-a jer osim poznatih pozitivnih učinaka na zdravlje, daje obećavajuće rezultate u randomiziranom kontroliranom istraživanju pacijenata s IBS-om. Istraživanja su pokazala kako skupina s fizičkom aktivnošću od 20 do 60 minuta, umjerenog do teškog tempa, 3 do 5 puta tjedno, ima poboljšanje simptoma (43 %) u usporedbi s kontrolnom skupinom (26 %). Također, postotak pogoršanja simptoma je manji u skupini s povećanom fizičkom aktivnošću (8 %) dok je kontrolna skupina imala više pogoršanja (23 %). (10) Zapaženo je da joga djeluje pozitivno

u općem smanjenju težine simptoma IBS-a, a hodanje poboljšava simptome gastrointestinalnog trakta, anksioznosti i negativnog utjecaja na raspoloženje. (13, 11, 16)

2.5.2. DODATNA FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Korištenje farmakološke terapije u liječenju IBS-a pokazalo je isplativost u odnosu na placebo, no nije provedeno dovoljno istraživanja kako bi se definirali konkretni načini primjene uz prethodno navedene metode liječenja, koliko dugo bi terapija trebala trajati te treba li se koristiti kontinuirano ili po potrebi. Zbog toga je važno lijekove odrediti prema dominantnom simptomu i podtipu IBS-a te prilagoditi terapiju po potrebi. (16)

Farmakološka terapija za IBS-C koji ne odgovara na primarnu nefarmakološku terapiju počinje s polietilen glikolom (engl. *Polyethylene glycol*, PEG). Ako konstipacija i dalje perzistira, idući korak su lubiproston, linaklotid ili plekanatid. Tenapanor je posljednja linija liječenja. (16)

PEG je osmotski laksativ koji poboljšava konstipaciju i rezultira povećanjem broja spontanijeh pražnjenja crijeva i boljom konzistencijom stolice, ali ne smanjuje abdominalnu bol u pacijenata s IBS-C. Početna doza je 17 g praška dnevno, a ona se titrira po potrebi na manju ili veću dozu do 34 g dnevno za najbolji učinak. Moguće nuspojave su nadutost i nelagoda u abdomenu pa je upotreba limitirana, no svejedno se preporuča zbog niske cijene i dostupnosti. (16)

Lubiproston aktivira kloridne kanale potičući lučenje crijevne tekućine bogate kloridima. Doza za IBS-C je 8 mikrograma dva puta dnevno za žene, budući da su one činile 92 % ispitanika u randomiziranom kontroliranom istraživanju koje je odredilo dozu i učinak lubiprostonu u usporedbi s placebom. Terapija se prekida ako nema zadovoljavajućeg odgovora za 12 tjedana. Dugotrajno praćenje pokazalo je da se pozitivni učinci lubiprostonu održavaju ili povećavaju i nakon godine dana korištenja. (16)

Agonisti gvanilat ciklaze, linaklotid i plekanatid, stimuliraju sekreciju crijevne tekućine i tranzit kroz crijeva. Dugotrajne učinke još je potrebno istražiti pa je upotreba limitirana na perzistentnu konstipaciju koja ne odgovara na terapiju PEG-om. Doza linaklotida je 290 mikrograma dnevno, s mogućnošću smanjivanja ako se javi proljev, iako on može ostati kao nuspojava neovisna o dozi. Djelovanje linaklotida uključuje i porast broja spontanijeh pražnjenja crijeva i smanjenje abdominalne boli i nelagode te nadutosti i poboljšanja konzistencije stolice. Terapija se prekida ako nema učinka nakon 8 do 12 tjedana. Učinci plekanatida su isti kao linaklotida, a terapija se prekida ako nema odgovora nakon 4 tjedna. (16)

Tenapanor, inhibitor izmjenjivača natrija i vodika izooblika 3, smanjuje apsorpciju natrija i fosfata, čime povećava volumen crijevne tekućine i ubrzava tranzit kroz crijeva. Primjenjuje se u pacijenata s IBS-C koji ne odgovaraju na drugu terapiju. Obično do poboljšanja dolazi unutar 7 dana, a ako ga nema nakon 4 tjedana, terapija se prekida. Dozira se 50 mikrograma dva put dnevno, budući da je ta količina u istraživanjima pokazala porast broja spontanijih pražnjenja crijeva i smanjenja abdominalne boli. Moguće nuspojave su proljev, nadutost i vrtoglavica. (16)

Potencijal za buduću terapiju nalazi se u agonistima 5-hidroksitriptaminskih receptora izooblika 4 koji stimuliraju otpuštanje neurotransmitera i povećavaju motilitet crijeva. Jedan od lijekova iz te skupine je tegaserod koji je povučen s tržišta zbog kardiovaskularnih nuspojava, ali je prethodno pokazao smanjenje abdominalne boli i konstipacije u IBS-C. (10, 16)

U slučaju dominantnog simptoma proljeva, primarna farmakološka terapija su antidijaroići, a kao druga linija koriste se sekvestranti žučnih kiselina. Za perzistentne proljeve, koristi se dodatna terapija alosetron i eluksadolin. (16)

Od antidijaroića, za IBS-D preporučaju se redovite doze od 2 miligrama loperamida 45 minuta prije obroka. Njegov učinak je inhibicija peristaltike, produljenje tranzita kroz crijevo i smanjenje volumena stolice. Primjena loperamida u pacijenata s IBS-M je po potrebi u maksimalnoj dnevnoj dozi do 16 miligrama, a u IBS-C se ne preporuča. (16)

Korištenje sekvestranta žučnih kiselina (npr. kolestiramin, holesevelam) u IBS-D objašnjeno je teorijom malapsorpcije žučnih kiselina, koje potiču sekreciju i motilitet crijeva. No, upotreba je limitirana zbog nuspojava poput nadutosti, abdominalne nelagode i konstipacije. (16)

