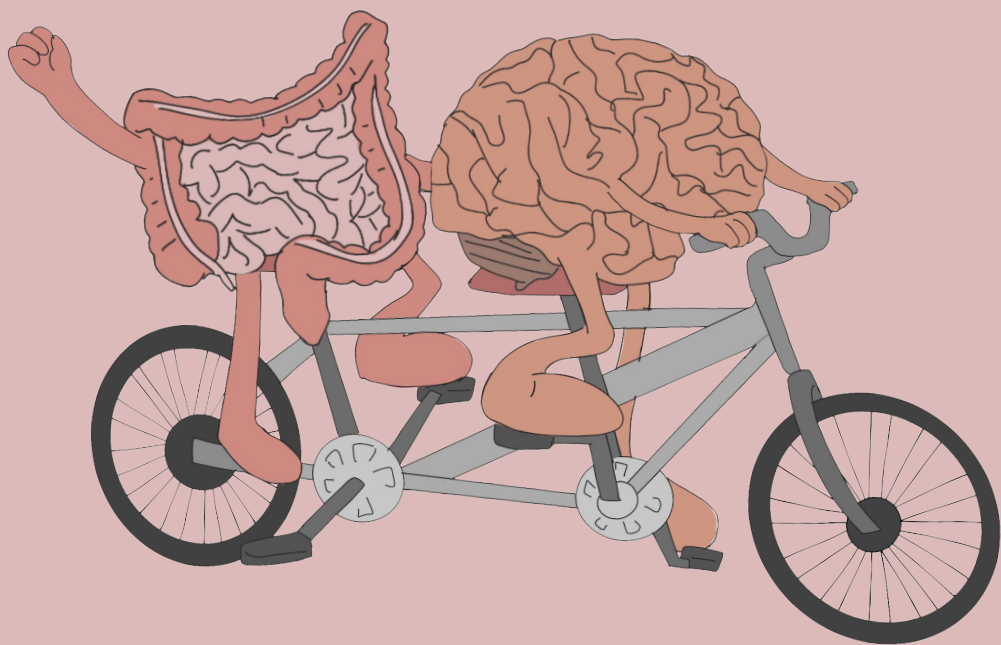


RAZGOVOR IZMEĐU MOZGA I CRIJEVA:
ŠTO SE DOGAĐA KAD CRIJEVA POSTANU
NERVOZNA?

POGLED NA SINDROM IRITABILNOGA
CRIJEVA IZ BIOPSIHOSOCIJALNE
PERSPEKTIVE

Znanstvena monografija
Mladenka Tkalčić (ur.)



Mladenka Tkalčić
Urednica

Razgovor između mozga i crijeva: što se događa
kad crijeva postanu nervozna?

Pogled na sindrom iritabilnoga crijeva iz
biopsihosocijalne perspektive

Izdavači

Sveučilište u Rijeci, Filozofski fakultet
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet

Za izdavače

Izv. prof. dr. sc. Aleksandar Mijatović
Izv. prof. dr. sc. Goran Hauser, dr. med.

Urednica

Prof. dr. sc. Mladenka Tkalčić

Recenzenti

Prof. dr. sc. Alessandra Pokrajac-Bulian, dipl. psiholog
Doc. dr. sc. Mario Tadić, dr. med.

Lektorica

Dr. sc. Ivana Nežić, prof.

Grafički dizajn (grafička urednica)

Irena Miletić, struč. spec. inf.

Dizajn naslovnice

Klara Ladić
Ivan Vranjić, mag. art.

Ilustracije

Klara Ladić
Josip Ladić, dipl. ing. arh.

ISBN (e-izdanja):

Filozofski fakultet – 978-953-361-056-6

Medicinski fakultet – 978-953-8341-17-5

Odlukom Fakultetskoga vijeća Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci KLASA: 611-01/22-01/10, URBROJ: 2170-24-01-03-22-2, ovo se djelo objavljuje kao izdanje Filozofskog fakulteta u Rijeci.

Odlukom Fakultetskoga vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci KLASA: 007-06/22-02/117, URBROJ: 2170-24-01-22-1, ovo se djelo objavljuje kao izdanje Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Ovo djelo nastalo je u okviru rada na projektu: *Kognitivno-afektivne i ponašajne odrednice sindroma iritabilnoga crijeva* (Potpora Sveučilišta u Rijeci: uniri-drustv-18-62).

Izdavanje ovog djela financijski su pomogli: *Oktal Pharma d.o.o.* i *Pontus Pharma d.o.o.*

Mladenka Tkalčić

Urednica

**Razgovor između mozga i crijeva: što se događa
kad crijeva postanu nervozna?**

**Pogled na sindrom iritabilnoga crijeva iz
biopsihosocijalne perspektive**

Sveučilište u Rijeci

Filozofski fakultet

Medicinski fakultet

Rijeka, 2022.

POPIS AUTORA

Izv. prof. dr. sc. Lara Batičić, dipl. sanit. ing.

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet, Katedra za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju

Hana Gačal, mag. psych.

Sveučilište u Zagrebu

Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet

Izv. prof. dr. sc. Ivana Gobin, dipl. sanit. ing.

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet, Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju

Izv. prof. dr. sc. Goran Hauser, spec. interne medicine, subspec. gastroenterologije

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu

KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu

Mia Knobloch, dr. med., specijalizantica gastroenterologije

KB Sveti Duh Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Prof. dr. sc. Natalia Kučić, dr. med.

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet, Zavod za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju

Dr. sc. Agata Ladić, spec. interne medicine, subspec. gastroenterologije

KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Prof. dr. sc. Daniela Malnar, dr. med.

Sveučilište u Rijeci

Fakultet zdravstvenih studija

Izv. prof. dr. sc. Marinko Marušić, spec. interne medicine, subspec. gastroenterologije

KB Sveti Duh Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Medicinski fakultet

Prof. dr. sc. Hideki Ohira, dipl. psiholog

Sveučilište Nagoya, Japan
Odsjek za psihologiju

Matej Paić, dr. med., specijalizant gastroenterologije

KB Sveti Duh Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i
hepatologiju

Doc. dr. sc. Sanda Pletikosić Tončić, dipl. psiholog

Sveučilište u Rijeci
Filozofski fakultet, Odsjek za psihologiju

Prof. dr. sc. Mladenka Tkalčić, dipl. psiholog

Sveučilište u Rijeci
Filozofski fakultet, Odsjek za psihologiju

Doc. dr. sc. Marko Tončić, dipl. psiholog

Sveučilište u Rijeci
Filozofski fakultet, Odsjek za psihologiju

**Izv. prof. dr. sc. Rosana Troskot Perić, spec. interne medicine, subspec.
gastroenterologije**

Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za funkcijske poremećaje
gastrointestinalnog trakta
KB Sveti Duh Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i
hepatologiju
Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija

SADRŽAJ

I. DIO: BIOPSIHOSOCIJALNA PERSPEKTIVA FUNKCIJSKIH POREMEĆAJA PROBAVNOGA SUSTAVA S POSEBNIM OSVRTOM NA SINDROM IRITABILNOGA CRIJEVA	11
1. Biopsihosocijalna perspektiva: promjena paradigme u poimanju zdravlja i bolesti	12
1.1. Biopsihosocijalna perspektiva: okvir za razumijevanje funkcijskih poremećaja probavnoga sustava	18
1.1.1. Os mozak – crijeva u podlozi funkcijskih crijevnih poremećaja: komunikacija između mozga i crijeva, i <i>vice versa</i>	25
1.1.2. Crijevna mikrobiota: ključna karika koja povezuje crijeva s mozgom	33
1.2. Poremećaji odnosa između crijeva i mozga, i <i>vice versa</i>	39
1.3. Najčešći funkcijski poremećaji probavnoga sustava: funkcijska dispepsija, funkcijska konstipacija, funkcijski poremećaji anorektuma i sindrom iritabilnoga crijeva	43
1.3.1. Funkcijska dispepsija	44
1.3.2. Funkcijska konstipacija	48
1.3.3. Funkcijski poremećaji anorektuma	50
1.3.4. Sindrom iritabilnoga crijeva	61
1.4. Biopsihosocijalni pogled na sindrom iritabilnoga crijeva: dijagnostika, klinička slika, mogućnosti liječenja, potencijalni uzroci i zdravstveni ishodi	63
1.4.1. Dijagnostika sindroma iritabilnoga crijeva: Kako znam da imam SIC?	64
1.4.1.1. Psihosocijalna procjena: otkrivanje psihosocijalnih rizičnih čimbenika	71
1.4.2. Klinička prezentacija sindroma iritabilnoga crijeva: kako se moja bolest manifestira?	73
1.4.3. Liječenje sindroma iritabilnoga crijeva: što mogu učiniti da ublažim i kontroliram simptome?	79
1.4.3.1. Nefarmakološko liječenje – prehrambeni aspekt i životni stil	80
1.4.3.2. Farmakoterapija SIC-a	87
1.4.3.3. Psihološka intervencija	92
1.4.3.4. Budućnost liječenja SIC-a	94
1.4.4. Uloga gena i okoline u razvoju sindroma iritabilnoga crijeva: je li SIC nasljedan?	96
1.4.5. Moja su crijeva iritabilna: uloga motiliteta, visceralne osjetljivosti, imunosnoga odgovora i promijenjene mikrobiote u SIC-u	102
1.4.5.1. Crijeva kao imunosni organ	107
1.4.6. Psihosocijalni čimbenici iz perspektive kognitivno-bihevioralnoga modela sindroma iritabilnoga crijeva	112

1.4.6.1. Crte ličnosti i odgovor na stres osoba sa sindromom iritabilnoga crijeva	117
1.4.6.2. Uloga pažnje i spoznajnih procesa u sindromu iritabilnoga crijeva	123
1.4.6.3. Afektivni ishodi sindroma iritabilnoga crijeva	128
1.4.6.4. Ponašanje osoba sa sindromom iritabilnoga crijeva	136
1.4.7. Začarani krug – putovi recipročne povezanosti psihosocijalnih procesa i poremećene crijevnih funkcija	140
1.4.8. Kako vidim svoju bolest – percepcija i razumijevanje bolesti u kontekstu zdravstvenih ishoda i kvalitete života	145
II. DIO: ULOGA INTEROCEPCIJE U RAZUMIJEVANJU SINDROMA IRITABILNOGA CRIJEVA: MODEL PREDIKTIVNOGA KODIRANJA	155
2. Uloga interoceptije u razumijevanju sindroma iritabilnoga crijeva: model prediktivnoga kodiranja	156
2.1. Biopsihosocijalni čimbenici povezani sa SIC-om	157
2.2. Prediktivno kodiranje	159
2.3. Prediktivno kodiranje interoceptije: implikacije za os mozak – crijeva	161
2.4. Simulacija zdravoga i patološkog odnosa između mozga i crijeva	164
2.5. Mehanizmi u podlozi psiholoških tretmana SIC-a	167
III. DIO: PROMJENA SPOZNAJA: INTEGRACIJA TEORIJE, EMPIRIJE I PRAKSE U LIJEČENJU I UPRAVLJANJU SINDROMOM IRITABILNOGA CRIJEVA	171
3.1. Odnos između liječnika i bolesnika: važnost dobre komunikacije	172
3.2. Psihološke intervencije i psihoterapijski pristupi liječenju sindroma iritabilnoga crijeva	180
3.3. Grupe za podršku i samonadgledanje bolesti: u bolesti nismo sami – preuzimanje kontrole nad vlastitim simptomima	214
3.4. Smjernice za dijagnostiku i liječenje sindroma iritabilnoga crijeva: kako dalje?	231
RJEČNIK POJMOVA KORIŠTENIH U MONOGRAFIJI	245
LITERATURA	259

PREDGOVOR

Poštovani čitatelji,

ova je znanstvena monografija rezultat dugogodišnjega bavljenja područjem funkcijskih crijevnih poremećaja, primarno sindromom iritabilnoga crijeva. U monografiji su objedinjene spoznaje proizašle iz proučavanja svjetske literature i one proizašle iz rezultata istraživanja provedenih u okviru projekata koje su financijski podržali Ministarstvo znanosti i obrazovanja RH (znanstvenoistraživački projekt *Psihosomatski aspekti kroničnih funkcionalnih i upalnih bolesti crijeva*), Sveučilište u Rijeci (znanstvenoistraživački projekti *Biopsihosocijalni aspekti funkcionalnih crijevnih poremećaja* i *Kognitivno-afektivne i ponašajne odrednice sindroma iritabilnoga crijeva*) i Japansko društvo za promociju znanosti (kolaborativni projekt sa Sveučilištem u Nagoyi iz Japana *Računalna psihosomatska medicina temeljena na prediktivnom kodiranju: temeljno istraživanje sindroma iritabilnoga crijeva*). Riječ je o interdisciplinarnim istraživanjima koja su uključila znanstvenike – psihologe i liječnike – djelatnike odsjeka za psihologiju Filozofskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci i Sveučilišta Nagoya iz Japana, Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Zavoda za gastroenterologiju Klinike za internu medicinu Kliničkoga bolničkog centra Rijeka, Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju s Referentnim centrom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za funkcijske poremećaje gastrointestinalnog sustava bolnice Sveti Duh u Zagrebu.

Monografija se sastoji od tri dijela. Prvi, najopsežniji dio, pruža uvid u biopsihosocijalni pristup funkcijskim poremećajima probavnoga sustava, među kojima središnje mjesto zauzima sindrom iritabilnoga crijeva (SIC), čiji je razvoj i tijek određen odnosom između velikoga broja bioloških i psihosocijalnih čimbenika. Poznato je da genetički i okolinski čimbenici (npr. sklonost bolestima, rana životna iskustva, učenje, sociokulturna sredina) mogu utjecati na psihosocijalno i fiziološko funkcioniranje osobe te na razvoj SIC-a putem recipročnih odnosa unutar osi mozak – crijeva. U ovome su dijelu opisani postupci dijagnosticiranja SIC-a, epidemiološka i klinička slika toga poremećaja te dominantni pristupi njegovu liječenju. Detaljno su opisane ključne komponente biopsihosocijalnoga modela SIC-a: genetički i okolinski čimbenici, osnove fiziologije crijeva i cijeli spektar psihosocijalnih čimbenika – crte ličnosti oboljelih osoba i odgovor na stres, spoznajni i afektivni procesi povezani sa SIC-om te ponašanje osoba sa SIC-om – uključenih u specifičan kognitivno-bihevioralni model SIC-a. Pruženo je moguće objašnjenje začaranoga kruga održavanja simptoma SIC-a i čimbenika koji u njemu

sudjeluju te je raspravljeno o zdravstvenim ishodima povezanim s percepcijom bolesti i kvalitetom života.

Drugi dio uključuje novu teorijsku perspektivu koja omogućuje opis funkcijske recipročne interakcije između ključnih čimbenika unutar biopsihosocijalnoga pristupa SIC-u, temeljenu na modelu prediktivnoga kodiranja interoceptije, dominantnome modelu unutar područja suvremene neuroznanosti. Ta perspektiva pruža širok uvid u mehanizme odnosa između mozga i tijela, kao i razumijevanje mentalnih i tjelesnih bolesti koje nastaju kad se taj odnos poremeti. Pomoću simulacije, korištenjem računalnoga modela, uspoređuju se karakteristike interoceptije i regulacije crijevne funkcije kod zdravih osoba i osoba sa SIC-om.

Konačno, treći dio obuhvaća primijenjene teme poput odnosa između liječnika i bolesnika, psiholoških i psihoterapijskih pristupa liječenju SIC-a te grupa za podršku i samopomoć oboljelima od SIC-a, kao i prijedlog smjernica za dijagnostiku i liječenje toga složenoga crijevnog poremećaja. Ističući važnost preuzimanja perspektive oboljele osobe, monografiju zaključujemo osobnom pričom jedne pacijentice naslovljenom *Moj suživot sa sindromom iritabilnoga crijeva*.

Područje funkcijskih gastrointestinalnih poremećaja izuzetno je opsežno, a namjena monografije nije bila obraditi sve moguće teme, već na što pristupačniji način prikazati one koje su nam se činile ključnima za razumijevanje sindroma iritabilnoga crijeva, najčešćega i najsloženijega funkcijskoga crijevnog poremećaja.

Zahvaljujem svim suradnicima – suautorima pojedinih poglavlja koji su svojim predanim, stručnim i kreativnim radom pridonijeli kvaliteti ove monografije. Također zahvaljujem studenticama psihologije koje su marljivo i savjesno sudjelovale u provođenju istraživanja u okviru navedenih projekata.

Posebno zahvaljujem sudionicima naših istraživanja koji su s nama podijelili svoje osobne priče i iskustvo života sa sindromom iritabilnoga crijeva, odvojili svoje dragocjeno vrijeme u svrhu otkrivanja novih znanstvenih spoznaja te tako pridonijeli boljemu razumijevanju toga crijevnog poremećaja.