Alosetron, antagonist 5-hidroksitriptaminskog receptora izooblika 3, koristi se za liječenje teškog oblika IBS-D u žena u kojih ti simptomi traju dulje od 6 mjeseci te ne odgovaraju na prijašnju terapiju. Djeluje na aktivnost visceralnog aferentnog živčanog puta u GI traktu, smanjujući motilitet crijeva i sekreciju. Iako je djelovao na abdominalnu bol i nelagodu, u Sjedinjenim Američkim Državama povučen je s tržišta zbog komplikacija u obliku ishemičkog kolitisa i teške konstipacije, no kasnije je vraćen, a primjenjuje se pod strogom kontrolom liječnika. Zamjena mu je ondansetron, no nije dokazano djelovanje na abdominalnu bol, već samo konzistenciju i učestalost stolice. (16)

Eluksadolin kombinira agonističko djelovanje na mi-receptor i antagonističko djelovanje na delta-receptor te ima umjeren učinak na ublažavanje proljeva u pacijenata s IBS-om. Budući da je povezan s velikom incidencijom akutnog pankreatitisa, koristi se samo u određenih pacijenata s teškim IBS-D koji ne odgovara na niti jedan drugi lijek. Poboljšanje treba

nastupiti u 12 tjedana ili treba prekinuti liječenje eluksadolinom. Kontraindiciran je u osoba koje u povijesti bolesti imaju poremećaj žuči, pankreatitis, oštećenja jetre i veliku konzumaciju alkohola te kolecistektomiju. (16)

Kod izražene abdominalne boli i nadutosti, koriste se spazmolitici. Primjenjuju se po potrebi i/ili kod očekivanih egzacerbacija zbog stresnih čimbenika. Direktnim djelovanjem na glatko mišićje crijeva (npr. mebeverin) ili preko antikolinergičkih i antimuskarinskih svojstava (npr. diciklomin, hioscinamin), s učinkom inhibicije gastrointestinalnog glatkog mišićja, što smanjuje motoričku aktivnost crijeva, pružaju kratkotrajno smanjenje simptoma abdominalne boli, nadutosti i fekalne hitnosti. Upotreba u IBS-C opravdana je ako abdominalna bol perzistira i nakon farmakološke terapije konstipacije. (16) Učinak smanjenja kontraktilnosti glatkog mišićja gastrointestinalnog trakta ima i ulje pepermintaa koje sadrži mentol, a on blokira ulaz kalcija u stanicama crijeva. Uz to, ima i analgetski učinak jer smanjuje percepciju boli preko visceralnih aferentnih živaca u crijevu. (11)

Ako se abdominalna bol nastavi unatoč korištenju spazmolitika, preporuča se pokušati terapiju antidepresivima. Triciklički antidepresivi imaju antikolinergička svojstva koja usporavaju vrijeme tranzita u crijevima, što može dovesti do pozitivnog učinka u IBS-D, a potreban je oprez za primjenu u IBS-C. Činjenica da psihološki poremećaji djeluju na doživljaj boli u centralnom živčanom sustavu i pogoršavaju simptome IBS-a, opravdava pokušaj terapije antidepresivima. Početne doze su niske (npr. 10-25 miligrama amitriptilina prije spavanja) i prilagođavaju se na temelju odgovora, a terapiju treba provoditi bar 3 do 4 tjedna prije povećanja doze zbog odgođenog početnog djelovanja antidepresiva. Nedovoljno je podataka o korisnosti selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina pa se oni ne koriste kao terapija za IBS, osim ako je kofaktor depresija. (11, 16)

U slučaju umjerenog do teškog IBS-a bez konstipacije, posebice ako postoji nadutost, a nema poboljšanja na drugu terapiju, preporuča se dvotjedna terapija antibiotikom, konkretno, rifaksimonom. (16)

Moguće je da probiotici imaju protuupalna svojstva i smanjuju percepciju boli, no nije utvrđen točan pozitivan učinak niti najefektivnija vrsta iako su povezani s poboljšanjem simptoma u nekim slučajevima. (11, 16) Pregled istraživanja utjecaja različitih probiotika u liječenju IBS-a sugestira da najveći učinak ima *Bacillus coagulans* na smanjenje simptoma abdominalne boli, nadutosti i naprezanja pri defekaciji, a *Lactobacillus acidophilus* također djeluje na smanjenje abdominalne boli, no točne učinke potrebno je dodatno istražiti. (17)

2.5.3. LIJEČENJE REFRAKTORNIH SIMPTOMA

Mali udio pacijenata s IBS-om ima refraktorne simptome unatoč dodatnoj farmakološkoj terapiji. Tada je potrebno obaviti ponovni detaljni pregled, posebice obratiti pozornost na trenutne simptome i kako su se promijenili te postoje li čimbenici uzbune. Ako su simptomi povezani s psihijatrijskim poremećajima, moguće rješenje je promjena ponašanja uz korištenje antidepresiva. Primjena anksiolitika na kraći period do maksimalno dva tjedna može ublažiti simptome koji su pogoršani akutnom anksioznošću. Kod pacijenta s IBS-om liječenje je isprobano fekalnim transplantatom mikrobiote, no podaci još nisu pokazali značajno poboljšanje simptoma. Transplantacija se obično provodi oralnim kapsulama, gastroskopski ili kolonoskopski, pri čemu su potencijalni učinci vidljivi u kolonoskopskom ili gastroskopskom pristupu te korištenjem svježe stolice donora, no potrebna su daljnja istraživanja. Druga potencijalna liječenja su ketotifen, stabilizator mastocita, no istraživanja su provedena na malom broju ispitanika i zasad nisu dokazala efikasnost i značajnost terapije. (16, 18)

3. FUNKCIONALNI POREMEĆAJ ŽUČNOG MJEHURA

3.1. UVOD

Funkcionalni poremećaj žučnog mjehura (engl. Functional gallbladder disorder, FGBD) je relativno rijedak u usporedbi s drugim FGID-ima. Presječno istraživanje provedeno na 5931 ispitanika, pokazalo je da su od 2083 ispitanika (35 %), koji su imali simptome kompatibilne s FGID-om, samo njih 10 (0,2 %) zadovoljilo kriterije FGBD-a. (19) Unatoč tome, njihovu kliničku prezentaciju teško je razlikovati od češćih bolesti poput gastroezofagealne refluksne bolesti, sindroma iritabilnog crijeva, funkcionalne dispepsije i kolelitijaze te od visokorizičnih stanja poput kolecistitisa i pankreatitisa. Zbog toga je potrebno ove uzroke boli isključiti prije postavljanja sumnje na FGID kako bi se spriječile komplikacije, ali i izbjegle invazivne pretrage te nepotrebni endoskopski i kirurški zahvati. (20, 21)

3.2. PATOGENEZA

Etiologija poremećaja je nejasna, ali prihvaćena hipoteza kao uzrok navodi dismotilitet žučnog mjehura koji je posljedica metaboličkog poremećaja koji povećava gustoću žuči (npr. žuč prezasićena kolesterolom) ili dismotilitet bez početne prisutnosti abnormalnosti u sastavu žuči. Oba uzroka s vremenom mogu dovesti do pojave drugih bolesti poput žučnih kamenaca i akutnog kolecistitisa. Jedna studija pokazala je veću infiltraciju i aktivaciju mastocita u stijenci žučnog mjehura kod pacijenata s FGBD-om u odnosu na kontrolnu skupinu. (22) Također, u pacijenata s idiopatskom konstipacijom utvrđen je manji volumen žučnog mjehura u gladovanju i smanjena količina lučenja žuči, što sugerira na generalizirani motorički poremećaj gastrointestinalnog sustava. (20, 21, 23)

3.3. KLINIČKA SLIKA

Klinička prezentacija uključuje bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena i/ili epigastriju koja se postepeno pojačava i doseže plato u manje od sat vremena do dovoljne razine da budi pacijenta iz sna. Jednom kad dosegne plato, bol traje bar 30 minuta s postupnim smanjenjem kroz par sati. Moguće je širenje boli u leđa, posebice desnu lopaticu. Također, nije rijetko da nespecifični gastrointestinalni simptomi poput mučnine i povraćanja prate epizode boli. Cijeli napad boli obično traje manje od 6 sati. Moguće je javljanje boli sat ili dva nakon masnog obroka, ali se u značajnijem broja pacijenata javlja noću, s vrhuncem oko ponoći. Rekurentna je, ali u različitim intervalima i ne javlja se svakodnevno. (20, 21)

3.4. DIJAGNOSTIKA

Temelj dijagnostike je isključenje organskih bolesti i zadovoljavanje dijagnostičkih kriterija za FGBD. Potrebna je detaljna povijest bolesti s osobitom pozornošću na simptome koji se odnose na organske bolesti (npr. značajan gubitak težine, anoreksija, disfagija, odinofagija, obiteljska povijest gastrointestinalnog tumora). Pretrage započinju osnovnim laboratorijskim testovima enzima jetre i gušterače, uključuju alanin-aminotransferazu, aspartat-aminotransferazu, bilirubin, alkalnu fosfatazu, amilazu i lipazu, a njihova abnormalnost ukazuje na potrebu za istraživanjem druge dijagnoze. U FGBD-u oni su normalni. Da bi se isključila kolelitijaza, potreban je ultrazvuk, pri čemu se prvenstveno koristi transabdominalni, no za detekciju kamenaca manjih od 3 milimetra osjetljiviji je endoskopski ultrazvuk. Uz normalne laboratorijske i ultrazvučne nalaze, indicirana je endoskopija gornjeg probavnog trakta koja isključuje ulkusnu bolest. Za vrijeme endoskopije, moguće je aspirirati žuč iz dvanaesnika kako bi se mikroskopski pregledao sastav te prisutnost mikrokristala i žučnog mulja. Ako prethodne pretrage nisu pokazale organski uzrok boli, procjenjuje se pražnjenje žučnog mjehura kolelitiografijom. Ova pretraga podrazumijeva primjenu derivata iminodictene kiseline označene tehnecijem, koja imaju visok afinitet za jetru i izlučivanje putem žuči te koncentriranje u žučnom mjehuru. Kad se određivanjem radioaktivnosti pokaže maksimalna vrijednost u žučnom mjehuru, a minimalna u jetri, započinje se s infuzijom CCK kroz 30 do 60 minuta. Time je potaknuta kontrakcija žučnog mjehura i izbacivanje žuči koju prati i radioaktivni derivata. Pražnjenje žučnog mjehura izražava se ejekcijskom frakcijom žučnog mjehura (GBEF) koja je pokazatelj postotka izbacivanja žuči nakon primjene CCK. Granice za GBEF variraju, no obično se vrijednost ispod 40 % nakon infuzije CCK smatra niskom, 40-55 % je neodređeno, dok se vrijednost iznad 55 % smatra normalnom. Niska GBEF (<35-40 %) smatra se pokazateljem poremećene motoričke funkcije žučnog mjehura u odsutnosti kolelitijaze, što bi se moglo koristiti u dijagnostici, no smanjeno pražnjenje može se javiti kod poremećaja kontrakcije žučnog mjehura ili povećanog otpora zbog povećanog tonusa Oddijevog sfinktera. Druga stanja koja mogu biti povezana sa smanjenim pražnjenjem žučnog mjehura su pretilost, dijabetes, celijakija, lijekovi (blokatori kalcijevih kanala, oralni kontraceptivi, benzodiazepini, atropin, teofilin, antagonisti H2 receptora). Studija o varijabilnosti GBEF pokazala je da korištenje opioida prije infuzije CCK može dati rezultate snižene GBEF. Zbog toga su predloženi Rimski IV kriteriji za standardizaciju dijagnostike FGBD-a. (20, 21, 24, 25)

Rimski IV kriteriji koji moraju biti zadovoljeni su kriteriji za žučnu bol navedeni u tablici 3. te odsutnost kolelitijaze i drugih strukturnih patologija. Uz njih, suportivni kriteriji su smanjena GBEF i normalni nalazi enzima jetre, konjugiranog bilirubina i amilaze/lipaze. (2)

Tablica 3. Rimski IV dijagnostički kriteriji za žučnu bol (2)

<i>Dijagnostički kriteriji</i>
<p>Bol u epigastriju i/ili gornjem desnom kvadrantu koja uključuje sve navedeno:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pojačava se do platoa i traje 30 minuta ili dulje 2. Javlja se u različitim intervalima (ne svakodnevno) 3. Dovoljno je jaka da prekida svakodnevne aktivnosti ili vodi do traženja hitne pomoći liječnika 4. Nije značajno (<20 %) povezana s pražnjenjem stolice 5. Ne smanjuje se značajno (<20 %) na promjenu posturalnog položaja ili supresiju kiseline
<i>Supportivni kriteriji</i>
<p>Bol može biti povezana s:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mučninom i povraćanjem 2. Širenjem u leđa i/ili u desnu infraskapularnu regiju 3. Buđenje iz sna