Mladenka Tkalić

I. DIO

BIOPSIHOSOCIJALNA PERSPEKTIVA FUNKCIJSKIH POREMEĆAJA PROBAVNOGA SUSTAVA S POSEBNIM OSVRTOM NA SINDROM IRITABILNOGA CRIJEVA

*Gledaj u nutrinu; ne dopusti da ti promakne
osobita značajka ili vrijednost ijedne stvari.*

Marko Aurelije

Monografiju započinjemo raspravom o promjeni paradigme u pogledu na zdravlje i bolest, suprotstavljajući biomedicinsku i biopsihosocijalnu perspektivu. Ključna je pretpostavka biopsihosocijalnoga pristupa (BPS) da su *biološki, psihološki i socijalni* čimbenici uključeni u razvoj i tijek različitih bolesti. Taj je model stoga pružio konceptualni okvir za definiranje, razumijevanje i liječenje funkcijskih poremećaja probavnoga sustava. Opisat ćemo ključne komponente biopsihosocijalnoga modela funkcijskih gastrointestinalnih poremećaja s posebnim osvrtom na neurofiziološku osnovu, odnosno na dvosmjernu komunikacijsku vezu između mozga, crijeva i crijevne mikrobiote.

Prikazat ćemo glavne skupine funkcijskih gastrointestinalnih poremećaja prema IV. Rimskim kriterijima te posebno opisati temeljne karakteristike najčešćih funkcijskih poremećaja, poput funkcijske dispepsije, funkcijske konstipacije, funkcijskih poremećaja anorektuma i sindroma iritabilnoga crijeva, koji je u fokusu ove monografije.

1. Biopsihosocijalna perspektiva: promjena paradigme u poimanju zdravlja i bolesti

Mladenka Tkalčić

Nije mogao zaboraviti ni učinak koji je Jacquesov nestanak imao na zdravlje gospodina Thibaulta: kako su žalost i grižnja savjesti djelovale na onu živčanu potištenost, koja je tako potpomogla početku njegovih tegoba i bez koje se sadašnja bolest možda ne bi tako brzo razvijala.

Roger Martin Du Gard

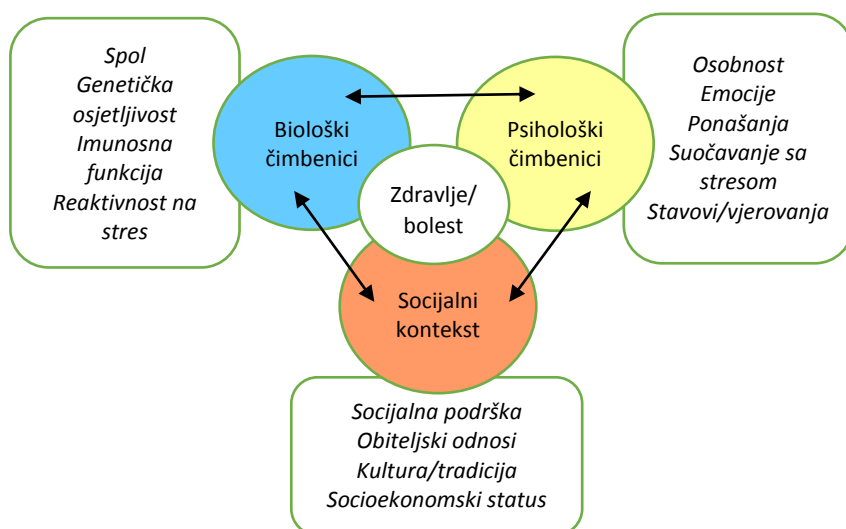
Korijeni ideje o sudjelovanju psihosocijalnih čimbenika, poput u gornjemu citatu opisanih emocionalnih iskustava *žalosti* i *grižnje savjesti*, zatim osobina ličnosti, načina suočavanja sa stresom i socijalne podrške u razvoju i tijeku bolesti sežu do antičkoga doba. Još je Hipokrat, otac medicine, naglašavao povezanost psihičkih i tjelesnih pojava, smatrajući da je važnije znati tko je bolestan nego koju bolest ima (Grmek, 1971; Havelka i sur., 2009; Shorter, 2005; Tkalčić, 1998). Premda je postojanje povezanosti između uma i tijela dokumentirano u kliničkim promatranjima i anegdotskim prikazima tijekom dvaju tisućljeća (Solomon i Ho, 2000), ta je spoznaja zanemarena tijekom razvoja medicinskih znanosti krajem 19. i početkom 20. stoljeća. Napredak u biologiji, anatomiji i fiziologiji izrastao je u pristup poznat pod nazivom *biomedicinski model* koji ključnu ulogu pripisuje organskim aspektima bolesti te se više usmjerava na samu bolest nego na bolesnika (Hatala, 2012; Havelka i sur., 2009; Hyland, 2011). Od sredine 20. stoljeća tehnike suvremene medicine postajale su sofisticiranije i uspješnije, međutim, uspjeh u liječenju nije bio jednak za sve bolesti (Hyland, 2011). Taj je model izuzetno uspješan u tretiranju zaraznih bolesti za koje postoji jasan uzrok prema načelu „jedan mikroorganizam = jedna bolest” (na primjer, uzročnik je zarazne bolesti šarlaha streptokok). Tako je otkriće antibiotika značilo revoluciju u kontroli bakterijskih infekcija. Međutim, kad je riječ o kroničnim zaraznim (npr. HIV) i nezaraznim bolestima (npr. upalne bolesti crijeva, funkcijski poremećaji probavnoga sustava, bolesti srca i krvnih žila) za koje se pretpostavlja da na njihov razvoj i tijek utječe velik broj čimbenika, taj model postaje nedostatan (Drossman i Keefer, 2016; Havelka i sur., 2009).

Kasnih 70-ih godina 20. stoljeća internist i psihijatar George Engel započeo je raspravu o ograničenjima biomedicinskoga pristupa koji se primarno temelji na spoznajama molekularne biologije i ne ostavlja mjesta za socijalne, psihološke i ponašajne dimenzije bolesti. U sad već klasičnome

radu *The need for a new medical model: A challenge for biomedicine* (u prijevodu: *Potreba za novim medicinskim modelom: Izazov za biomedicinu*) objavljenome u časopisu *Science* 1977. godine Engel je predstavio novi model u medicini, *biopsihosocijalni* model (BPS model), kao suprotnost dotadašnjemu redukcionističkomu biomedicinskomu modelu.

Novi se model temelji na pretpostavci da su *biološki*, *psihološki* i *socijalni* čimbenici uključeni u različite stadije razvoja i tijeka bolesti te u očuvanje zdravlja. Model je shematski prikazan na *Slici 1*.

Slika 1. Shematski prikaz *biopsihosocijalnoga* modela: interakcija bioloških i psihosocijalnih čimbenika u kontekstu zdravstvenih ishoda



Opis *Slike 1*. Biopsihosocijalni model, kako ga je Engel originalno predstavio, uključuje biološke, psihološke i socijalne aspekte koji u međusobnoj interakciji doprinose razvoju i održavanju bolesti ili očuvanju zdravlja. Biološki se aspekt odnosi na genetičke sklonosti određenim bolestima, opću otpornost organizma, fiziološki odgovor na stres i sl. Psihološki se aspekt odnosi na emocionalno funkcioniranje, osobine ličnosti, specifično ponašanje i sl. Socijalni se aspekt odnosi na interpersonalne odnose unutar obitelji i društva, socioekonomski status, kulturne vrijednosti i sl.

Navedeni su čimbenici u međuzavisnome odnosu, tako da promjene na jednoj razini mogu dovesti do promjena u drugim razinama, i obrnuto (označeno strelicama). Na primjer, promjene na staničnoj razini (npr. infekcija HIV-om) mogu utjecati na funkciju tkiva i organa, ali i na osobu, obitelj i društvo u cjelini. Slično tomu, promjene na interpersonalnoj razini, poput velikoga stresnoga životnog događaja (npr. smrt bliske osobe), mogu

utjecati na psihološki status, staničnu imunost i u konačnici na povećanje osjetljivosti za razvoj bolesti (Drossman i Keefer, 2016). Poznato je da ponašanja utječu na održavanje zdravlja ili razvoj bolesti na najmanje tri načina: 1. mogu potaknuti izravne biološke promjene uslijed emocionalnih odgovora ili specifičnih obrazaca ponašanja; 2. mogu predstavljati rizik za razvoj bolesti, npr. pušenje, zlorababa alkohola i sl., ili nas štiti od bolesti, npr. pravilna prehrana i redovita tjelovježba; 3. pod utjecajem su kulture koja određuje stavove prema bolesti, interpretaciju simptoma i davanje značenja neugodnim tjelesnim signalima te odluku za traženje pomoći (Hatala, 2012). Zato pri postavljanju dijagnoze i liječenju bolesti, uz medicinske postupke, treba uvesti metode koje obuhvaćaju psihološke i socijalne aspekte bolesti. Relativna uključenost pojedinih komponenti BPS modela ovisit će o samoj bolesti, kao i o njezinu stadiju (početak i tijek bolesti, odgovor na liječenje, prilagodba na bolest, kvaliteta života i ozdravljenje). Na primjer, usporedbom upalnih i funkcijskih crijevnih bolesti uočit ćemo da je ključna značajka prvih prisutnost kronične upale crijeva (biološki su čimbenici ključni za početak bolesti), dok druge nemaju vidljive strukturne promjene, već se simptomi najčešće pripisuju promijenjenoj percepciji probavne funkcije (psihosocijalni su čimbenici ključni za početak bolesti). Međutim, kako bolest napreduje, obje skupine oboljelih pokazuju povišene razine anksioznosti i depresivnosti te sniženu kvalitetu života (psihosocijalni čimbenici postaju ključni i važni za proces prilagodbe na bolest i mogućnosti oporavka).

Engel (1977; 2003) nije negirao stečevine biomedicinskih istraživanja koje su dovele do izuzetnoga napretka u medicini u smislu otkrivanja i liječenja bolesti, ali kritički se usmjerio na isključivo tretiranje bolesnika kao objekta, što znači da se zanemaruje mogućnost da je subjektivno bolesnikovo iskustvo također valjani predmet kliničkoga i znanstvenog istraživanja. Zato je stavio osobu, a ne bolest u središte BPS modela – njezino genetičko nasljeđe, njezin doživljaj i percepciju vlastite bolesti, kao i utjecaj bolesti na ukupnu kvalitetu života. Naglašavao je da su granice između zdravlja i bolesti, između osjećaja dobrobiti i patnje daleko od jasnih jer su prožete kulturnim, društvenim i psihološkim momentima. Tradicionalni biomedicinski pogled na biološke pokazatelje kao krajnje ili konačne kriterije za određenje bolesti vodi do prisutnoga paradoksa da se osobe koje imaju simptome i osjećaju se loše, ali imaju negativne laboratorijske nalaze, uvjerava da nisu „bolesne“.

Književnica Elizabeth Strout zorno opisuje taj paradoks u priči *Zločinka* iz knjige *Olive Kitteridge*.

„Doktor će vas sad primiti“, rekla je sestra. Rebecca ju je slijedila niz hodnik u sobu za preglede. Zavrnila je rukav da joj izmjere tlak. „Kako je vaš želudac?“ pitala je sestra i pogledala na skalu.

„Dobro“, rekla je Rebecca. „Pa, ne baš dobro. Maalox (antacid i lijek za dispepsiju, op. a.) zaista ne pomaže.“

Sestra je oslobodila čičak-traku s Rebeccine ruke. „Recite to doktoru“, rekla je. No liječnika je Rebecca iritirala, odmah je to vidjela. Prekrižio je ruke preko bijele kute i stisnuo usne zureći u nju bez treptanja.

„I još uvijek me boli“, rekla je Rebecca. „I.“

„I što?“

Planirala mu je ispričati da joj se ruke tresu, da osjeća da nešto jako nije u redu.

„I pitala sam se zašto još uvijek boli.“ Pogledala je u stopala.

„Rebecca, napravili smo vam i gornju i donju endoskopiju, krvne pretrage. I sad morate prihvatiti da ste zdravi. Imate osjetljiv želudac. Mnogo ljudi to ima.“

Smisao i značenje bolesti za osobu postaje posebno važno upravo u uvjetima nesigurnosti i rasprave o tome je li riječ o bolesti ili nije, u uvjetima u kojima daljnja ispitivanja ili laboratorijski testovi neće pojasniti samo stanje, što se događa u cijelome spektru tzv. funkcijskih bolesti u kojima se ne nazire jasna organska, patofiziološka podloga. Budući da se, primjerice, funkcijski poremećaji probavnoga sustava (poglavlja 1.2. i 1.3.), poput sindroma iritabilnoga crijeva ili funkcijske dispepsije prikazane u gornjemu primjeru, ne uklapaju u biomedicinski konstrukt, često se na njih ne gleda kao na bolest (Burstall i sur., 2006; Drossman i Keefer, 2016). Naime, u zapadnoj je medicini dominantna pretpostavka da su „organske“ ili strukturno utemeljene bolesti stvarne i autentične, dok su funkcijske, neorganske bolesti manje stvarne. Takva pogrešna interpretacija često dovodi do frustracije kod dijela liječnika kad pokušavaju razumjeti, dijagnosticirati i učinkovito liječiti stanja koja objektivni testovi ne mogu utvrditi te posljedično dovodi do međusobnoga nerazumijevanja i pogoršanja odnosa između liječnika i bolesnika (Drossman i Rudy, 2021). Na primjer, mnoge su osobe koje boluju od funkcijskih probavnih poremećaja nezadovoljne načinom tretiranja svojih bolesti i imaju osjećaj da ih se ne razumije ili da se na njih gleda kao na hipohondre (umišljene bolesnike). Još je uvijek među zdravstvenim djelatnicima i u društvu općenito rašireno mišljenje da su ti poremećaji beznačajni jer nisu životno ugrožavajući. Međutim, znatno snižena kvaliteta života tih bolesnika, koja može voditi društvenoj izolaciji, napuštanju posla ili prekidanju intimnih veza, nikako se ne smije podcijeniti (El-Salhy i sur., 2015). Na *Slici 2.* prikazano je na koje sve aspekte svakodnevnoga funkcioniranja osobe može utjecati sindrom iritabilnoga crijeva (SIC), jedan od najčešćih kroničnih funkcijskih poremećaja probavnoga sustava.

Slika 2. Utjecaj SIC-a na svakodnevno funkcioniranje oboljele osobe

Posljednjih je desetljeća prikupljen velik broj nalaza o ulozi psiholoških i socijalnih te bioloških čimbenika u zdravlju i bolesti, tako da BPS model zaslužuje posebnu pažnju. Novija istraživanja naglašavaju dvije činjenice: prvo, za popriličan broj bolesti i poremećaja uzroci i rizici prisutni su već vrlo rano u životu; i drugo, velik broj uzroka i rizika gotovo je uvijek kombinacija bioloških, socijalnih i psiholoških faktora (Bolton i Gillet, 2019; Hatala, 2012). Na primjer, epidemiološka su istraživanja pokazala da se rizici za većinu bolesti pojavljuju rano u razvoju osobe, velik broj njih u djetinjstvu, a uključuju socijalne faktore poput siromaštva i druge oblike socijalne isključenosti, neke specifične obiteljske faktore, kao što su zanemarivanje i zlostavljanje, te faktore životnoga stila, kao što su tjelovježba i prehrana. Ta su istraživanja također pokazala da mnoga tjelesna i mentalna stanja u svojoj podlozi imaju genetički rizik koji stupa u interakciju s maloprije opisanim negenetičkim faktorima. Nadalje, istraživanja pokazuju da kronični stres, anksioznost, depresija i savjesnost kao osobina ličnosti također mogu utjecati na osjetljivost za razvoj bolesti ili očuvanje zdravlja (Hatala, 2012). Upravo je stanje kroničnoga stresa pretpostavljeni ključni mehanizam koji povezuje psihosocijalne čimbenike s nepovoljnim tjelesnim i mentalnim zdravstvenim ishodima (Bolton i Gillet, 2019).

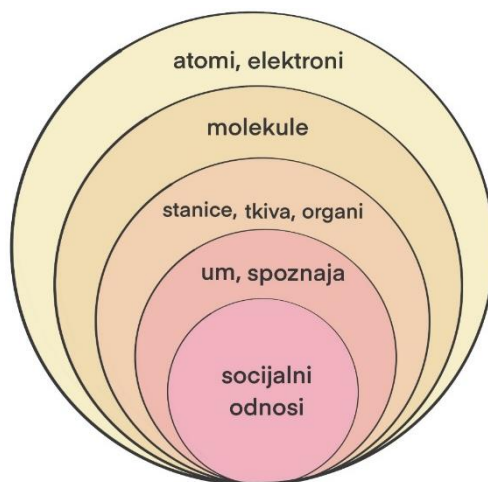
Možemo zaključiti da je Engelov biopsihosocijalni model potaknuo promjenu u pogledu na bolest i bolesnika, razumijevanje bolesnikova subjektivnog iskustva te socijalnoga i kulturnoga konteksta kao onoga što suštinski pridonosi točnoj dijagnozi, liječenju i poželjnim zdravstvenim ishodima (Borrell-Carrió i sur., 2004). Također je potaknuo generiranje novih

hipoteza ili pretpostavki koje se testiraju i ispituju u znanstvenim istraživanjima.