3.5. LIJEČENJE

Budući da postoji mogućnost spontanog povlačenja simptoma, prvi pristup u liječenju je konzervativna terapija koja se odnosi na kontrolu simptoma te se oni trebaju iscrpiti prije kirurškog liječenja. Podaci o tom pristupu su limitirani i smjernice nisu definirane, no spazmolitici, neuromodulatori i ursodeoksikolična kiselina koriste se u olakšavanju simptoma. (25, 26)

Za pacijente s izraženim simptomima koji se javljaju više od tri mjeseca, razmatra se kolecistektomija. Dosadašnje studije pokazuju u prilog kirurškog liječenja, iako bi koristilo provesti ih više i na dulje razdoblje. (26) Kolecistektomija se smatra uspješnom metodom liječenja kad se simptomi smanje ili potpuno nestanu na vrijeme dulje od godine dana nakon operacije. U sustavnom pregledu utjecaja tipične žučne boli i GBEF pokazan je veći značaj tipične žučne boli kao prediktivnog čimbenika za uspješnost kirurškog liječenja. Pacijenti s tipičnom žučnom boli i smanjenim GBEF imali su 80 % šanse za potpuno razrješenje simptoma, dok su pacijenti s tipičnom žučnom boli i normalnim GBEF imali 70 % šanse za potpuno razrješenje simptoma. (27) Time je GBEF pokazan kao mogući dodatni čimbenik za procjenu uspjeha operacije, no tipična žučna bol je najbolji pokazatelj za odabir pacijenata kod kojih bi kolecistektomija mogla koristiti. Za pacijente s jakom žučnom boli i dugim trajanjem simptoma, kolecistektomija može biti metoda liječenja u dogovoru

pacijenta i liječnika, no potrebna su daljnja istraživanja za potvrdu te određivanje koristi kolescentigrafije u predviđanju ishoda operacije. (20, 25-27)

4. SINDROM RUMINACIJE

4.1. UVOD

Sindrom ruminacije (engl. *Rumination syndrome*, RS) karakteriziran je postprandijalnom regurgitacijom nedavno unesene hrane koja se odvija bez napora te je često ponavljajuća i bez prateće mučnine. Regurgitirani sadržaj se ispljune ili sažvače i ponovno proguta. Klinički varira od relativno malene socijalne neugodnosti do onesposobljavajućeg prehrambenog poremećaja. Klasificiran je kao FGID prema Rimskim kriterijima, ali i kao poremećaj hranjenja i prehrane prema DSM-5 (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*). Važno je prepoznati kliničku sliku kako bi se izbjegla duga odgađanja postavljanja pravilne dijagnoze te nepotrebni invazivni postupci, što je problem u većine pacijenata s ovim sindromom. (28-31)

Smatra se rijetkom bolešću, a epidemiološki podaci su limitirani. Manja istraživanja pokazala su prevalenciju od 0,8-0,9 % u odraslih, 4,7 % u djece do 48 mjeseci starosti i 5,1 % u adolescenata. (28) Veća prevalencija ustanovljena je u specifičnim populacijama poput pacijenata s poremećajima hranjenja i fibromialgijom gdje iznosi 7-8 %, (28) a u osoba s mentalnom retardacijom zabilježena je prevalencija od 6 do 10 %. (32) Dosadašnje najveće istraživanje prevalencije RS-a uključivalo je 26 zemlje i 54127 ispitanika u kojih je iznosila 3,1 % (95 % CI 3,0-3,33 %). (33) Kao rizični čimbenici povezani su depresija, anksioznost, povišeni indeks tjelesne mase i ženski spol te opsesivno-kompulzivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, poremećaj prilagodbe, poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću i konstipacija zbog poremećaja rektalne evakuacije. (31, 33) Iako je primijećen u osoba s poremećajem u razvoju, događa se u svim dobnim skupinama i svim razinama kognitivne sposobnosti. (30)

Povijesno zanimljiva osoba bio je liječnik Edouard Brown-Séquard kod kojeg se RS javio kao rezultat eksperimenta koje je provodio na sebi. Naime, u nastojanju da istraži varijacije lučenja želučane kiseline na različitu hranu, liječnik je gutao spužve s uzicom koje je zatim regurgitirao da analizira sadržaj. Taj postupak je s vremenom doveo do razvoja RS-a. (32)

4.2. PATOGENEZA

Smatra se da je patofiziološki mehanizam nastanka u abnormalnoj i pacijentu neprimjetnoj kontrakciji mišića abdominalnog zida i interkostalnih mišića kao odgovora na distenziju želuca. Time dolazi do kombinacije porasta intraabdominalnog tlaka i negativnog intratorakalnog tlaka što omogućava nastanak ezofagogastričnog gradijenta koji dozvoljava povrat sadržaja u jednjak. Objektivno testiranje postprandijalnom ezofagealnom

impedancijskom manometrijom visoke rezolucije (engl. *High resolution impedance manometry*, HRIM) pokazalo je da ruminacija slijedi nakon porasta želučanog tlaka preko 30 mmHg te da pritom dolazi do relaksacije ezofagealnih sfinktera, odnosno da uloga nastanka nije samo u tlaku već i u disfunkciji sfinktera. (28-31, 34) Postoji mogućnost da je uzrok nepoznati centralni refleks jer neki zdravi ljudi imaju sposobnost indukcije ruminacije. (28) Još jedna teorija temeljena na preklapanju RS-a i funkcionalne dispepsije uz nalaze manje razine upale dvanaesnika hipotezira da upala nakon obroka rezultira duodenogastričnim refleksom koji inducira želučanu disakomodaciju i aktivaciju abdominalnog zida koji predisponira i ruminaciji i dispepsiji. (31)

Iako je RS gotovo uvijek primarno nastala bolest, povremeno se može naći u pacijenata s gastroezofagealnom bolešću kao naučeni odgovor na nelagodu u jednjaku zbog iritacije kiselinom. (34)

Razmotreni su i potencijalni sekundarni psihološki mehanizmi koji doprinose razvoju RS. Jedan od njih uključuje naučenu asocijaciju s hranom pa se zamjećuje češća regurgitacija nakon unosa određene hrane ili nastaje kao odgovor na promjene u visceralnim podražajima. Druga način temeljen je na osjećaju nelagode zbog nagona za regurgitaciju pa pacijenti dozvoljavaju povrat hrane da olakšaju stanje. Treći mehanizam povezan je sa zabrinutošću o izgledu ili težini pa regurgitacija postaje način reguliranja težine, ali nije strogo povezano s poremećajem prehrane. Na kraju, moguće je da RS olakšava psihološki stres poput anksioznosti ili izaziva ugodan osjećaj, što je češće u dojenčadi i osoba s poremećajima u razvoju. (29)

4.3. KLINIČKA SLIKA

Glavni simptom je ponavljajuće vraćanje nedavno unesene hrane i tekućine natrag u usta. Iako tome ne prethode mučnina i povraćanje, pacijenti najčešće opisuju regurgitaciju kao povraćanje, što navodi u pogrešne dijagnoze poput refraktnog povraćanja, gastroezofagealne refluksne bolesti ili gastropareze. U nekih pacijenata simptomi mogu biti intermitentni ili ovisni o veličini obroka i određenoj hrani, no u većine se regurgitacija događa 10 do 15 minuta nakon jela i može perzistirati do 2 sata neovisno o vrsti hrane. Događa se i nakon unosa samo tekućine koja obično potakne regurgitaciju krute hrane. Vraćeni sadržaj nema gorki niti kiseli okus, već je opisan sličnog okusa kao nedavno konzumirana hrana. Regurgitirani pacijenti mogu ispljunuti ili ponovno sažvakati i progutati, ovisno o socijalnoj situaciji. U pacijenata s RS rjeđe se javi žgaravica i obično nema povezanog erozivnog ezofagitisa, no ako postoji, ne isključuje dijagnozu. Simptomi se ne javljaju u snu. U odraslih osoba su rijetke komplikacije, a obuhvaćaju dentalnu eroziju i karijes, malnutriciju, disbalans

elektrolita i gubitak težine te psihosocijalni problemi poput izbjegavanja rada i obroka povezanih sa socijalnim prigodama. (28, 29, 31, 34)

Ruminacija je u dojenčadi opisana tipično od trećeg do šestog mjeseca. Bez napora je i čini se da ne izaziva nikakav stres u djece. Ne događa se u snu ili kad je dijete aktivno zainteresirano za okolinu. Mogući samostimulacijski uzroci su pomak glave, sisanje ruke i glasanje. Posljedice u toj dobnoj skupini mogu biti malnutricija, gubitak težine, poremećaj u rastu, disbalans elektrolita, dehidracija, pa čak i smrt. (32)

4.4. DIJAGNOSTIKA

Budući da pacijenti prosječno posjete 5 liječnika kroz 2,7 do 4,9 godine (28), dijagnosticiranje RS-a predstavlja problem. Kao diferencijalnu dijagnozu, RS valja razmotriti u pacijenata koji se žale na konstantnu postprandijalnu regurgitaciju. Ključna je temeljita povijest bolesti i fizikalni pregled kako bi se isključili drugi organski uzroci. Moguće je da pacijenti događaj opisuju kao povraćanje pa je klinički potrebno razlikovati regurgitaciju i povraćanje. Povraćanje je nagli događaj kojem prethodi naprezanje, a izaziva izbacivanje želučanog sadržaja koji se ne može voljno zadržati u ustima. Javlja se i nekoliko sati nakon jela uz čestu prateću mučninu, a sadržaj je neugodnog okusa sačinjen od djelomično probavljene hrane pomiješane s kiselinom i žuči. U ruminaciji pacijenti iskuse regurgitaciju sadržaja koji se može opet progutati ili ispljunuti te su simptomi obično nakon jela i bez mučnine. U diferencijalnu dijagnozu ulazi ahalazija, no u njoj nema ponovnog gutanja i pacijenti obično prestanu jesti nakon prve regurgitacije. Razlika između gastroezofagealne refluksne bolesti i ruminacije je u odgovoru na antisekretornu terapiju, pri čemu se stanje u ruminaciji može i pogoršati te se regurgitacija u ruminaciji ne javlja noću. Gastroparezu karakterizira intermitentno povraćanje s prethodnom mučninom i naprezanjem, javlja se kasno postprandijalno te je sadržaj više probavljen kad se ispovraća. Potrebno je razmotriti psihijatrijske dijagnoze poput anoreksije i bulimije, budući da 20 % osoba s RS-om ima dijagnosticiran i poremećaj prehrane. (28) Dijagnostika se temelji na kliničkoj slici prema Rimskim IV kriterijima (prikazani u tablici 4.), a kod nesigurnosti u dijagnostici moguće je provesti bihevioralnu opservaciju u ambulanti pri čemu pacijent konzumira hranu za koju smatra da mu izaziva simptome. Ovdje je važno naglasiti da prisutnost noćne regurgitacije, disfagije, mučnine ili javljanju simptoma neovisno o obroku ne isključuju postojanje RS-a, ali smanjuju vjerojatnost da je to točna dijagnoza. S obzorom da u diferencijalnu dijagnozu ulaze i druge bolesti poput strikture jednjaka, tumora želuca, ulkusne bolesti, opstrukcije tankog crijeva, šećerne bolest, hiperkalcemije, te psihijatrijskih poremećaja poput bulimije i funkcionalne dispepsije, klinička procjena uključuje i pretrage na temelju kliničke slike (npr.

ezofagogastroduodenoskopija, ezofagografija s barijem). Objektivno testiranje nije nužno, ali može koristiti za potvrdu dijagnoze. HRIM detektira porast tlaka u želudcu iznad 30 mmHg povezan s povratkom ingestiranog sadržaja u proksimalni jednjak. Elektromiografija abdominalnog zida pokazuje postprandijalnu aktivaciju mišića što odgovara regurgitaciji, pri čemu dolazi do naglog i simultanog porasta aktivnosti interkostalnih mišića (uzrok torakalne sukcije) i mišića prednjeg zida abdomena (uzrok abdominalne kompresije). Gastroduodenalna manometrija koristi se rjeđe zbog invazivnosti i limitirane dostupnosti. (28-31, 32, 34)