Model, dakako, nije bez zamjerki, a glavne se kritike odnose na njegovu nedovoljnu jasnoću i teorijsku koherentnost te izostanak znanstvene validacije (Bolton i Gillet, 2019). Dio se kritika odnosi na izostanak jasnoga okvira s ciljem razumijevanja *kako* biološki, psihološki i socijalni čimbenici pridonose svakomu pojedinom stadiju bolesti te održavanju i liječenju bolesti (Wright i sur., 2019). Međutim, znanstvenu podlogu i kliničku primjenjivost toga modela ne treba tražiti u općenitim postavkama, već u onima specifičnima za određenu bolest ili poremećaj. Drugim riječima, pravilno je govoriti o višestrukim BPS modelima koji se odnose na pojedina stanja, poput funkcijskih poremećaja probavnoga sustava, koje detaljno opisujemo u ovoj monografiji. Upravo je taj model pružio konceptualni okvir za definiranje, razumijevanje i liječenje tih poremećaja, među kojima se izdvaja *sindrom iritabilnoga crijeva* kao najčešći i najsloženiji funkcijski gastrointestinalni poremećaj (Drossman, 1999; Enck i sur., 2016; Hauser i sur., 2014; Pletikosić, 2015; Pletikosić Tončić i sur., 2018; Van Oudenhove i sur., 2016).

Taj je model jedinstven po tome što integrira biološku znanost s jedinstvenim značajkama pojedinca i određuje stupanj u kojemu biološki i psihosocijalni čimbenici stupaju u *međusobnu interakciju* s ciljem objašnjenja, percepcije i ishoda bolesti.

Važno je istaknuti da svaki pojedinu bolesnik ima individualiziranu konstelaciju bioloških i psiholoških odrednica svojega poremećaja (Hellhamer i Hellhamer, 2008). Čak ni najsloženije dijagnostičke tehnike nisu dovoljne za objašnjenje stupnja, varijabilnosti i prisutnosti nekih od probavnih simptoma s jedne strane te bolesnikova iskustva i s njime povezanoga ponašanja s druge strane. Biopsihosocijalni model pruža okvir za objašnjenje i razumijevanje tih složenih odnosa (Drossman i Rudy, 2021). Prema tome, nije dovoljno obuhvatiti svaku pojedinu hijerarhijski organiziranu razinu (*Slika 3.*), već i recipročne odnose između njih, što je u srži biopsihosocijalnoga modela. Na taj se način moguće usmjeriti na „istinsku složenost” u kojoj dijelovi cjeline ne samo da stupaju u interakciju, već se kroz te interakcije međusobno mijenjaju (Rocca i Anjum, 2020).

Slika 3. Hijerarhijski organizirane razine analize

Opis *Slike 3.* Krećući se od složenijih k jednostavnijim razinama, na vrhu se nalazi društvo koje se sastoji od pojedinaca sa svojim jedinstvenim spoznajnim sposobnostima i organizmima koji se sastoje od stanica i tkiva, koji se dalje sastoje od gena, molekula i atoma. Prilagođeno prema Rocca, E. i Anjum, L. (2020). Complexity, reductionism and the biomedical model. U: R. L. Anjum, S. Copeland i E. Rocca (Ur.), *Rethinking Causality, Complexity and Evidence for the Unique Patient*. (str. 75–94). Springer Open.

1.1. Biopsihosocijalna perspektiva: okvir za razumijevanje funkcijskih poremećaja probavnoga sustava

Mladenka Tkalić i Rosana Troskot Perić

Primjer M. M.

28-godišnjoj ženi dijagnosticiran je *sindrom iritabilnoga crijeva*. Prvi su se simptomi pojavili desetak godina prije postavljanja dijagnoze, a uključivali su grčeve i bolove u donjem dijelu trbuha, česte proljeve i stalni osjećaj nadutosti. Budući da su se simptomi s vremenom pogoršavali, potražila je liječničku pomoć. M. M. ima povijest traumatskih iskustava iz razdoblja djetinjstva, kao i povijest bolesti probavnoga sustava u nekih članova obitelji (otac, baka). Također je sklona crijevnim infekcijama (*gastroenteritis*) nakon kojih dolazi do pogoršanja prethodno opisanih simptoma. Pogoršanje simptoma povezano je i s intenzivnim stresnim razdobljima uzrokovanim odnosima s kolegama na radnome mjestu te s problemima u intimnoj vezi. Bolest bitno utječe na kvalitetu života jer M. M. često izbjegava društvene aktivnosti zbog straha od pojavljivanja simptoma u javnosti i osjećaja neugode i srama do kojih bi takve situacije mogle dovesti. M. M. ima osjećaj da je bolest preuzela kontrolu nad njezinim životom.

Sindrom iritabilnoga crijeva (SIC ili IBS, prema engl. *Irritable Bowel Syndrome*), opisan u gornjemu primjeru, pripada skupini funkcijskih poremećaja probavnoga sustava ili funkcijskih gastrointestinalnih poremećaja (FGIP), koje se još naziva i *poremećajima odnosa između mozga i crijeva*. Riječ je o velikoj heterogenoj skupini probavnih poremećaja koje karakteriziraju trajni, ponavljajući simptomi, poput boli u trbuhu i u gornjemu dijelu probavnoga sustava, poremećenoga pražnjenja crijeva, osjećaja mučnine i nadutosti i sl. (Drossman i Hasler, 2016; Drossman i Keefer, 2016). Njihovo je glavno obilježje izostanak jasnih strukturnih ili biokemijskih abnormalnosti koje bi se mogle otkriti sadašnjim rutinskim dijagnostičkim postupcima (Enck i sur., 2016). Stoga se dijagnoza temelji na iskazu oboljelih o prevladavajućim simptomima (Mukhtar i sur., 2019). Tijekom godina predlagani su različiti kriteriji kao pomoć pri dijagnostici FGIP-a, koji su detaljno opisani u poglavljima 1.2., 1.3. i 1.4. Trenutno su na snazi IV. Rimski kriteriji (Drossman, 2017). U skladu s tim kriterijima funkcijski se poremećaji probavnoga sustava odnose na bilo koju kombinaciju sljedećega (Drossman, 2017):

1. poremećaji motiliteta ili pokretljivosti crijeva (abnormalni pokreti unutar crijeva),
2. visceralna hipersenzitivnost ili preosjetljivost (abdominalna bol intenzivnija od uobičajene kao odgovor na podražaje; pojmovi *visceralni* i *abdomen* odnose se na trbušnu šupljinu s trbušnim organima),
3. promijenjena mukozna imunosna funkcija (promjene u crijevnoj sluznici ili mukozi i imunosnome odgovoru; crijevna sluznica predstavlja fizičku barijeru između unutarnjega i vanjskog svijeta te kad se ona poremeti, govorimo o „pretjerano propusnim crijevima”),
4. promijenjena crijevna mikrobiota (promjene u omjeru „dobrih” i „loših” bakterija u našim crijevima),
5. promijenjena obrada informacija u središnjemu živčanom sustavu (promjene u načinu na koji mozak obrađuje bolne signale i druge gastrointestinalne simptome).

Klasificiraju se prema dominantnim probavnim simptomima i uključenim probavnim organima (jednjak, želudac, tanko i debelo crijevo, žučni mjehur). Postoje 33 odrasla i 20 dječjih funkcijskih poremećaja probavnoga sustava, odnosno poremećaja odnosa između mozga i crijeva.

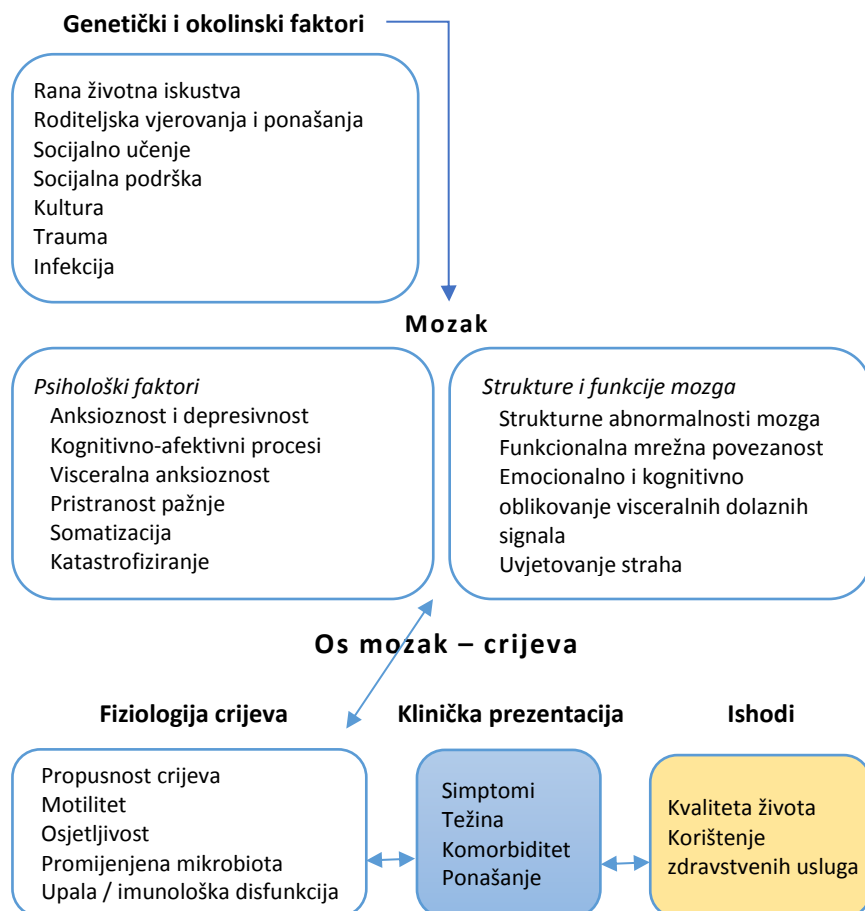
U *Tablici 1.* prikazane su glavne skupine FGIP-a prema IV. Rimskim kriterijima. Dijagnostika i ključna obilježja te neki od najčešćih funkcijskih poremećaja probavnoga sustava – *funkcijska dispepsija*, *funkcijska konstipacija*, *poremećaji anorektuma* i posebno *sindrom iritabilnoga crijeva* (označeni masnim slovima u *Tablici 1.*) – detaljno su opisani u poglavljima 1.3. i 1.4.

Tablica 1. Glavne skupine FGIP-a prema IV. Rimskim kriterijima

Šifra	Glavne skupine	Najčešći poremećaji u skupini i njihova definicija
A.	Ezofagealni poremećaji (poremećaji jednjaka)	Funkcijska disfagija (otežano gutanje) – osjećaj da kruta ili tekuća hrana zapinje, zastaje ili abnormalno prolazi kroz jednjak.
B.	Gastroduodenalni poremećaji (poremećaji želuca i početnoga dijela tankoga crijeva)	Funkcijska dispepsija (bol u gornjemu dijelu probavnoga sustava) – 1. neugodan osjećaj da je hrana ostala u želucu nakon obroka; 2. neugodan osjećaj „prepunjenosti“ želuca nedugo nakon što smo započeli s obrokom; 3. jaka bol u području iznad želuca; i 4. neugodan osjećaj žarenja u epigastriju (žličici).
C.	Crijevni poremećaji	Sindrom iritabilnoga crijeva (nervozna crijeva, spastični kolon, iritabilni kolon) – ponavljajuća bol u abdomenu povezana s pražnjenjem crijeva i promjenama u učestalosti i oblicima stolice (proljev, konstipacija, kombinacija). Funkcijska konstipacija (funkcijski zatvor) – otežano, rijetko i nepotpuno pražnjenje crijeva. Bol u trbuhu i nadutost mogu biti prisutni, ali ne dominiraju.
D.	Centralno posredovani poremećaji bolova u probavnome traktu	Centralno posredovani abdominalni bolni sindrom – stalna, gotovo stalna ili često ponavljajuća bol u trbuhu koja je teška i nije povezana s promjenama u crijevnoj funkciji. Bol nije lažna niti je povezana s drugim GI poremećajima.
E.	Poremećaji žučnjaka i Oddijeva sfinktera	Funkcijski poremećaj žučnoga mjehura – bol u žučnome mjehuru u izostanku žučnih kamenaca ili drugih strukturnih patoloških promjena.
F.	Anorektalni poremećaji (poremećaji krajnjega dijela debelog crijeva)	Fekalna inkontinencija (nemogućnost zadržavanja stolice). Funkcijska anorektalna bol (bol u predjelu anusa i stražnjega dijela crijeva) – bol koja se često opisuje kao nejasna, tupa bol u rektumu koja traje 30 minuta ili dulje.
G./H.	Funkcijski poremećaji probavnoga sustava u dječjoj dobi: novorođenčad / mala djeca (G) i djeca/adolescenti (H)	Funkcijska dijareja i konstipacija – česte neformirane stolice tijekom mjesec dana ili više, odnosno rijetko i bolno pražnjenje crijeva.

Treba imati na umu da neke FGIP-e, posebno one kod kojih je dominantni simptom bol (npr. sindrom iritabilnoga crijeva, funkcijska dispepsija, centralno posredovani abdominalni bolni sindrom), nije jednostavno lokalizirati jer su pod utjecajem sveobuhvatnih učinaka poremećene regulacije osi mozak – crijeva. Najsloženiji i najčešći poremećaj, kao što smo već naveli i u primjeru opisali, sindrom je iritabilnoga crijeva (SIC) koji rezultira iz gore opisane kombinacije čimbenika povezanih s motilitetom, visceralnom preosjetljivošću, poremećenom mukoznom i imunosnom funkcijom, promijenjenom mikrobiotom i poremećenom regulacijom osi mozak – crijeva (Drossman, 2017). Prethodno smo naveli da relativna uključenost pojedinih komponenti biopsihosocijalnoga modela ovisi kako o samoj bolesti, tako i o njezinu početku. Poznato je da se kod nekih osoba SIC razvije nakon preboljene crijevne infekcije (tzv. *postinfektivni SIC*) u čijoj je podlozi poremećena mukozna imunosna funkcija zajedno s promijenjenom mikrobiotom. Kod drugih osoba s istom dijagnozom veći doprinos imaju kronični simptomi povezani sa psihološkim smetnjama, u čijoj se podlozi nalazi promijenjena živčana regulacija probavnih funkcija (poremećena os mozak – crijeva). Navedeno govori o heterogenosti toga poremećaja i važnosti individualiziranoga pristupa osobama sa SIC-om. Klasifikacijski je sustav važna komponenta kategorizacije tih poremećaja, ali učinkovito liječenje zahtijeva *biopsihosocijalni* pristup.

Danas je općenito prihvaćeno da funkcijski poremećaji probavnoga sustava rezultiraju iz složenih recipročnih interakcija između bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika (Drossman i Keefer, 2016; Drossman i Hasler, 2016; Van Oudenhove i sur., 2016). Na *Slici 4.* shematski je prikazan BPS okvir za razumijevanje međuodnosa psihosocijalnih i bioloških čimbenika u kontekstu razvoja funkcijskih GI poremećaja. Genetički i okolinski čimbenici (npr. sklonost bolestima, rana životna iskustva, učenje, kulturna sredina) mogu utjecati na kasnije psihosocijalno i fiziološko funkcioniranje osobe, kao i na razvoj bolesti, putem recipročnih odnosa unutar osi mozak – crijeva (*središnji živčani sustav – enterički živčani sustav*). Drugim riječima, os mozak – crijeva omogućava recipročan odnos između organskih sustava. Tako emocionalna stanja utječu na pokretljivost crijeva i na imunosnu crijevnu funkciju. Obrnuto, bol i poremećaji motiliteta vode do emocionalnoga stresa, anksioznosti i depresije. Kombinacija tih učinaka utječe na percepciju bolesti i simptoma, kao i na ponašanja oboljele osobe (Drossman i Rudy, 2021).

Slika 4. Biopsihosocijalni model funkcijskih poremećaja probavnoga sustava

Opis *Slike 4.* Pretpostavljeni odnos između ranoga životnog iskustva, fizioloških i psihosocijalnih modificirajućih čimbenika te kliničkoga ishoda na primjeru SIC-a. Genetički i okolinski čimbenici (npr. sklonost bolestima i rana životna iskustva) utječu na kasnije psihosocijalne aspekte, fiziološko funkcioniranje, njihovu interakciju putem osi mozak – crijeva i na osjetljivost za razvoj poremećaja (SIC-a). Kombinirani i integrirani učinci promijenjene fiziologije i psihosocijalni status osobe utjecat će na doživljaj simptoma, ponašanje i ishode (uzimanje lijekova, posjeti liječniku, svakodnevno funkcioniranje, kvaliteta života). Tako npr. osoba sa SIC-om bez izraženih psihosocijalnih teškoća i dobrim strategijama suočavanja sa stresom te dobrom socijalnom podrškom vjerojatno neće tražiti medicinsku skrb. Druga osoba s prisutnim psihosocijalnim poteškoćama, visokom razinom životnoga stresa ili slabom socijalnom podrškom imat će lošiji klinički ishod. Nadalje, klinički će ishod povratno utjecati na težinu poremećaja. Prilagođeno prema Drossman, D. A. (2017). Functional gastrointestinal disorders and the Rome IV process. U: D. A. Drossman, L. Chang, W. D. Chey, J. Kellow, J. Tack i W. E. Whitehead (Ur.), *Functional gastrointestinal disorders. Disorders of gut-brain interaction* (str. 1–32, Volume I). The Rome Foundation. Objavljeno uz dozvolu autora („Copyright 2016 Rome Foundation, Inc. All Rights Reserved.”).