Tablica 4. Rimski IV dijagnostički kriteriji za sindrom ruminacije (2)

<i>Dijagnostički kriteriji</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uporna ili ponavljajuća regurgitacija nedavno unesene hrane natrag u usta s naknadnim pljuvanjem ili žvakanjem i gutanjem 2. Regurgitaciji ne prethodi naprezanje za povraćanje <p>*Oba kriterija moraju biti ispunjena posljednja 3 mjeseca s početkom simptoma bar 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze</p>
<i>Supportivni kriteriji</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Regurgitaciji bez napora obično ne prethodi mučnina 2. Regurgitacija sadrži prepoznatljivu hranu ugodna okusa 3. Događaj prestaje kad regurgitirani sadržaj postane kiseo

4.5. LIJEČENJE

Uz edukaciju o RS-u, prva linija terapije u svim slučajevima je dijafragmalno disanje. Potrebno je pacijenta podučiti pravilnoj tehnici na način da stavi jednu ruku na prsa i jednu na abdomen za vrijeme disanja. Prilikom udisanja dozvoljava samo ruci koja je na abdomenu da se pomiče, a ruka na prsima ostaje u istoj poziciji. Pacijente se upućuje da dišu izbočujući abdomen, a prsa da zadržavaju što mirnije. Svaka inhalacija i ekshalacija treba biti polagana i potpuna sa ciljanih 6 do 8 respiracija po minuti. Dijafragmalno disanje preporuča se 15 minuta nakon svakog obroka, a po potrebi i dulje ako osjećaj ruminacije ostaje. Instrukcije o pravilnoj tehnici daju logoped, psiholog, gastroenterolog ili drugi medicinski djelatnici koji su upoznati s pravilnim načinom, a pacijenti vježbe trebaju provoditi i neovisno o obrocima kako bi usavršili tehniku. (28, 31)

'Biofeedback' terapija potpomognuta elektromiografijom omogućuje prikaz aktivnosti mišića u realnom vremenu, što olakšava pravilno učenje tehnike disanja na temelju povratne informacije. Time su pacijenti podučeni da voljno reduciraju aktivnost interkostalnih i

prednjih abdominalnih mišića te da povećaju aktivnost dijafragme, a zatim upućeni da ponavljaju iste vježbe svakodnevno kod kuće 5 minuta prije i nakon jela. Istraživanje utjecaja 'biofeedback' terapije pokazao je 74 % smanjenje aktivnosti ruminacije. (28) (28, 31, 34)

Farmakološko liječenje RS-a ostaje slabo istraženo i koristi se u pacijenata kod kojih simptomi perzistiraju unatoč dijafragmalnom disanju. Tada je lijek izbora baklofen, agonist gama-aminobuterne kiseline, koji suprimira prolazne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka. U randomiziranom kliničkom istraživanju pokazano je poboljšanje RS-a za 63 % u skupini koja je liječena baklofenom u dozi od 10 miligrama dnevno za razliku od 26 % poboljšanja u placebo skupini. (28, 31)

Terapija lovosulpiridom, selektivnim antagonistom dopaminskog D2-receptora, iskušana je u kombinaciji sa suportivnom psihoterapijom kroz 8 mjeseci, s poboljšanjem u 38% pacijenata, dok je 14 % imalo pogoršanje, a 48 % nije imalo promjene u simptomima. (28, 31) U nekih pacijenata pokušana je fundoplikacija ili subtotalna gastrektomija, no rezultati su još uvijek nejasni. (30, 31) U pojedinih pacijenata, žvakanje žvakaćih guma asocirano je sa smanjenjem simptoma. (31)

5. PROCTALGIA FUGAX

5.1. UVOD

Proctalgia fugax (PF) je funkcionalni anorektalni poremećaj karakteriziran benignim samolimitirajućim, intermitentnim epizodama rektalne boli u odsutnosti organske bolesti. Prevalencija se procjenjuje na 4 % do 18 % u općoj populaciji, ali samo 17 % do 20 % pacijenata se javi liječniku jer su simptomi kratkog trajanja i obično rijetkog pojavljivanja. (35) Iako je zabilježena u odraslih osoba od 18 do 87 godina starosti, pacijenti su najčešće dobi od 30 do 60 godina. Zamijećena je veća učestalost u žena. (35-37)

5.2. PATOGENEZA

Kratkotrajnost simptoma i sporadično javljanje limitirali su napore utvrđivanja podležećeg patofiziološkog mehanizma. Jedna od teorija odnosi se na disfunkciju analnog sfinktera u vidu hipertrofije ili spazma, budući da je u pacijenata ustanovljen normalan anorektalni tlak u asimptomatskom periodu, dok je u toku akutnog napadaja zapažena abnormalnost analnog glatkog mišićja. Jedno istraživanje je pokazalo blago povišenje analnog tlaka u mirovanju kod osoba s PF, ali bez razlika u tlaku kod voljnih kontrakcija ili u relaksaciji sfinktera te rektalnoj usklađenosti, a zadebljanje unutarnjeg i vanjskog analnog sfinktera nije bilo sa značajnim razlikama u odnosu na kontrolnu skupinu. (38) Abnormalnost u unutarnjem abnormalnom sfinkteru vidljiva je u rijetkom autosomno dominantnom obliku PF. Istraživanje nasljednog oblika PF pokazalo je zadebljanje unutarnjeg analnog sfinktera te povećan tlak u mirovanju i povezanost između kontrakcija glatkog mišićja sfinktera i boli. (39) Drugo objašnjenje je u kompresiji ili neuralgiji pudendalnog živca budući da je istraživanje na 68 ispitanika s PF pokazalo 81 % osjetljivosti na području inervacije pudendalnog živca prilikom digitorektalnog pregleda. (35) Razmotreni su i drugi čimbenici u razvoju PF poput visceralne preosjetljivosti, anksioznosti te asocijacije s drugim FGID-a, posebice jer se abdominalna bol, distenzija crijeva, česte rijetke stolice i osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva javljaju uz PF, no točna patogeneza je još uvijek nepoznata. (35, 38, 39)