Koristeći *Sliku 4.* kao polazište, dat ćemo kratki uvod u pojedine komponente BPS modela koje su detaljno opisane u poglavlju 1.4.

1. Genetički i okolinski/socijalni čimbenici – genetičke sklonosti prema određenim bolestima (predispozicije) i njihova interakcija s različitim čimbenicima iz okoline, poput roditeljskih vjerovanja i ponašanja, ranih životnih iskustava (uključujući spolno, emocionalno i fizičko zlostavljanje), velikih stresnih životnih događaja (prekid intimne veze, smrt bliske osobe), kvalitete socijalne podrške te kulturnoga miljea u širem smislu mogu dovesti do razvoja i održavanja funkcijskih poremećaja probavnoga sustava (Drossman i Keefer, 2016b; Tkalcic i Hauser, 2009; Van Oudenhove i sur., 2016).
2. Psihološki čimbenici – psihološki stres, prateća anksioznost i depresivnost, somatizacija, pristranost pažnje i pretjerano obraćanje pažnje na simptome, specifične misli i ponašanja poput katastrofiziranja čimbenici su koji pridonose razvoju i održavanju funkcijskih poremećaja probavnoga sustava, ali mogu se pojaviti i kao posljedice tih poremećaja (Drossman i Hasler, 2016; Enck i sur., 2016; Van Oudenhove i sur., 2016). Naime, iako psihosocijalni čimbenici nisu ključni za postavljanje dijagnoze FGIP-a, oni utječu na fiziološko funkcioniranje probavnoga sustava putem osi mozak – crijeva, oblikuju bolesnike doživljaje i ponašanja te određuju izbor metoda liječenja i kliničke ishode (Drossman, 2017).
3. Fiziologija crijeva – kod funkcijskih crijevnih poremećaja izdvaja se niz aspekata promijenjenoga funkcioniranja probavnoga sustava, poput abnormalnoga motiliteta (povraćanje, proljev, zatvor, poteškoće u zadržavanju stolice i dr.), visceralne preosjetljivosti (niži prag osjetljivosti na bol), poremećene regulacije crijevnoga imunosnog sustava, postojanja upalnih procesa, promijenjenoga sastava crijevne mikrobiote te doprinosa specifične vrste hrane i režima hranjenja u ublažavanju simptoma FGIP-a (Drossman, 2017; van der Veek i sur., 2010).
4. Neurofiziološka osnova BPS modela – izdvaja se posebna uloga dvosmjernih komunikacijskih veza između probavnoga i živčanog sustava (os mozak – crijeva) pomoću kojih se stalno razmjenjuju informacije o ravnoteži u organizmu, odnosno o fiziološkome stanju organizma. Možemo reći da je os mozak – crijeva neuroanatomski i neurofiziološki supstrat putem kojega psihosocijalni čimbenici utječu na funkcioniranje probavnoga sustava, i obrnuto (Drossman, 2017).
5. Klinička prezentacija – primarno se odnosi na doživljaj težine simptoma i s njima povezane kognicije i ponašanje bolesnika (npr. strah od stalno prisutnih simptoma, zabrinutost povezana s izgledom tijela,

stigmatiziranost, osjećaj bespomoćnosti, stupanj funkcionalnoga oštećenja koje se odražava na svakodnevne aktivnosti). Mnoge se osobe s FGIP-om mogu prilagoditi svojoj bolesti uz primjerenu podršku obitelji, prijatelja i zdravstvenoga osoblja. Drugi bolesnici, moguće oblikovani genetičkim dispozicijama i ranim životnim iskustvom, reagiraju osjećajem bespomoćnosti, nesposobni kontrolirati svoje simptome i učinke bolesti na svoje živote. Njima treba osigurati primjerenu psihološku i socijalnu pomoć i podršku (Drossman, 2017).

6. Ishodi – uzimanje lijekova i korištenje zdravstvenih usluga te kvaliteta života važni su pokazatelji ishoda liječenja. Istraživanja pokazuju da je kod osoba s FGIP-om kvaliteta života bitno narušena te je jedan od ciljeva liječenja, uz smanjenje i ublažavanje simptoma bolesti, povećanje kvalitete života. Upravo je BPS model naglasio važnost psihosocijalnih čimbenika u određenju kvalitete života osoba s FGIP-om.

Ako se vratimo na priču o M. M., možemo izdvojiti ključne aspekte BPS modela: rano životno iskustvo i genetičke sklonosti (traumatska iskustva, povijest bolesti u obitelji), psihosocijalne čimbenike (psihološki stres, zabrinutost, katastrofiziranje) i fiziološke čimbenike (proljevi, česte crijevne infekcije). Prema tome, kombinirani i integrirani učinci promijenjene fiziologije i psihosocijalni status osobe utjecali su na izražavanje i doživljaj simptoma i specifično ponašanje. Na primjer, poznato je da psihološki stres i emocionalni odgovori na stres utječu na probavnu funkciju općenito, ali u znatno većemu stupnju kod osoba sa SIC-om, stoga je važno kod te osobe identificirati one psihološke stresore (npr. odnosi sa suradnicima na radnome mjestu, odnosi s partnerom) koji su povezani s pogoršanjem simptoma. Na taj se način može planirati učinkovito liječenje u smislu uključivanja psihoterapijskih metoda s ciljem ublažavanja simptoma i povećanja kvalitete života. Na tome primjeru jasno uočavamo da bi razumijevanje razvoja i tijeka bolesti isključivo iz biomedicinske perspektive bilo nedovoljno jer bi se zanemarili oni čimbenici, prije svega psihološki, koji bitno pridonose održavanju simptoma i smanjenoj kvaliteti života osobe.

Razumijevanje i učinkovito liječenje osoba s FGIP-om, odnosno s *poremećajima odnosa između mozga i crijeva* zahtijeva liječnike koji prepoznaju da je riječ o poremećajima koji su rezultat međusobnoga djelovanja višestrukih faktora. Liječnik treba potvrditi i prihvatiti realnost bolesnikovih pritužbi, postaviti dijagnozu na temelju Rimskih kriterija, biti empatičan i graditi odnos usmjeren na bolesnika, vodeći računa ne samo o njegovim simptomima, već i o psihosocijalnim faktorima koji ih prate (Drossman i Rudy, 2021). Što više liječnika i oboljelih osoba prihvati činjenicu

da crijevni problemi često odražavaju psihološka stanja bolesnika, ishodi će liječenja biti uspješniji i cjelokupna kvaliteta života poboljšana.

Prethodno smo naveli da se u podlozi povezanosti između bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika i promijenjene funkcije probavnoga sustava nalazi os mozak – crijeva. Riječ je o konceptualnome okviru koji nam pomaže u razumijevanju *etiologije* (uzroka bolesti), *patogeneze* (mekanizama nastanka bolesnih procesa) i *kliničke ekspresije* (načina izražavanja bolesti – simptoma i znakova) funkcijskih poremećaja probavnoga sustava.

Na koji su, dakle, način mozak i crijeva povezani?

1.1.1. Os mozak – crijeva u podlozi funkcijskih crijevnih poremećaja: komunikacija između mozga i crijeva, i *vice versa*

Mladenka Tkalić i Daniela Malnar

Crijeva ne samo da imaju nepojmljivo mnogo živaca, nego – u usporedbi s ostatkom tijela – i nepojmljivu raznolikost tih živaca. Postoji još samo jedan organ koji raspolaže tolikom raznolikošću – to je mozak.

Giulia Enders

Kao što smo prethodno naveli, os mozak – crijeva predstavlja neuroanatomske i neurofiziološke supstrate putem kojega psihosocijalni čimbenici utječu na funkcioniranje probavnoga sustava, i obrnuto (Drossman, 2017). Uvidi u odnos između mozga i crijeva otkrili su složen komunikacijski sustav koji je zadužen za održavanje ravnoteže u probavnome sustavu (*gastrointestinalne homeostaze*), ali ima i višestruke učinke na emocije, motivaciju i spoznajne ili kognitivne funkcije (Carabotti i sur., 2015). Riječ je o složenoj integriranoj mreži neurona koja prenosi informacije između središnjega živčanog sustava (SŽS) i enteričkoga živčanog sustava (EŽS). Potonji (EŽS) odnosi se na skup neurona u probavnome traktu koji sačinjavaju „crijevni mozak” ili, slikovito rečeno, „drugi mozak”, na temelju njegove veličine, složenosti i sličnosti s mozgom (Gershon, 2005; Mayer, 2011; Rao i Gershon, 2018). Smatra se da EŽS sadrži više neurona od kralježnične moždine (Purves i sur., 2001). SŽS i EŽS pripadaju, zajedno s endokrinim i imunskim sustavom, složenim regulacijskim sustavima čiji je cilj održavanje ravnoteže unutar organizma (Cryan i O’Mahony, 2011). Tek se odnedavno počelo razumijevati da crijeva, crijevna mikrobiota (ukupna populacija mikroba u našim crijevima) i signalne molekule koje oni proizvode sačinjavaju jednu od glavnih komponenti tih regulacijskih sustava (Mayer,

2016). Poremećena regulacija tih dvaju sustava, SŽS-a i EŽS-a, može stoga objasniti promijenjeni motilitet, abdominalnu bol i druge probavne simptome povezane s FGIP-om. Drugim riječima, os mozak – crijeva neuroanatomske je i neurofiziološke supstrate za kliničku primjenu biopsihosocijalnog modela (Drossman i Keefer, 2016).

VINJETA 1. Osnovne informacije o živčanome sustavu

Živčani se sustav sastoji od mozga, kralježnične moždine i perifernih živaca. Mozak i kralježnična moždina sačinjavaju središnji živčani sustav (SŽS), dok se periferni živčani sustav sastoji od spleta živaca i ganglija. Unutar perifernoga sustava razlikujemo somatski – pomoću kojega su mozak i kralježnična moždina spojeni s osjetnim organima i mišićima – i autonomni ili vegetativni živčani sustav koji regulira mnogobrojne fiziološke procese u tijelu, a sastoji se od simpatičkoga i parasimpatičkog dijela. Simpatikus priprema organizam na akciju, dok parasimpatikus obnavlja energetske resurse i opušta organizam. Enterički živčani sustav (EŽS) smatra se trećim dijelom autonomnoga sustava. Iako EŽS može funkcionirati samostalno, u stalnoj je interakciji sa SŽS-om putem autonomnoga i somatskog dijela perifernoga živčanog sustava. Primjerice, parasimpatički dio AŽS-a stimulira sekreciju i motilitet probavnoga sustava, a to se posebno odnosi na vagusni živac koji sadrži 75 % parasimpatičkih vlakana koja dopijevaju do mnogih dijelova tijela, uključujući probavni sustav. Ne čudi stoga što vagus ima važnu ulogu u interoceptivnoj svjesnosti (percepcija tjelesnih senzacija povezanih s funkcioniranjem unutarnjih organa).

Mozak se sastoji od moždanoga debla, maloga i velikog mozga. Moždano je deblo vrlo stari dio mozga i njegove se funkcije odnose na kontrolu životno važnih funkcija (poput regulacije disanja i krvnoga tlaka). Mali mozak koordinira pokrete, ali sudjeluje i u afektivnim i kognitivnim funkcijama. Veliki se mozak dijeli na međumozak i krajnji mozak. Međumozak se sastoji od talamusa i hipotalamusa – kroz talamus prolaze signali gotovo svih osjetnih putova prema kori mozga, koja potom šalje signale natrag u talamus, dok hipotalamus nadzire niz različitih funkcija poput uzimanja hrane i tekućine, metabolizma, otpuštanja hormona iz hipofize i slično, tako što upravlja autonomnim i endokrinim sustavom (sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem: hipofiza, štitna žlijezda, gušterača, nadbubrežne žlijezde, da imenujemo samo neke od njih) s ciljem održavanja ravnoteže u organizmu. Krajnji mozak sadrži moždane polutke ili hemisfere čiju površinu pokriva moždana kora, a u unutrašnjosti se nalaze bazalni gangliji koji imaju važnu ulogu u započinjanju i nadziranju pokreta te strukture koje pripadaju limbičkomu sustavu, a koje su posebno važne za emocije, motivaciju, učenje i pamćenje. Ključne su limbičke strukture amigdala i hipokampus. Amigdala prati trenutno unutarnje stanje organizma i vanjske promjene te uspostavlja veze između podražaja i njihove emocionalne vrijednosti, dok je hipokampus ključna struktura za deklarativno učenje i pamćenje (pamćenje činjenica, iskustava i događaja).

Moždana kora, najrazvijeniji dio mozga čovjeka, uključena je u voljne aktivnosti, jezik, govor i više moždane funkcije poput mišljenja, planiranja i rješavanja problema. Dijeli se u četiri režnja: frontalni ili čeon, temporalni ili sljepoočni, parijetalni ili tjemeni te okcipitalni ili zatiljni. Njima se pridružuje još jedan, peti režanj – otočić ili inzula – koji nije vidljiv na površini. U zatiljnome je režnju smješteno primarno vidno područje; tjemeni je režanj sjedište primarnoga somatoosjetnog područja i ključan je za obradu informacija koje pristižu iz tijela; u sljepoočnome je režnju smješteno primarno slušno područje; dok je čeon režanj ključan za regulaciju voljnih pokreta, kontrolu emocija, ali i složenih spoznajnih funkcija poput apstraktnoga mišljenja, jezika, planiranja, rješavanja problema. Otočić ili inzula uključen je u praćenje signala iz visceralnih (utrobnih) organa i interpretaciju određenih tjelesnih stanja. Pretpostavlja se da se emocionalni odgovori na visceralne signale obrađuju u tome dijelu mozga. Međutim, treba imati na umu da su različite strukture i područja mozga međusobno povezani i djeluju koordinirano. Drugim riječima, specifične funkcije mozga, poput obrade bolnih signala, regulacije afektivnih i kognitivnih procesa, rezultat su dinamičke interakcije široko rasprostranjenih područja mozga. Mozak je uključen u održavanje cjelokupnoga zdravlja organizma te prati različite informacije koje pristižu iz crijeva, ali i iz drugih dijelova tijela, integrira ih s informacijama iz okoline i tako prilagođava naše ponašanje.

U *Vinjeti 1.* istaknuto je da se EŽS smatra trećim dijelom autonomnoga živčanog sustava, uz simpatički i parasimpatički. Jedinstven je po tome što može regulirati crijevne (*enterične*) funkcije bez dolaznih signala iz SŽS-a. Međutim, iako može funkcionirati samostalno, EŽS stalno komunicira sa SŽS-om primarno putem simpatičkih i parasimpatičkih vlakana (Bonaz i sur., 2018; Rao i Gershon, 2018). Mozak također komunicira s EŽS-om putem hormona, primarno kortizola, adrenalina i noradrenalina koje proizvodi nadbubrežna žlijezda (Mayer, 2011). Glavna je funkcija EŽS-a regulacija rada gastrointestinalnoga (GI) ili probavnog sustava. GI sustav obavlja vrlo složene zadatke koji su nužni za preživljavanje (Annahazi i Schemann, 2020). Osim probavljanja hrane, tranzita sadržaja kroz crijeva i apsorpcije hranjivih tvari, funkcionira kao važan imunosni organ koji prepoznaje crijevne patogene (štetni mikroorganizmi – uzročnici različitih bolesti) i bori se protiv njih. U probavnome se sustavu nalazi i ogroman broj endokrinih stanica koje sadrže preko 20 vrsta različitih hormona koji se po potrebi otpuštaju u krv. Upravo te složene procese regulira EŽS kroz interakciju s crijevnim endokrinim i imunskim sustavom (Furness, 2012). Kao što smo prethodno naveli, EŽS se sastoji od mreže neurona ili živčanih stanica koje tvore dva pleksusa (mreža ili splet živaca): vanjski, *mijenterički* pleksus koji kontrolira rad glatkih mišića uključenih u regulaciju pokreta crijeva (motilitet, peristaltika) te unutarnji, *submukozni* pleksus koji je odgovoran za sekreciju i apsorpciju (Mukhtar i

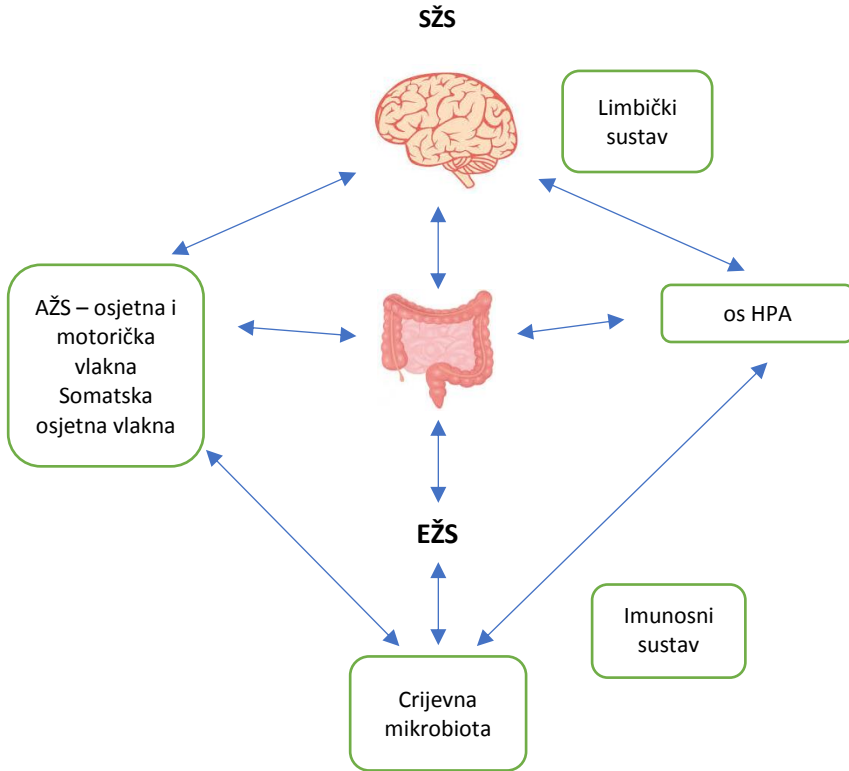
sur., 2019). EŽS se proteže od jednjaka do analnoga otvora i pruža svoje grane prema jetri, žučnome mjehuru, žučovodu i gušterači. Zanimljivo je da se umreženost između živčanoga i enteričkog sustava pojavljuje vrlo rano u razvoju jedinke – poznato je da se EŽS uglavnom razvija iz istih stanica iz kojih će se razviti vagusni živac, koje u 5. tjednu trudnoće migriraju prema crijevima (Annahazi i Schemann, 2020). Temeljeno na bliskoj povezanosti s autonomnim i limbičkim područjima u mozgu, EŽS se može promatrati kao periferni produžetak (ekstenzija) limbičkoga sustava (Mayer, 2011). Novi nalazi upućuju na to da je EŽS sposoban učiti i pamtit (Schemann i sur., 2019). Ako se to potvrdi u budućim istraživanjima, revolucionarizirat će se način na koji tumačimo ulogu EŽS-a u održavanju zdravlja probavnoga sustava, ali i cijeloga organizma (Annahazi i Schemann, 2020).

Dvosmjerna komunikacijska mreža koja uključuje središnji živčani sustav (SŽS) – mozak i kralježničnu moždinu, autonomni živčani sustav (AŽS) – simpatikus i parasimpatikus, neuroendokrini sustav (os HPA), enterički živčani sustav (EŽS) i imunosustav (IS) prikazana je na *Sllici 5*. AŽS uključuje aferentne signale koji se prenose enteričkim, spinalnim i vagusnim putovima od periferije do SŽS-a, kao i eferentne signale koji se prenose od SŽS-a do stijenki crijeva. Os HPA (**H**ipotalamus – **P**itutitarna žlijezda ili hipofiza – **A**drenalna ili nadbubrežna kora) smatra se sržnom osi koja koordinira adaptivne odgovore na stresnu situaciju bilo koje vrste (Carabotti i sur., 2015). Povezana je s limbičkim sustavom, dijelom mozga uključenim u emocionalne odgovore. Prema tome, kombinirana neuralna i hormonska komunikacija omogućava mozgu da utječe na funkcioniranje crijeva. Obrnuto, crijeva pod utjecajem svoje mikrobiote, također putem neuralne i hormonske komunikacije, utječu na funkcioniranje mozga.

Prema tome, mozak i crijeva povezani su putem gustih snopova živaca koji prenose informacije u oba smjera te putem hormona koji se prenose krvlju, a proizvode ih crijeva i mozak (Mayer, 2016). Važno je znati da se u crijevima proizvodi i pohranjuje gotovo 95 % serotonina (preostali se dio nalazi u mozgu), signalne molekule koja ima ključnu ulogu unutar osi mozak – crijeva (Mayer, 2016). Taj je hormon nužan za regulaciju normalnih crijevnih funkcija, ali i za niz drugih vitalnih funkcija poput regulacije spavanja, apetita, osjetljivosti na bol i raspoloženja. Poremećaji na svim razinama neuralne kontrole probavnoga trakta mogu utjecati na oblikovanje GI motiliteta, sekreciju, imunosnu funkciju, ali i na percepciju i emocionalni odgovor na visceralne signale (Mulak i Bonaz, 2004). Kao što smo već istaknuli, nedavna su otkrića uputila na važnost utjecaja crijeвне mikrobiote na opisane interakcije. Međusobna interakcija između crijeвне mikrobiote i osi mozak – crijeva dvosmjerna je i odvija se putem živčanih, endokrinih i imunosnih veza. Važnost mikrobiote za razumijevanje FGIP-a, posebno SIC-a,

detaljno je opisana u sljedećemu poglavlju.

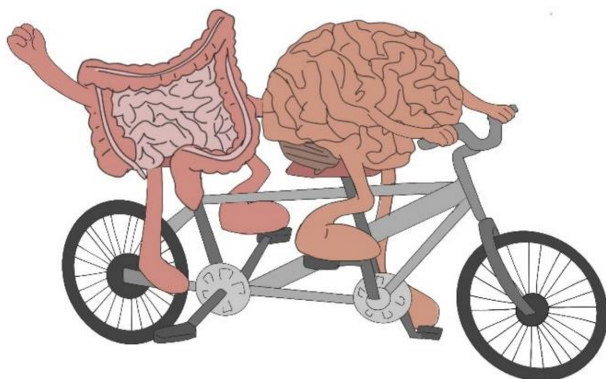
Slika 5. Shematski prikaz recipročne komunikacijske mreže koja sačinjava os mozak – crijeva



Opis *Slike 5*. Prikazana je vrlo pojednostavnjena shema osnovnih komponenti koje sačinjavaju os mozak – crijeva. Crijeva (EŽS) povezana su s mozgom (SŽS) putem aferentnih osjetnih vlakana koja prenose informaciju do ganglija (nakupina živčanih stanica) u spinalnome živcu i osjetnih jezgri u mozgu te motoričkim eferentnim simpatičkim i parasimpatičkim vlaknima AŽS-a koja prenose informacije od mozga do crijeva. Komunikacija se odvija i putem hormona *kortizola* (otpušta ga kora nadbubrežnih žlijezda kao odgovor na stimulaciju iz hipotalamusa i hipofize – os HPA), *adrenalina/noradrenalina* (otpušta ih srž nadbubrežnih žlijezda kao odgovor na simpatičku stimulaciju) i *serotonina* (proizvode ga enteroendokrine stanice crijeva). Crijevna mikrobiota ima poseban utjecaj na interakciju između crijeva i mozga (vidi tekst za pojedinosti). SŽS, posebno os HPA, pod utjecajem je okolinskih faktora, primjerice, stresne situacije. Njezina je aktivnost pod utjecajem limbičkog sustava, posebno amigdale, koja regulira emocionalne odgovore na stresnu situaciju i generira osjećaj straha i anksioznosti. Paralelno s aktivacijom osi HPA dolazi do stimulacije simpatikusa i otpuštanja adrenalina i noradrenalina. U takvoj situaciji može doći do promjena u funkcioniranju crijeva. S druge strane, promjene u sastavu mikrobiote mogu putem EŽS-a utjecati na funkcioniranje mozga. SŽS = središnji živčani sustav, AŽS = autonomni živčani sustav, os HPA = hipotalamus – pituitarna žlijezda – adrenalna kora, EŽS = enterički živčani sustav.

Ta dvosmjerna komunikacijska mreža ima ključnu ulogu za našu dobrobit, naše emocije i našu sposobnost donošenja intuitivnih odluka na temelju tzv. *gut feeling* ili „onoga osjećaja u želucu”. Svakodnevno se informacije o probavnim funkcijama i visceralnim senzacijama šalju do mozga, a informacije o emocijama, raspoloženju, svjesnim i nesvjesnim mislima te senzacijama u drugim dijelovima tijela šalju se do crijeva (Lacey, 2006; Lackner, 2007). Mozak i crijeva rade zajedno na koordiniran način, kao dvoje vozača na zajedničkom biciklu: crijeva šalju informacije mozgu, a mozak crijevima (*Slika 6.*)

Slika 6. Koordinirani rad mozga i crijeva

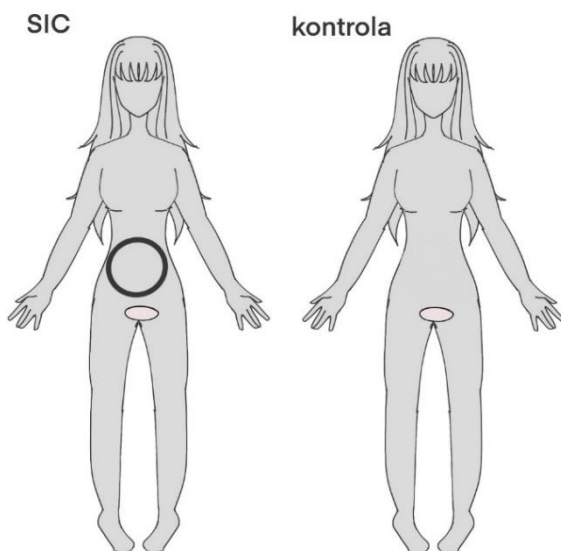


Taj međusobni razgovor između mozga i crijeva razlog je zbog čega, primjerice, miris sočne *pizze* potiče izlučivanje želučanih sokova mnogo prije nego što uzmemo prvi zalogaj. Sve dok mozak i crijeva razgovaraju na koordiniran način, tijelo obavlja probavne funkcije bez zastoja, tako da je većina osoba nesvjesna onoga što se događa u njihovim crijevima. Međutim, neke su osobe posebno osjetljive na sve signale koji pristižu iz njihova tijela (imaju visoku *interoceptivnu* svjesnost), pa tako i na signale koji pristižu iz crijeva. Istraživanja su pokazala da njihovi mozgovi drugačije funkcioniraju, odnosno da dolazi do promjena u strukturi i funkciji u određenim područjima mozga, poput inzule, limbičkoga sustava i prefrontalne kore (Borre i sur., 2014).

Drugim riječima, mozak osoba sa SIC-om obrađuje osjetne informacije koje pristižu iz probavnoga sustava različito od mozgova zdravih osoba (Lacey, 2006). Na primjer, u istraživanjima u kojima se ispitanicima umetnuo balon u rektum (završni dio debelog crijeva), koji je zatim napuhavan da bi se dovelo do širenja i grčenja crijeva, osobe sa SIC-om izvijestile su o pojavljivanju boli kod znatno manje napuhanoga balona (manji volumen balona) u usporedbi sa zdravim osobama. Mertz (2002) je pokazao da su

bolne senzacije potaknute širenjem rektuma zahvatile znatno šire područje abdomena kod oboljelih od SIC-a u usporedbi sa zdravim osobama (*Slika 7.*). Znanstvenici su taj fenomen nazvali *visceralnom preosjetljivošću* koju smatraju jednim od primjera poremećene komunikacije između mozga i crijeva (Burstall i sur., 2006; Drossman, 2017; Lackner, 2007). Drugim riječima, osobe sa SIC-om pokazale su povišenu osjetljivost na bol pri opisanome eksperimentalnom podraživanju crijeva, odnosno povećanu osjetljivost na normalnu crijevnu funkciju (Drossman, 2006). Također, rezultati snimanja aktivnosti njihovih mozгова pomoću funkcijske magnetske rezonancije (fMRI, prema engl. *functional Magnetic Resonance Imaging*) pokazali su da širenje balona u debelome crijevu dovodi do pojačane aktivnosti u onim područjima mozga u kojima se inače obrađuju neugodni osjećaji, što može upućivati na poteškoće u obradi visceralnih bolnih podražaja (Bradely i Drossman, 1999; Enders, 2016). Zbog prisutnih poteškoća u komunikaciji između mozga i crijeva moguće je da su živčana vlakna koja prenose osjetne informacije iz crijeva prema mozgu postala preosjetljiva, tako da i blago podraživanje debeloga crijeva dovodi do pojave grčeva i boli. Mozak gubi sposobnost filtriranja neželjenih bolnih signala koji pristižu iz crijeva, što rezultira time da se, primjerice, normalna

Slika 7. Veličina područja zahvaćena bolnim senzacijama kod bolesnika sa SIC-om i zdravih osoba



Opis *Slike 7.* Eksperimentalno širenje rektuma kod osoba oboljelih od SIC-a dovodi do bolnih senzacija u znatno većemu području abdomena (crna podebljana kružnica) u usporedbi sa zdravim osobama. Prilagođeno prema Mertz (2002). Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut*, 51, i29–i33.

količina plinova u crijevima ili uobičajene crijevne aktivnosti percipiraju neugodnima i bolnima (Lackner, 2007; Spiller i sur., 2007). Pretpostavlja se, dakle, da perceptivna preosjetljivost, kako na eksperimentalno potaknute, tako i na fiziološke signale iz crijeva, kod oboljelih od SIC-a odražava pojačano signaliziranje iz crijeva i promijenjeno kognitivno i afektivno oblikovanje percepcije normalnih, uobičajenih crijevnih aktivnosti (Mayer, 2011; Mertz, 2002).

Poteškoće u komunikaciji rezultiraju promijenjenim stresnim odgovorom organizma i cjelokupnim ponašanjem te su uključene u širok raspon poremećaja, uključujući upalne i funkcijske crijevne bolesti (Hauser, 2010; Mayer, 2011). Štoviše, visok komorbiditet (istovremena prisutnost, supostojanje) između psiholoških simptoma povezanih sa stresom, poput anksioznosti ili tjeskobe, i probavnih poremećaja, uključujući SIC, dodatni je dokaz važnosti osi mozak – crijeva (Cryan i O'Mahony, 2011). Naime, povišene razine anksioznosti i depresivnosti prisutne su kod više od 60 % bolesnika s FGIP-om (Mayer, 2011).

Možemo zaključiti da dvosmjerna interakcija između mozga i crijeva ima ključnu ulogu u regulaciji mnogih vitalnih funkcija u zdravlju i bolesti. U zdravome organizmu ta je interakcija nužna za regulaciju probavnih procesa, oblikovanje rada crijevnoga imunostnog sustava, kao i za koordinaciju cjelokupnoga tjelesnoga i emocionalnog stanja organizma (spavanje, reakcija na stres, anksioznost) s aktivnostima u probavnome sustavu (Mayer i sur., 2011). Tijekom bolesti periferne se i centralne promjene u regulaciji recipročnih interakcija između mozga i crijeva nalaze u podlozi simptoma kronične abdominalne boli i s njom povezane poremećene GI funkcije (Mayer i Tillisch, 2011; Mayer i sur., 2015).

Kao što smo prethodno naglasili, novija istraživanja upućuju na ključnu ulogu crijevne mikrobiote u međusobnoj komunikaciji između mozga i crijeva, tako da danas sve više govorimo o osi mikrobiota – crijeva – mozak. U sljedećemu poglavlju pročitajte kako nam spoznaje o posebnoj ulozi crijevne mikrobiote mogu pomoći u razumijevanju nastanka, tijeka i liječenja FGIP-a.