5.3. KLINIČKA SLIKA

Pacijenti s PF imaju ponavljajuće napadaje anorektalne boli u trajanju od par sekundi do nekoliko minuta, ali ne prelaze 30 minuta. Bol je opisana kao probadajuća, grčevita, spazmatična te nagla i jaka, a lokalizirana je u rektumu u 90 % slučajeva i ne širi se. (40) Prateći simptomi su rijetki, a uključuju mučninu, povraćanje, znojenje i vrtoglavicu. Epizode

boli događaju se sporadično kroz dan ili noć u iregularnim intervalima, a zatim prestaju same te između njih nema simptoma. U gotovo 50 % pacijenata bol prekine normalnu aktivnost, (40) a noćno javljanje boli može pacijenta probuditi iz sna. U polovici pacijenata bol se javlja manje od 5 puta godišnje, no taj broj varira između 1 i 180 napada godišnje. Istraživanje na 54 ispitanika s PF pokazalo je da u 85 % pacijenata ne postoji okidač za javljanje simptoma (36), ali sugestirana je poveznica sa stresom, menstruacijom ili konstipacijom. (35, 33, 37, 40, 41)

5.4. DIJAGNOSTIKA

Sumnja na PF postavlja se u pacijenata s ponavljajućim napadima boli u anusu i distalnom rektumu, ali s obzirom na velik broj bolesti koje dolaze u obzir za diferencijalnu dijagnozu, potrebno je isključivanje drugih uzroka boli. Pacijenti obično jave liječniku u periodu bez aktivne epizode boli pa je ključna detaljna povijest bolesti. (35, 41)

Klinički pregled uključuje digitorektalni pregled s inspekcijom perianalne kože za isključenje analnih fisura, ulcera, vanjskih ili prolapsiranih unutarnjih hemoroida, tromboziranih unutarnjih hemoroida te osjetljivosti u kokcigodiniji. U muških pacijenata potreban je pregled prostate za hipertrofiju, osjetljivost, edem, nodularnost kao znaka kroničnog prostatitisa, a u žena treba isključiti upalnu bolest zdjelice. Laboratorijski nalazi uključuju kompletnu krvnu sliku, elektrolite i CRP te su uredni u pacijenata s PF, dok abnormalnost sugerira drugi uzrok boli. Fleksibilna sigmoidoskopija ili kolonoskopija također se primjenjuju za isključenje drugih uzroka. Ako pacijenti ne odgovore na inicijalnu terapiju ili u slučaju povišene tjelesne temperature i leukocitoze, dijagnostičke metode uključuju endoanalni ultrazvuk ili magnetsku rezonancu abdomena i zdjelice. U pacijenata s pratećom konstipacijom koristi se anorektalna manometrija za isključenje disfunkcije dna zdjelice. Klinička prezentacija sindroma levatora ani slična je PF, no pacijenti bol opisuju kao tupu bol ili pritisak visoko u rektumu koja je obično gora sa sjedenjem u odnosu na stajanje ili ležanje. Isto tako, u razlikovanju od kokcigodinije treba uzeti u obzir da nju karakteriziraju bol u području trtične kosti pri sjedenju, posebice kod nagninjanja prame natrag te boli prilikom ustajanja i produljenog stajanja, a bol se može širiti dnom zdjelice i biti povezana s defekacijom. (35)

Isključenje navedenih bolesti potrebno je za postavljanje dijagnoze PF kako bi se zadovoljili Rimski IV kriteriji koji uključuju ponavljajuće epizode boli lokalizirane su u rektumu i nepovezane s defekacijom, traju sekundama ili minutama, s maksimalnim trajanjem od 30 minuta, nema anorektalne boli između epizoda te je isključen drugi uzrok rektalne boli poput upalnih bolesti crijeva, intramuskularnog apscesa, analne fisure, tromboziranih hemoroida, prostatitisa, kokcigodinije i velikih strukturalnih promjena dna zdjelice. (2)

5.5. LIJEČENJE

U većine pacijenata ne treba terapija jer su epizode boli kratke i rijetke te je dovoljna edukacija o benignosti bolesti. Samo mali postotak pacijenata ima učestalije i teže simptome, a prva preporuka koja se daje takvim pacijentima su tople kupke ili klizme toplom vodom zbog učinka na smanjenje tlaka analnog kanala u mirovanju te digitalna analna dilatacija. Nadalje, koriste se lokalni spazmolitici za smanjenje tlaka unutarnjeg analnog sfinktera. U tu svrhu primjenjuju se nitroglicerina (0,2 %-tna otopina) i diltiazem (2 %-tni gel). (35, 37, 41)

U randomiziranom kliničkom istraživanju na 18 ispitanika s PF efikasnim u skraćivanju epizoda proktalgije koje traju dulje od 20 minuta pokazala se inhalacija salbutamola, beta-adrenergičkog agonista. No, s obzirom na trajanje boli, potrebno je razmotriti mogućnost da se radi o kroničnoj proktalgiji. U pacijenata koji ne odgovaraju na navedene terapije, iskušana je terapija injekcije botulinum toksina u unutarnji analni sfinkter, te je u manjeg broja pacijenata pokazano smanjenje simptoma, no učinak nije potvrđen randomiziranim kliničkim istraživanjem. (37, 40, 41)

LITERATURA

1. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Prim Care. 2017 Dec; 44(4):655-671.
2. Rome Foundation [internet]. Raleigh, NC: Rome Foundation; c2021. Rome IV Criteria. [pristupljeno 28. 4. 2023.]. Dostupno na: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria>
3. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. Lancet. 2020 Nov 21;396(10263):1664-1674.
4. Sperber A, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M i sur. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021 Jan;160(1):99-114.
5. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. Dig Dis. 2017;35:5-13.
6. Talley NJ. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. Am J Gastroenterol 2020;115:41-48.
7. Wald A. Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. [ažurirano 20. 7. 2022.; pristupljeno 29. 4. 2023.]. U: Talley NJ, Grover S, ur. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults>
8. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct;5(10):908-917.
9. Aziz I, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE, Simrén M. How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors. Am J Gastroenterol. 2018 Jul;113(7):1017-1025.
10. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. Lancet. 2020 Nov 21;396(10263):1675-1688.
11. Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. Mayo Clin Proc. 2018 Dec; 93(12):1858-1872.