1.1.2. Crijevna mikrobiota: ključna karika koja povezuje crijeva s mozgom

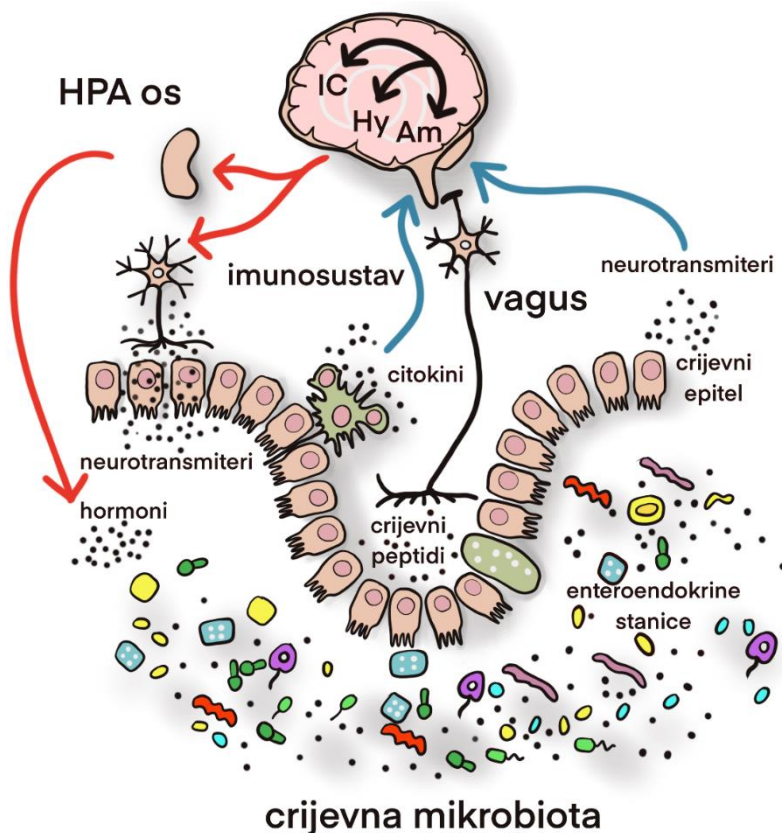
Goran Hauser, Mladenka Tkalčić i Ivana Gobin

*Posljednjih nekoliko desetaka godina svega je mali broj ljudi obraćao pažnju na nalaze istraživanja o interakcijama između mozga i crijeva. Međutim, odnedavno je ta tema dospjela u središte pozornosti zahvaljujući ekspanzionalnomu rastu spoznaja i podataka o bakterijama, gljivama, virusima i arhejama koje žive u našim crijevima, skupnoga imena **crijevna mikrobiota**.*

Emeran Mayer

U prethodnome smo poglavlju opisali dvosmjernu komunikacijsku mrežu između mozga i crijeva te naglasili da su novija istraživanja uputila na važnost crijevnog mikrobiota kao ključne komponente te mreže. Sukladno navedenom, os mikrobiota – crijeva – mozak oblikuje probavnu i živčanu funkciju, a uključuje središnji živčani sustav (SŽS), autonomni živčani sustav (AŽS, simpatikus i parasimpatikus), enterički živčani sustav (EŽS), neuroendokrini sustav (os HPA) i imunski sustav (citokini i metaboliti) (Borre i sur., 2014; Chong i sur., 2019).

Na *Slici 8.* nalazi se shema koja prikazuje tu složenu komunikacijsku mrežu između mikrobiota, crijeva i mozga. Aferentna vlakna koja povezuju crijeva s područjima u mozgu, poput inzule, amigdala i hipotalamusa, te eferentna vlakna koja povezuju mozak s glatkim mišićima crijeva glavni su putovi te dvosmjerne komunikacijske mreže (Borre i sur., 2014). Preciznije, mehanizmi putem kojih mikrobiota ima pristup mozgu uključuju bakterijske produkte koji se krvlju prenose do mozga, zatim putem otpuštanja citokina (kemijske tvari koje prenose informacije između stanica) iz mukoznih imunskih stanica, putem otpuštanja serotonina iz enteroendokrinih stanica ili putem stimulacije aferentnih živčanih putova, prije svega vagusa (Collins i sur., 2012). Novija su istraživanja uputila na ulogu crijevnog mikrobiota u visceralnoj preosjetljivosti, anksioznosti i depresivnosti kod osoba sa SIC-om (Moser i sur., 2018). S druge strane, stres i prateća emocionalna stanja mogu utjecati na sastav mikrobiota putem otpuštanja kortizola i adrenalina/noradrenalina koji utječu na fiziologiju crijeva i mijenjaju stanište mikrobiota (Collins i sur., 2012).

Slika 8. Složena recipročna komunikacijska mreža između mikrobiote, crijeva i mozga

Opis *Slike 8.* Os mikrobiota – crijeva – mozak. Direktni i indirektni putovi podupiru dvosmjernu interakciju između crijevne mikrobiote i središnjega živčanog sustava (SŽS), uključujući endokrine, imunosne i živčane putove. Aferentni putovi (plave strelice) uključuju citokine (crijevni imunosustav) i osjetne živčane završetke (vagus) koje aktiviraju crijevni peptidi i neurotransmiteri (serotonin) koje otpuštaju enteroendokrine stanice. Dolazni signali aktiviraju amigdala (Am) i inzulu (IC). Aktivacija hipotalamusa (Hy) pokreće eferentni dio (crvene strelice): otpušta se kortizol iz kore nadbubrežnih žlijezda kao rezultat aktivacije osi HPA, što dovodi do promjena u sastavu mikrobiote, aktivira se simpatikus koji putem otpuštanja noradrenalina i adrenalina direktno utječe na sastav mikrobote. Prilagođeno prema Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G. i Pacheco-López, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 70.

Nacionalni institut za zdravlje iz SAD-a 2007. godine pokrenuo je istraživačku inicijativu pod nazivom *Human Microbiome Project* s ciljem karakteriziranja ljudskoga mikrobioma u zdravih osoba i određivanja promjena u mikrobioti koje su povezane sa zdravljem i bolešću (detaljne

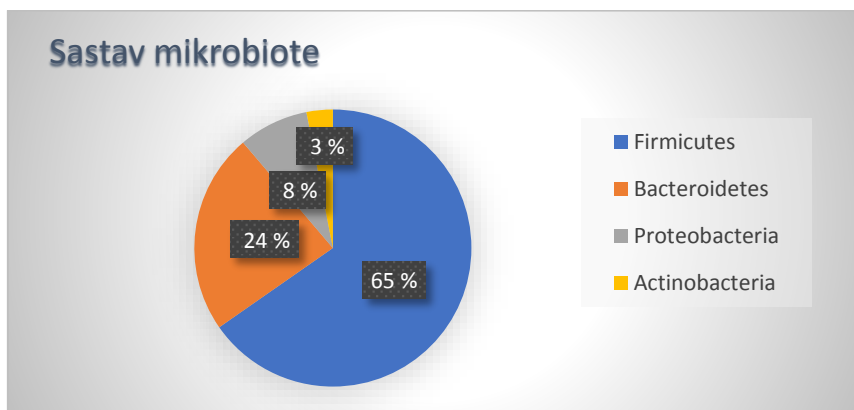
informacije o toj inicijativi možete pronaći na mrežnim stranicama <https://commonfund.nih.gov/hmp/>.

Na početku je potrebno napraviti razliku između sljedeća tri pojma koji se međusobno isprepliću: mikrobiota, mikroflora i mikrobiom. Pojam *mikrobiota* odnosi se na ukupnu populaciju mikroba u našim crijevima, uključujući i gene, dok je pojam *mikroflora* njegov sinonim, ali se u pravilu više ne koristi jer „biota” upućuje na prisutnost živih bića, dok je „flora” zajednički naziv za biljke. *Mikrobiom* se odnosi isključivo na ukupnost gena te populacije mikroba (genom).

Crijeva ili enterička mikrobiota rasprostranjena je u ljudskim crijevima i svaka osoba ima različit profil mikrobiote. Ipak, bakterijski su fenotipovi slični kod zdravih odraslih osoba (Carabotti i sur., 2015; Cryan i O'Mahony, 2011). Ljudska mikrobiota sastoji se većinom od bakterija i manjim dijelom od arheja (prabakterije), gljiva i virusa. Većina bakterija u probavnome traktu uključuje one iz koljena (lat. *phylum*) *Bacteroidetes* (23 %) i *Firmicutes* (64 %), dok je zastupljenost *Proteobacteria* (8 %) i *Actinobacteria* (3 %) relativno mala (Bäckhed i sur., 2012; Chong i sur., 2019; Foster i Neufeld, 2013; Karlsson i sur., 2011). Ta zajednica mikroba ima važne metaboličke i fiziološke funkcije te pridonosi održavanju gastrointestinalne ravnoteže (Slika 9.).

Mikrobiota svake osobe predstavlja jedinstveni ekosustav koji se stvara pod utjecajem velikoga broja faktora. Naime, kolonizacija crijeva bakterijama slijedi relativno konzistentan obrazac, pod utjecajem različitih egzogenih (izloženost mikroorganizmima iz majčina crijeva, vaginalnoga kanala ili kože, ali i drugim okolinskim faktorima) i endogenih faktora (način poroda – vaginalni ili carskim rezom, gestacijska dob, način prehrane – dojenje ili na bočicu, korištenje antibiotika, probiotika, lijekova i drugo) (Borre i sur., 2014; Rajilić-Stojanović, 2018). Tijekom prve tri godine života uspostavlja se stabilan

Slika 9. Udio pojedinih koljena (lat. *phylum*) bakterija u ljudskoj crijevnoj mikrobioti



mikrobiom. Unatoč još uvijek prevladavajućemu mišljenju da je fetus sterilan do rođenja, sve veći broj nalaza sugerira da se djetetov početni mikrobiom uspostavlja još prije rođenja. Razvoj intestinalne mikrobiote nakon rođenja i u ranome djetinjstvu odvija se paralelno s razvojem živčanoga sustava (Borre i sur., 2014).

Istraživanja su pokazala da crijevna mikrobiota ima važan utjecaj na os mozak – crijeva, ne samo putem interakcije s crijevnima stanicama i EŽS-om, već i direktno sa SŽS-om putem neuroendokrinih i metaboličkih putova (Carabotti i sur., 2015). Drugim riječima, recipročna komunikacija između crijevne mikrobiote i mozga odvija se kroz nekoliko paralelnih kanala koji koriste različite načine prijenosa informacija. Kao što smo prethodno naglasili, mikrobiota komunicira s mozgom putem svojih bakterijskih produkata (npr. kratkolančane masne kiseline) koji se krvlju prenose do mozga, citokina koji se otpuštaju iz mukoznih imunostanica, hormona crijeva (prije svega serotonina) i aferentnim živčanim putovima (primarno vagusnim). S druge strane, emocionalna stanja povezana sa stresom mogu utjecati na sastav mikrobiote putem hormona stresa (adrenalina, noradrenalina, kortizola) koji utječu na fiziologiju crijeva i mijenjaju stanište mikrobiote (Collins i sur., 2012).

Istraživanja su strukture mikrobiote važna, međutim, relevantnijim se pokazuje ispitivanje funkcije mikrobiote s ciljem razumijevanja njezine uloge u ljudskome zdravlju (Rajilić-Stojanović, 2018). Većina onoga što znamo o ulozi mikrobiote temelji se na istraživanjima sa životinjama (najčešće je riječ o miševima bez mikrobiote, engl. *germ-free animals*). Jedno od ključnih istraživanja pokazalo je da miševi uzgajani u sterilnoj okolini zbog koje su lišeni mikroorganizama, odnosno nemaju crijevnu mikrobiotu, pokazuju pretjeran fiziološki odgovor na stres u usporedbi s kontrolnim životinjama (Sudo i sur., 2004). Neprimjereni se stresni odgovor može promijeniti ponovnom kolonizacijom crijeva bakterijama potaknutom primjenom *probiotika* (živi mikroorganizmi koji, primijenjeni u dovoljnoj količini, mogu pomoći u održanju zdravlja domaćina).



U novije se vrijeme povećava broj relevantnih istraživanja s ljudima koja pokazuju da su različiti obrasci i dinamika kolonizacije crijeva mikrobima povezani s određenim bolestima i poremećajima, primjerice, s metaboličkim sindromom, pretilošću, upalnim bolestima crijeva, šećernom bolešću tipa 1, alergijama, astmom, celijakijom i sindromom iritabilnoga crijeva (Bäckhed i sur., 2012). S druge strane, obrasce kolonizacije mikrobioma povezane sa zdravljem znatno je teže definirati i intenzivno se istražuju.

U kontekstu povezanosti mikrobiote i zdravlja koriste se hipotetski pojmovi simbioze i disbioze. *Simbioza* se odnosi na stanje zdravlja u kojemu prevladavaju simbiotske bakterije i cjelovita crijevna barijera, normalno funkcioniranje crijevnoga imunostava koji kontrolira rast patobionta (bilo koji potencijalno štetni mikroorganizam) u probavnome sustavu, što rezultira optimalnom crijevnom funkcijom i simbiotskim odnosom između crijeva i mozga. *Disbioza* je stanje neravnoteže između simbiotskih (poželjnih) i patogenih (nepoželjnih) mikroorganizama unutar probavnoga sustava. U stanjima patološkoga stresa i/ili bolesti crijevna disbioza može negativno utjecati na fiziologiju crijeva, što vodi neprimjerenoj komunikaciji između crijeva i mozga (Borre i sur., 2014).

Većina informacija o ulozi crijevnih mikrobiota u ljudskome zdravlju i bolesti proizlazi iz istraživanja u kojima se uspoređuje sastav mikrobiote kod bolesnih i zdravih osoba. Treba imati na umu da je riječ o korelacijskim istraživanjima na temelju kojih ne možemo zaključivati o uzročno-posljedičnim odnosima, međutim, ta su istraživanja ključna za razumijevanje složenih odnosa između crijevnih mikrobiota i ljudskoga zdravlja (Bäckhed i sur., 2012).

Mikrobiota i SIC

Promijenjena funkcija osi mikrobiota – crijeva – mozak uključena je u poremećaje povezane sa stresom poput anksioznosti, depresije i SIC-a (Borre i sur., 2014). Znamo da SIC pripada poremećajima odnosa između mozga i crijeva te da je često povezan s depresivnim i anksioznim poremećajima kao komorbiditetima. Istraživanja su uputila na promijenjenu kontrolu visceralne boli i upalnih odgovora u SŽS-u, što sačinjava integralni dio patofizioloških značajki toga poremećaja (Borre i sur., 2014). Također, postojanje kronične mikroupale zajednička je karakteristika određenoga broja oboljelih osoba, što može biti povezano s promijenjenim sastavom mikrobiote u usporedbi sa zdravim osobama (Jeffery i sur., 2012; Tana i sur., 2010). Tako su Jeffrey i suradnici (2012) uputili na postojanje dviju podskupina bolesnika sa SIC-om nakon klaster analize uzorka: jedne koja pokazuje normalni sastav mikrobiote kao i zdrave osobe i druge kod koje su promjene u sastavu mikrobiote

karakterizirane porastom zastupljenosti bakterija iz koljena *Firmicutes* i smanjenjem zastupljenosti bakterija iz koljena *Bacteroidetes*. Pouzelo i suradnici (2015) uputili su na postojanje povezanosti između određenih vrsta bakterija i osjećaja nadutosti i boli u trbuhu. Navedeno se odnosi na smanjenu zastupljenost crijevnih bakterija koje sudjeluju u održavanju zdrave crijevne barijere, što se manifestira u povećanoj crijevnoj propusnosti u oboljelih osoba (Dinan i Cryan, 2012). Novija su istraživanja jasno pokazala da promjene u crijevnoj mikrobioti mogu pridonijeti patogenezi SIC-a mijenjajući crijevni imunosni odgovor i integritet. Tako je pokazano da je SIC povezan sa stanjem *disbioze* koje se odnosi na smanjenje ili gubitak različitosti i bogatstva mikrobiote u usporedbi sa zdravim stanjem (Bellini i sur., 2014; Chong i sur., 2019; Pouzelo i sur., 2015).

Iako specifični mehanizmi putem kojih crijevna mikrobiota vodi do pojavljivanja simptoma SIC-a nisu jasni, pretpostavlja se da pretjerana zastupljenost određenih mikroba (npr. *Lactobacillus* i *Veillonella* iz koljena *Firmicutes*) uzrokuje povišenu razinu organskih kiselina (npr. octena i propionska) koje povratno mogu pridonijeti osjećaju crijevne nelagode i anksioznosti (Tana i sur., 2010).

Nalazi tih i sličnih istraživanja mogu usmjeriti razvoj novih terapijskih strategija za SIC koje uključuju manipulaciju crijevnom mikrobiotom. Promjena mikrobiote može se postići promjenom načina prehrane, uzimanjem prebiotika (neprobavljivi sastojci iz hrane) i probiotika te fekalnom transplantacijom (Rajilić-Stojanović, 2018). Detaljnije informacije o navedenim terapijskim mogućnostima nalaze se u poglavlju 1.4.3.

Zaključimo, razumijevanje značajki zdrave mikrobiote i otkrivanje specifičnih kombinacija i podskupina mikroorganizama nužnih za optimalno zdravlje domaćina omogućit će kreiranje preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih pristupa poremećajima osi mikrobiota – mozak – crijeva, poput SIC-a.

Funkcijski gastrointestinalni poremećaji (FGIP), prema važećim IV. Rimskim kriterijima, nazivaju se *poremećajima odnosa između mozga i crijeva*. Koordinirana dvosmjerna komunikacija između mozga, crijeva i crijevne mikrobiote važna je za održavanje ravnoteže u zdravome organizmu, dočim se poremećaji u regulaciji te osi mogu nalaziti u podlozi promijenjene GI funkcije, zajedničke karakteristike FGIP-a. O navedenom više pročitajte u sljedećemu poglavlju.

1.2. Poremećaji odnosa između crijeva i mozga, i *vice versa*

Rosana Troskot Perić

Sve donedavno uglavnom smo ignorirali kritičku ulogu koju odnos između probavnoga i živčanog sustava ima u našem cjelokupnom zdravlju.

Emeran Mayer

Kao što je u prethodnome poglavlju istaknuto, funkcijski gastrointestinalni poremećaji (FGIP) velika su i heterogena skupina probavnih poremećaja koje karakteriziraju perzistentni i/ili ponavljajući simptomi (kao što su npr. bol u trbuhu, poremećaji defekacije, nadutost i dr.) u nedostatku jasnih strukturnih (npr. tumori / druge tvorbe i mase) ili biokemijskih abnormalnosti. Upravo se zbog toga dijagnoza FGIP-a postavlja na temelju karakterističnih simptoma, odnosno kriterija temeljenih na simptomima. Navedeni kriteriji koji su poznati pod nazivom Rimski kriteriji na taj način mogu ispravno diskriminirati pojedine funkcijske poremećaje (Drossman, 2016; Drossman i Hasler, 2016). U *Tablici 1.* (u poglavlju 1.1.) navedene su glavne skupine FGIP-a prema IV. Rimskim kriterijima.

Za razumijevanje mehanizama nastanka i uzroka FGIP-a tijekom posljednjih nekoliko desetljeća koristi se biopsihosocijalni konceptualni model. Taj model nastoji objasniti složene odnose između psiholoških i psihosocijalnih čimbenika, funkcijskih simptoma probavnoga sustava i kliničkoga ishoda. Uključuje mnogobrojne čimbenike kao što su genetička osjetljivost (nasljedna sklonost), rano izlaganje štetnomu okolišu, infekcije, poremećaji motiliteta probavnoga sustava, visceralna preosjetljivost, poremećaji sluzničke imunosne barijere, poremećena centralna regulacija boli i motiliteta te drugi potencijalni čimbenici (Drossman i sur., 1999). Napredak slikovnih metoda te kliničke i translacijske medicine omogućili su nam i bolji uvid u niz fizioloških i patofizioloških procesa u podlozi FGIP-a, kao što su aferentna signalizacija crijeva, živčana stimulacija i bilježenje, procjena percepcije boli, procjena povezanosti živčanih stanica i imunosnoga funkcioniranja i dr. Istraživanja na tome području znatno su poboljšala naše razumijevanje mnogobrojnih interakcija između mozga i crijeva te dovela do uvođenja koncepta poremećaja osi mozak – crijeva u etiopatogenezu FGIP-a (Drossman, 2016; Jones i sur., 2006). Kao što u nedavno objavljenome preglednom članku navode Mukhtar i suradnici (2019), komunikacija između crijeva i mozga kontinuirana je i dvosmjerna, regulirana mnogobrojnim neuronskim i neurohumoralnim čimbenicima, kroz veći broj složenih putova u enteričkome živčanom sustavu (EŽS), autonomnome živčanom sustavu (AŽS), osi hipotalamus – hipofiza – adrenalne žlijezde (HPA) i središnjemu

živčanom sustavu (SŽS) (vidi *Sliku 5.* u poglavlju 1.1.1.). Želimo li pojednostavnjeno još jednom objasniti ulogu SŽS-a u FGIP-u, najprije se trebamo podsjetiti da je unutar SŽS-a komunikacija osi mozak – crijeva uglavnom kontrolirana preko limbičkoga sustava koji se sastoji od amigdala, hipotalamusa, medijalnoga talamusa i prednje cingularne kore. Limbički sustav prima ulazne signale iz EŽS-a kroz AŽS, a moduliraju ga viša kortikalna područja (Jones i sur., 2006). Kao što je poznato, osnovna uloga limbičkoga sustava odnosi se na regulaciju ponašanja, emocija, uzbuđenja, pamćenja i motivacije. Nadalje, ranije je naglašena posebna uloga autonomnoga živčanog sustava (AŽS) koji se sastoji od simpatičkih i parasimpatičkih živaca. Gupta i suradnici (2002) navode da se u okviru FGIP-a (posebno SIC-a) često opažaju poremećaji u AŽS-u, ali još uvijek nisu jasno definirani obrasci aktivacije toga sustava.

Na primjeru sindroma iritabilnoga crijeva (SIC) možemo objasniti kako funkcionira generalni dugotrajni stres u FGIP-u. Ranije smo istaknuli da u SŽS-u postoji centar koji aktivno reagira na stres tako da aktivira os HPA koja, preko AŽS-a, potiče visceralnu preosjetljivost. Međutim, poznato je da SIC nije klinički jedinstven poremećaj već se, ovisno o prevladavajućim simptomima, pojavljuje u više oblika ili tipova (vidi poglavlje 1.4.2.). To znači da ako postoji velik broj stimulirajućih podražaja u autonomnome i neuroendokrinom sustavu, klinička prezentacija bit će dijareja – prevladavajući tip, dok će u onih osoba u kojih je stimulacija smanjena ili su stimulirani oni receptori u SŽS-u koji smanjuju pokretljivost crijeva biti prisutan konstipacija – dominirajući tip SIC-a. Stimulacija raznih receptora može biti i kombinirana (povećana/smanjena), pa u tih osoba dolazi do izmjena proljeva i konstipacije – miješani tip (SIC-M) (Frissora i Koch, 2005; Vahedi i sur., 2005; Yoon i sur., 2011).

Povezano s neuroimunim interakcijama u FGIP-u, analiziramo li periferne dijelove, odnosno gastrointestinalni (GI) sustav, poznato je da on sadrži izuzetno važne barijerne i imunosne mehanizme koji zajedno s crijevnom mikrobiotom djeluju tako da štite sluznicu od raznih patogena i antigena kojima je izložena (vidi poglavlje 1.4.5.). Pritom navedene mehanizme kontroliraju razni refleksi koji utječu na obrasce pojedinih funkcija probavnoga sustava, poput motiliteta, sekrecije i protoka krvi (Vanner i sur., 2016). Crijevni ili enterički živčani sustav (EŽS), koji nazivamo i „crijevni mozak“, omogućuje lokalnu kontrolu, ali i prenošenje informacija aferentnim putovima do SŽS-a.

Da bi se bolje razumjelo FGIP kao „poremećaj osi mozak – crijeva“, važno je ponovno istaknuti koje se promjene u funkciji crijeva događaju pod različitim patofiziološkim uvjetima. Jedan je od važnih mehanizama oslobađanje serotonina iz enterokromafinih stanica sluznice crijeva (Vanner

i sur., 2016). Kao što navode različiti autori (Gershon, 2004; 2005; Kilkens i sur., 2004; Stasi i sur., 2014), serotonininski signalni put sastoji se od sljedećih komponenata/faza: sinteza serotonina, pohrana, otpuštanje, ponovni povrat, degradacija i aktivacija receptora. Kako to izgleda u pacijenata s FGIP-om? Oštećenje bilo koje komponente serotonininskoga signalnog puta može utjecati na poremećaj pokretljivosti (dismotilitet) gastrointestinalnoga sustava, abdominalne bolove, kroničnu dijareju ili konstipaciju i funkcijsku dispepsiju (Frissora i Koch, 2005). Upravo smanjena ekspresija prijenosnika ponovne pohrane serotonina (SERT, prema engl. *Serotonin Re-uptake Transporter*) dovodi do aktiviranja unutarnjih crijevnih refleksa, ali i slanja impulsa prema SŽS-u, te ima ulogu u aktivaciji različitih proupalnih citokina (na primjer, čimbenika nekroze tumora alfa i interferona gama). Taj mehanizam patofizioloških promjena opisan je npr. u pacijenata kod kojih prevladava dijareja i u onih kod kojih prevladava konstipacija. Međutim, smatra se da u nekih od tih pacijenata određenu ulogu mogu imati i nasljedni čimbenici, kao što je polimorfizam SERT gena (Vanner i sur., 2016). Također, kao što navodi Mawe (2015), neuroplastičnost crijeva izazvana upalom pridonosi poremećajima pokretljivosti u aktivnoj i mirnoj fazi upalne bolesti crijeva i u FGIP-u. Promjene koje su pronađene obuhvaćaju povećanu dostupnost serotonina u sluznici crijeva, hiperekscitabilnost (pretjerana podražljivost) i povećane sinaptičke potencijale osjetnih neurona te smanjen purinergički neuromuskularni prijenos. Nadalje, npr. u SIC-u, upalom inducirana neuroplastičnost EŽS-a ostaje i dalje prisutna, odnosno, i nakon oporavka od upale. S jedne strane, na taj se način pokušao objasniti nastanak postinfektivnog SIC-a (vidi poglavlje 1.4.2.), iako su njegovi patofiziološki mehanizmi ipak nešto složeniji. S druge strane, povezano s blagim stupnjem prisutne upale, u svakodnevnoj kliničkoj praksi imamo dodatne poteškoće s preklapanjem SIC-a i upalnih bolesti crijeva (UBC). Quigley (2016) u svojem preglednom članku navodi više primjera preklapanja SIC-a i UBC-a, kao što su koegzistencija SIC-a i UBC-a (pojava simptoma SIC-a u pacijenata s UBC-om koji je u mirnoj fazi bolesti); SIC može biti potaknut UBC-om (jer dijele više istih patofizioloških mehanizama), ili može biti riječ o supkliničkoj upali ili čak o suptilnim razinama upale u bolesnika s UBC-om koje se manifestiraju simptomima SIC-a. Više autora (primjerice, Barbara i sur., 2014; Rani i sur., 2016) podsjeća nas da SIC i UBC imaju patofiziološke sličnosti koje se odnose na učinke različitih sustava kao što su npr. os mozak – crijeva, genetički čimbenici, crijevna mikrobiota i propusnost crijevne epitelne barijere.

Objektivizacija navedenih složenih interakcija osi mozak – crijeva vidljiva je u ispitivanjima koja su koristila metode slikovnog prikaza mozga (engl. *neuroimaging*), kao i neinvazivne metode za procjenu interakcija između visceralnoga i središnjeg puta te utjecaja psiholoških simptoma na navedene

putove (Mukhtar, 2019). Za strukturne slike mozga (kao što je mjerenje debljine korteksa i gustoće sive tvari) koristi se strukturna magnetska rezonancija visoke rezolucije (sMRI, prema engl. *structural Magnetic Resonance Imaging*) koja nam može dati podatke o eventualnim razlikama između pacijenata s FGIP-om i kontrolnih skupina (Seminowics i sur., 2010). Interesantnije su funkcionalne pretrage, kao što su funkcijski MRI (fMRI) visoke rezolucije i kombinacija pozitronske emisijske tomografije i kompjutorizirane tomografije (PET-CT, prema engl. *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*), mada su obje tehnički zahtjevne pretrage. fMRI mjeri promjene koje se odnose na oksigenirani i deoksigenirani hemoglobin i preko oksigeniranoga hemoglobina označava ona područja, odnosno skupine neurona (neuronske mreže) koje imaju pojačanu aktivnost (Aziz i Thompson, 1998; Labus i sur., 2008; Mayer, 2006; Tillisch i Labus, 2011; Tillisch i sur., 2011). S druge strane, PET-CT kombinira funkcijsku (PET) i morfološku pretragu (CT), pri čemu koristi intravenski radiofarmak koji se nakuplja u određenim dijelovima tijela, u ovome slučaju mozga (npr. provodi se ispitivanje određenoga receptora). Upravo se ta značajka te metode može koristiti za procjenu specifičnih aktivnosti receptora tijekom doživljaja boli i odgovora na stres u pacijenata s FGIP-om i kontrolnih skupina (Tillisch i Labus, 2011).

Što nam kazuju i na što nam skreću pozornost IV. Rimski kriteriji za pojedine funkcijske gastrointestinalne poremećaje (FGIP)?

Schmulson i Drossman (2017) navode da se prema IV. Rimskim kriterijima FGIP pojavljuju na kontinuumu, a ne kao neovisni poremećaji. To znači da su npr. funkcijska konstipacija (FK), funkcijska dijareja (FD) i različiti podtipovi SIC-a dijelovi istoga spektra poremećaja, ali ovisno o tome koji simptomi u tome trenutku prevladavaju (konstipacija, dijareja, bol), klinička će prezentacija biti različita, odnosno, bit će ispunjeni dijagnostički kriteriji za određeni poremećaj. Dodatno, prevladavajući simptomi mogu se tijekom vremena mijenjati pa tako možemo imati učestala preklapanja pojedinih poremećaja.

Od FGIP-a u kliničkoj se praksi najčešće dijagnosticira SIC. Prema IV. Rimskim kriterijima, dijagnoza SIC-a postavlja se na temelju ponavljajućih bolova u trbuhu koji traju barem 1 dan tjedno u posljednja 3 mjeseca, a povezani su s dvama ili više simptoma: defekacijom, promjenama u frekvenciji stolice i promjenama u konzistenciji stolice. Simptomi moraju biti prisutni najmanje 3 mjeseca, a početak treba biti barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze. Dodatno, od simptoma/znakova mogu još biti prisutni nadutost i distenzija trbuha.

Kao što je istaknuto u recentno objavljenim smjernicama (Vasant i sur., 2021), usprkos tomu što je od svih FGIP-a SIC najviše proučavan, njegova patofiziologija još uvijek nije u potpunosti razjašnjena te je izuzetno složena. Upravo za nastanak i održavanje simptoma u SIC-u važnu ulogu ima modulacija središnjega i autonomnoga živčanog sustava, uz ostale čimbenike kao što su promijenjena visceralna osjetljivost, promjene u tranzitu, odnosno motilitetu gastrointestinalnoga sustava, uloga serotonina, promjene u imunosnoj regulaciji te upala sluznice crijeva niskoga stupnja intenziteta i povećana propusnost crijeвне barijere, učinak promijenjene mikrobiote i dr. Drugim riječima, svi navedeni čimbenici mogu povećati učestalost i težinu simptoma SIC-a (van Oudenhove i sur., 2016; Windgasen i sur., 2017).

Zaključno, FGIP su velika i heterogena skupina probavnih poremećaja čija se dijagnoza postavlja na temelju karakterističnih simptoma, odnosno kriterija temeljenih na simptomima. U sljedećemu ćemo se poglavljju usmjeriti na opis najčešćih funkcijskih gastrointestinalnih poremećaja: funkcijsku dispepsiju, funkcijsku konstipaciju, funkcijske poremećaje anorektuma i sindrom iritabilnoga crijeva.

1.3. Najčešći funkcijski poremećaji probavnoga sustava: funkcijska dispepsija, funkcijska konstipacija, funkcijski poremećaji anorektuma i sindrom iritabilnoga crijeva

Marinko Marušić, Mia Knobloch i Matej Paić

Funkcijski poremećaji probavnoga sustava, odnosno poremećaji interakcije između crijeva i mozga, oduvijek su prisutni u ljudskoj civilizaciji, ali tek se posljednjih nekoliko desetljeća znanstveno istražuju, kategoriziraju i tretiraju.

Douglas A. Drossman

Funkcijski poremećaji probavnoga sustava velika su skupina bolesti koja zahvaća cijeli probavni sustav od jednjaka do anorektuma, uključujući i bilijarni sustav. Kao što smo u prethodnim poglavljima naglasili, bolesti te skupine usko su povezane s poremećajima odnosa između mozga i crijeva. Prema trenutno važećim IV. Rimskim kriterijima, funkcijski se poremećaji probavnoga sustava dijele u 8 skupina (A – poremećaji jednjaka, B – poremećaji gastroduodenuma, C – crijevni poremećaji, D – centralno posredovani poremećaji bolova u probavnome traktu, E – poremećaji žučnjaka i Oddijeva sfinktera, F – poremećaji anorektuma, G – funkcijski poremećaji probavnoga sustava u dječjoj dobi: novorođenčad / mala djeca, H – funkcijski poremećaji probavnoga sustava u dječjoj dobi: djeca/

adolescenti) (vidi *Tablicu 1.*). Najčešćim funkcijskim poremećajima probavnoga sustava pripadaju funkcijska dispepsija (B1), funkcijska konstipacija (C2), funkcijski poremećaji anorektuma (F) i sindrom iritabilnoga crijeva (C1), koje ćemo detaljnije opisati u ovome poglavlju.

1.3.1. Funkcijska dispepsija

Funkcijska dispepsija (FD) prema IV. Rimskim kriterijima definira se kao rana sitost, postprandijalna punoća (osjećaj punoće nakon obroka), bol u epigastriju (bol u žličici) ili pečenje u epigastriju u odsutnosti organske, sistemske ili metaboličke bolesti koja bi mogla biti uzrok tegoba.