12. Wald A. Pathophysiology of irritable bowel syndrome [ažurirano 1. 9. 2022.; pristupljeno 29. 4. 2023.]. U: Talley NJ, Grover S, ur. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-irritable-bowel-syndrome>
13. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002. Dec; 123(6):2108-2131.
14. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020 Feb;27(1):28-35.
15. Spiller R. Impact of Diet on Symptoms of the Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2021 Feb 9;13(2): 575.
16. Wald A. Treatment of irritable bowel syndrome in adults. [ažurirano 31. 8. 2022.; pristupljeno 29. 4. 2023.]. U: Talley NJ, Grover S, ur. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults>
17. Zhang T, Zhang C, Zhang J, Sun F, Duan L. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 1;12:859967.
18. Wu J, Liang L, Wang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb 28;12:827395.
19. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jan; 113(1):86-96.
20. Zakko SF, Zakko WF. Functional gallbladder disorder in adults [ažurirano 26. 9. 2022.; pristupljeno 14. 2. 2023.]. U: Chopra S, Grover S, ur. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2022. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/functional-gallbladder-disorder-in-adults>
21. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr; 130(5):1498-1509.
22. Arshi J, Layfield LJ, Esehua M. Mast cell infiltration and activation in the gallbladder wall: Implications for the pathogenesis of functional gallbladder disorder in adult patients. *Ann Diagn Pathol*. 2021 Oct; 54:151798.

23. Penning C, Gielkens HAJ, Delemarre JBVM, Lamers CBHW, Masclee AAM. Gall bladder emptying in severe idiopathic constipation. *Gut*. 1999; 45:264-268.
24. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S, Brown PH. Constancy and Variability of Gallbladder Ejection Fraction: Impact on Diagnosis and Therapy. *J Nucl Med*. 2004; 45:1872-1877.
25. Lam R, Zakko A, Petrov JC, Kumar P, Duffy AJ, Muniraj T. Gallbladder Disorders: A Comprehensive Review. *Disease-a-Month*. 2021 Jul; 67(7):101130.
26. Cotton PB, Elta GH, Carter R, Pasricha PJ, Corazziari ES. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1420-1429.
27. Alhayo S, Eslick GD, Cox MR. Cholescintigraphy may have a role in selecting patients with biliary dyskinesia for cholecystectomy: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2020; 90:1647.
28. Halland M, Pandolfino J, Barba E. Diagnosis and Treatment of Rumination Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;16(10):1549-1555.
29. Murray HB, Juarascio AS, Di Lorenzo C, Drossman DA, Thomas JJ. Diagnosis and treatment of Rumination Syndrome: A Critical Review. *Am J Gastroenterol*. 2019 Apr;114(4):562-578.
30. Halland M. Rumination syndrome: when to suspect and how to treat. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019, 35:387-393.
31. Halland M, Talley NJ. Rumination syndrome [ažurirano 21. 7. 2022.; pristupljeno 3. 6. 2023.]. U: Friedman LS, Grover S, ur. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/rumination-syndrome>
32. Malcolm A, Thumshirn MB, Camilleri M, Williams DE. Rumination Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:626-652.
33. Josefsson A, Hreinsson JP, Simrén M, Tack J, Bangdiwala SI i sur. Global Prevalence and Impact of Rumination Syndrome. *Gastroenterology*. 2022;162:731-742.
34. Sasegbon A, Hasan SS, Disney BR, Vasant DH. Rumination syndrome: pathophysiology, diagnosis and practical management. *Frontline Gastroenterol*. 2022; 13(5): 440-446.
35. Barto A, Robson KM. Proctalgia fugax. [ažurirano 21. 7. 2022.; pristupljeno 6. 6. 2023.]. U: Friedman LS, Grover S, ur. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/proctalgia-fugax>

36. De Parades V, Etienney I, Bauer P, Taouk M, Atienza P. Proctalgia Fugax: Demographic and Clinical Characteristics. What Every Doctor Should Know from a Prospective Study of 54 Patients. *Dis Colon Rectum*. 2007 Jun;50(6):893-898.
37. Jeyarajah S, Chow A, Ziprin P, Tilney H, Purkayastha S. Proctalgia fugax, an evidence-based management pathway. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Sep;25(9):1037-1046.
38. Eckardt VF, Dodt O, Kanzler G, Bernhard G. Anorectal function and morphology in patients with sporadic proctalgia fugax. *Dis Colon Rectum*. 1996 Jul;39(7):755-762.
39. Vincent C. Anorectal pain and irritation. Anal Fissure, levator syndrome, proctalgia fugax, and pruritus Ani. *Prim Care*. 1999 Mar;26(1):53-68.
40. Rao SSC, Bharucha AE, Chiaroni G, Felt-Berisma R, Knowles C i sur. Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1530-1442.
41. Carrington EV, Popa SL, Chiarioni G. Proctalgia Syndromes: Update in Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Jun 9;22(7):35.

ZAHVALE

Zahvaljujem se mami Mariji i tati Božidaru na neizmjerneoj ljubavi, požrtvovnosti i strpljenju kojima su me izgradili u osobu koja jesam. Ništa od ovoga ne bi bilo moguće bez vas.

Hvala sestri Raheli na svojoj radosti koju mi unosi u život.

Zahvaljujem se i ostatku obitelji, posebice djedu Stjepanu i ujni Dijani za svu podršku tokom studiranja.

Hvala svim prijateljima za uspomene koje su uljepšale i najzahtjevnije trenutke.

Naposljedku, zahvaljujem se svom mentoru izv. prof. dr. sc. Nevenu Baršiću, dr. med. za strpljenje i trud uložen u izradu ovog diplomskog rada.

ŽIVOTOPIS

Elena Čiček rođena je 7. lipnja 1996. godine u Varaždinu. Pohađa Osnovnu školu Ivana Kukuljevića Sakcinskog u Ivancu od 2003. do 2011. godine, a zatim Opću gimnaziju Srednje škole Ivanec koju završava 2015. godine s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje 2015. godine. U toku srednjoškolskog obrazovanja volonter je Gradske knjižnice i čitaonice „Gustav Krklec“ u Ivancu i Caritasovog doma za starije i nemoćne „Sv. Ivan Krstitelj“ Ivanec. Aktivno govori engleski jezik i ima mogućnost sporazumijevanja španjolskim.