U *Tablici 2.* objašnjeni su dijagnostički kriteriji funkcijske dispepsije.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji funkcijske dispepsije

FUNKCIJSKA DISPEPSIJA (B1) – mora se ispuniti jedan ili više kriterija za FD i sve kriterije za B1a (PDS, postprandijalni distres sindrom) i/ili B1b (EPS, sindrom bolnosti u epigastriju) u posljednja 3 mjeseca s pojavom simptoma najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze:

1. jedan ili više simptoma:
 - a. neugodna postprandijalna punoća,
 - b. neugodna rana sitost,
 - c. neugodna epigastrična bol,
 - d. neugodno pečenje u želucu.
 - i
 2. nema dokaza o strukturnoj bolesti (uključujući gornju endoskopiju) koja bi vjerojatno mogla objasniti simptome.
-

B1a (PDS, postprandijalni distres sindrom) – mora uključivati jedan ili oba simptoma najmanje 3 dana u tjednu, prisutna u posljednja 3 mjeseca s pojavom simptoma najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze:

1. neugodna postprandijalna punoća (tj. dovoljno ozbiljna da utječe na uobičajene aktivnosti),
 2. neugodna rana sitost (tj. dovoljno ozbiljna da spriječi završavanje obroka uobičajene veličine)
 - nema dokaza o organskoj, sistemskoj ili metaboličkoj bolesti koja bi vjerojatno mogla objasniti simptome na rutinskim ispitivanjima (uključujući gornju endoskopiju).
-

Dodatni kriteriji:

1. Također mogu biti prisutni bolovi ili peckanje u epigastriju, nadutost u epigastriju, pretjerano podrigivanje i mučnina;
 2. Povraćanje zahtijeva razmatranje drugoga poremećaja;
 3. Žgaravica nije dispeptični simptom, ali često se može pojaviti istovremeno s PDS-om;
 4. Simptomi koji se ublažavaju evakuacijom izmeta ili plinova općenito se ne bi trebali smatrati dijelom dispepsije;
 5. Ostali pojedinačni probavni simptomi ili skupine simptoma (npr. GERB-a /gastroezofagealne refluksne bolesti/ i SIC-a) mogu postojati istovremeno s PDS-om.
-

B1b (EPS, sindrom bolnosti u epigastriju) – mora uključivati jedan ili oba simptoma najmanje 1 dan u tjednu, prisutna u posljednja 3 mjeseca s pojavom simptoma najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze:

1. neugodna epigastrična bol,
 2. neugodno pečenje u želucu
– nema dokaza o organskoj, sistemskoj ili metaboličkoj bolesti koja bi vjerojatno mogla objasniti simptome na rutinskim istraživanjima (uključujući gornju endoskopiju).
-

Dodatni kriteriji:

1. Bol se može izazvati gutanjem obroka, ublažiti gutanjem obroka ili se može pojaviti tijekom posta;
 2. Također mogu biti prisutni nadimanje, pražnjenje i mučnina nakon obroka;
 3. Trajno povraćanje vjerojatno sugerira drugi poremećaj;
 4. Žgaravica nije dispeptični simptom, ali često se može pojaviti istovremeno s EPS-om;
 5. Bol ne ispunjava bilijarne (žučne) kriterije boli;
 6. Simptomi koji se ublažavaju evakuacijom izmeta ili plinova općenito se ne bi trebali smatrati dijelom dispepsije;
 7. Ostali probavni simptomi (poput GERB-a i SIC-a) mogu postojati istovremeno s EPS-om.
-

Dispeptični simptomi vrlo su česti u općoj populaciji, s učestalošću od 10 do 45 % (Enck i sur., 2017; Piesseaux i sur., 2009). Učestalost je nešto veća kod žena te pušača i korisnika NSAR-a (nesteroidnih antireumatika), a učestalost po dobi razlikuje se između pojedinih studija. Kvaliteta života znatno je narušena, posebice kod bolesnika s funkcijskom dispepsijom (Ford i sur., 2015). Prevalencija (broj svih slučajeva pojedinih bolesti kod određenoga stanovništva u određenome periodu) FD-a u svijetu je između 5 i 11 % (Aziz i sur., 2018; Ford i sur., 2015). Većina bolesnika neće tražiti medicinsku pomoć, ali dio njih ipak hoće, posebno ako su simptomi izraženiji,

ako postoji strah od ozbiljnije bolesti, psihološki problemi ili neodgovarajuća psihosocijalna podrška (Koloski i sur., 2001; Moayyedi i sur., 2002).

Radovi koji su istraživali patofiziološke mehanizme funkcijske dispepsije uglavnom su objavljeni prije IV. Rimskih kriterija te većina njih definira FD prema I. i II. Rimskim kriterijima.

Nekoliko je patofizioloških mehanizama predloženo kao mogući uzrok dispeptičnih simptoma, ali patofiziologija funkcijske dispepsije još uvijek nije razjašnjena. Među najčešće su opisivanim mehanizmima odgođeno želučano pražnjenje, poremećena želučana prilagodba na hranu, preosjetljivost na želučanu distenziju (širenje želuca), upala sluznice (mukoze) niskoga stupnja, poremećena osjetljivost dvanaesnika ili duodenuma (početnoga dijela tankoga crijeva) na lipide ili kiselinu, poremećeni motilitet crijeva i disfunkcija središnjega živčanog sustava (Enck i sur., 2017; Tack i sur.; 2004).

a) Odgođeno želučano pražnjenje

Nekoliko je istraživanja ispitivalo povezanost odgođenoga želučanog pražnjenja s uzrokom i težinom simptoma FD-a. Većina je istraživanja provedena na malome uzorku ispitanika. U tim je istraživanjima čak 40 % bolesnika s funkcijskom dispepsijom pokazivalo znatno odgođeno želučano pražnjenje (Quartero i sur., 1998). Ipak, najveći broj radova ne nalazi dosljednu povezanost između odgođenoga želučanog pražnjenja i simptoma funkcijske dispepsije te je taj mehanizam i dalje otvoren za ispitivanje.

b) Poremećena želučana prilagodba na hranu

U normalnome funkcioniranju distalni (udaljeni) dio želuca služi za mljevenje hrane dok nije dovoljno sitna da prođe kroz pilorus (izlazni otvor želuca na prijelazu u dvanaesnik), a proksimalni (gornji) dio želuca služi kao spremnik tijekom i nakon hranjenja. Djelovanjem vagusa (parasimpatički živac) proksimalni se dio želuca opušta i ima funkciju spremnika te omogućuje želucu da podnese velike volumene/količine hrane bez povećanja intragastričnoga tlaka (tlak unutar želuca). U slučaju kad izostane opuštanje proksimalnoga dijela želuca dolazi do porasta intragastričnoga tlaka, aktivacije mehanoreceptora (receptora osjetljivih na mehaničke podražaje poput dodira, tlaka i vibracije) u stijenci želuca i razvoja simptoma dispepsije (Kindt i sur., 2006).

c) Preosjetljivost na širenje želuca (visceralna hipersenzitivnost)

Visceralnu hipersenzitivnost ili preosjetljivost (preosjetljivost unutrašnjih organa, u ovome slučaju želuca) karakterizira sniženi prag za izazivanje boli u prisutnosti normalnoga želučanog odgovora. Visceralna hipersenzitivnost, neovisna o odgođenome pražnjenju želuca, primijećena je

u bolesnika s funkcijskom dispepsijom (Farre i sur., 2013; Mertz i sur., 1998; Samsom i sur., 1999). Poremećena funkcija mehanoreceptora i odstupajuća obrada aferentnoga prijenosa informacija u kralježničnu moždinu ili mozak mogu igrati ulogu u patofiziologiji visceralne preosjetljivosti (Van Oudenhove i sur., 2010).

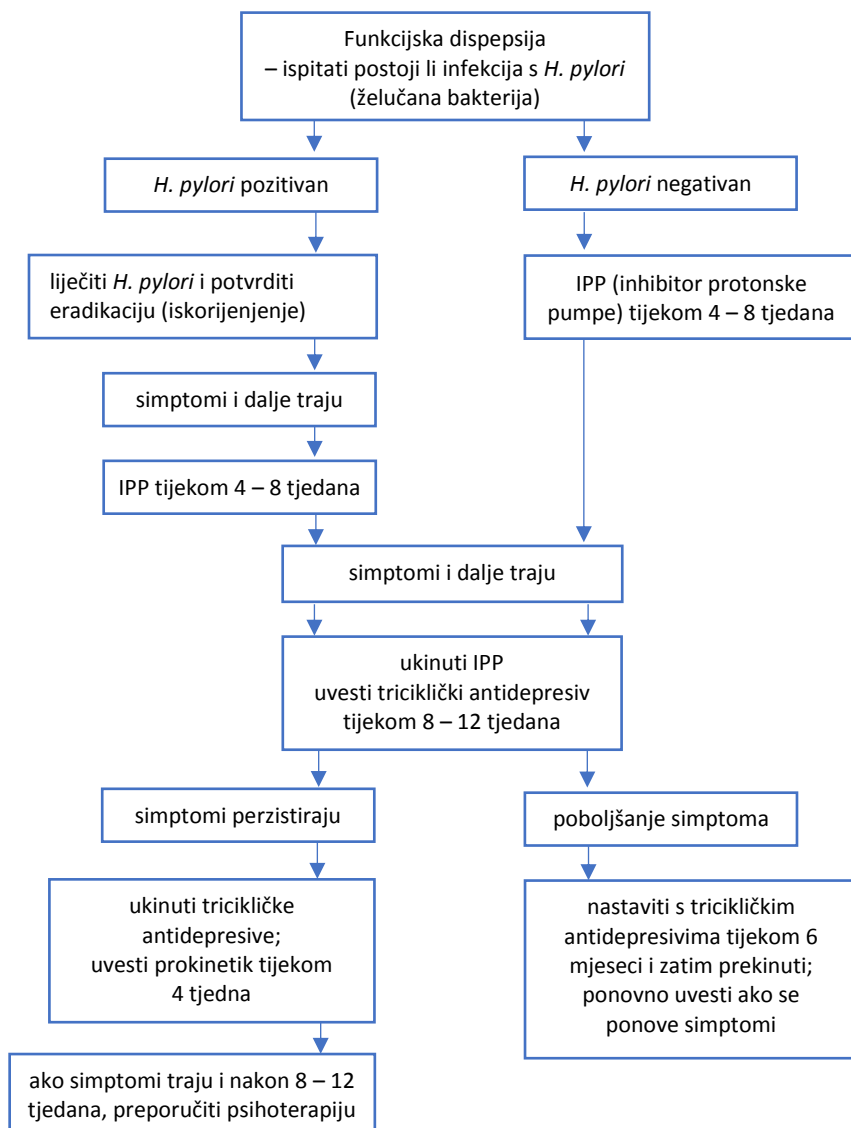
Kao mogući uzročnici dispepsije, slično drugim funkcijskim poremećajima probavnoga sustava, navode se genetička predispozicija, gastroenteritis (želučana infekcija) te poremećeno psihosocijalno funkcioniranje i dr. (Enck i sur., 2017; Tack i sur., 2004; Van Oudenhove i Aziz, 2013). Najčešći su psihijatrijski komorbiditeti u bolesnika s funkcijskom dispepsijom anksioznost, depresija, somatoformni poremećaji te povijest emocionalnoga i spolnog zlostavljanja u djetinjstvu.

Liječenje funkcijske dispepsije

Za liječenje funkcijske dispepsije najvažnijom se pokazuje promjena životnih navika u smislu zdravih prehrambenih navika, smanjene konzumacije kave te izbjegavanja alkohola i cigareta. Od lijekova preporuča se izbjegavati acetilsalicilnu kiselinu (aspirin) i NSAR-e (nesteroidni antireumatici).

Na *Slici 10.* prikazani su koraci u liječenju funkcijske dispepsije u odraslih.

U liječenju funkcijske dispepsije kod nekih bolesnika promjena je životnih navika bez uspjeha te se mora razmisliti o uvođenju specifičnih lijekova, iako je njihova učinkovitost ograničena. Kao što je prikazano na *Slici 10.*, najprije se bolesnik mora testirati na eventualno postojanje *H. pylori* (želučane bakterije) te ako ona postoji, mora se eradicirati (iskorijeniti). Ako simptomi postoje i nakon eradikacije *H. pylori*, nastavlja se s IPP-om (inhibitor protonske pumpe – lijekovi koji smanjuju izlučivanje želučane kiseline) tijekom 4 do 8 tjedana. U slučaju daljnjega trajanja simptoma ukida se IPP, a uvode triciklički antidepresivi, lijekovi koji se primarno koriste za liječenje depresije, ali imaju i drugu svrhu (npr. amitriptilin), tijekom 8 do 12 tjedana. Ako bolesnik ima pozitivan odgovor na triciklički antidepresiv, nastavlja se s njegovom primjenom tijekom 6 mjeseci, a zatim postupno prekida. U slučaju pojave ponovnih simptoma ponovno se uključuje u terapiju. Ako bolesnik nije imao adekvatan odgovor na triciklički antidepresiv nakon 12 tjedana primjene, u terapiju se uvodi prokinetik, lijek koji potiče motilitet želuca (npr. metoklopramid) tijekom 4 tjedna. Ako bolesnik i dalje ima simptome, preporuča se psihoterapija.

Slika 10. Shema liječenja funkcijske dispepsije

Shema je prilagođena prema Longstreth, G. F. i Lacy, B. E. (2019). *Approach to the adult with dyspepsia*. UpToDate. Za detalje vidi tekst.

1.3.2. Funkcijska konstipacija

Bolesnici vrlo često ne znaju što je točno konstipacija, odnosno različite druge pojmove smatraju konstipacijom (zatvorom). Najčešći su pojmovi koje koriste za definiranje konstipacije napinjanje (52 %), tvrde stolice (44 %) i

izostanak pokreta crijeva (crijevne peristaltike) (34 %) (Sandler i sur., 1987). Prema najnovijim IV. Rimskim kriterijima osoba ima funkcijsku konstipaciju (FK) ako ima najmanje dva simptoma u više od 25 % defekacija (pražnjenja stolice) u posljednja 3 mjeseca s početkom simptoma prije najmanje 6 mjeseci.

U *Tablici 3.* navedeni su dijagnostički kriteriji funkcijske konstipacije.

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji funkcijske konstipacije

FUNKCIJSKA KONSTIPACIJA (C2)*

1. 2 ili više simptoma u više od 25 % defekacija:
 - a. napinjanje,
 - b. kvrgave ili tvrde stolice,
 - c. osjećaj nepotpunoga pražnjenja,
 - d. osjećaj anorektalne opstrukcije / blokade,
 - e. manualni manevri (manualna evakuacija, pridržavanje dna zdjelice),
 - f. manje od 3 spontane crijevne peristaltike tjedno;
 2. Mekane su stolice rijetko prisutne bez laksativa;
 3. Nedovoljno kriterija za dijagnozu sindroma iritabilnoga crijeva.
-

* kriteriji su zadovoljeni u posljednja 3 mjeseca s početkom simptoma prije najmanje 6 mjeseci

Prevalencija konstipacije procjenjuje se na 14 % temeljem metaanalize 41 studije koje su uključivale 261 000 bolesnika iz cijeloga svijeta (Suarez i sur., 2011). Teško je odrediti točnu prevalenciju jer sve ovisi o tome koja se definicija konstipacije koristila u određenome istraživanju. Tako se u zapadnim zemljama procjenjuje prevalencija konstipacije između 3 % i 31 % (Pare i sur., 2001; Garrigues i sur., 2004; Walter i sur., 2002).

Kao rizični faktori za konstipaciju navode se starija životna dob, ženski spol, niži stupanj obrazovanja, niži socioekonomski status i manja tjelesna aktivnost (Sandler i sur., 1990; Suarez i sur., 2011; Stewart i sur., 2007; Dukas i sur., 2003).

Klinički se funkcijska konstipacija dijeli u tri kategorije – konstipacija normalnoga tranzita, konstipacija usporenoga tranzita i poremećaj defekacije.

- a) Konstipacija normalnoga tranzita. Stolica normalnom brzinom prolazi kroz debelo crijevo (Heaton i sur., 1994), a bolesnici obično imaju krivu predodžbu o učestalosti defekacije, odnosno o njezinu izostanku, što je često povezano sa psihološkim stresom (Ashref i sur., 1996).
- b) Konstipacija usporenoga tranzita češća je kod mladih žena, a karakterizirana je s manje od 1 stolice tjedno. Bolesnici imaju bolove u trbuhu i osjećaj nadutosti, a prehrana bogata vlaknima i laksativi uglavnom su bez učinka.
- c) Poremećaj defekacije uglavnom nastaje zbog nemogućnosti koordinacije abdominalnih i rektalnih mišića te mišića dna zdjelice.

Uglavnom je riječ o poremećaju koji počinje već u djetinjstvu. Karakteristika je učestalo napinjanje, nemogućnost potpunoga pražnjenja i česta potreba za manualnom evakuacijom.

Liječenje funkcijske konstipacije

Kao i kod funkcijske dispepsije, i u liječenju konstipacije ključna je promjena životnih navika. Učinkoviti su češća tjelesna aktivnost, izbjegavanje lijekova koji uzrokuju konstipaciju (npr. aluminijev hidroksid – česti antacid u slobodnoj prodaji, soli bizmuta, soli željeza, antikolinergici, sredstva protiv hipertenzije, narkotici te mnogi trankvilizatori i sedativi) i dovoljan unos tekućine (1,5 do 2 litre vode dnevno), uz hranu s najmanje 20 grama vlakana (Anti i sur., 1998). Usto, svaki put kad se osjeti poriv za stolicom treba otići na toalet i podići noge na oko 15 cm od poda prilikom defekacije da bi se smanjila napetost puborektalnoga mišića. Također je bitna psihološka potpora. Ako opisane metode nisu uspješne, moguća je primjena lijekova. Započinje se s osmotskim laksativima koji navlače vodu u lumen crijeva i tako povećavaju volumen stolice. U tu skupinu laksativa ubrajaju se magnezijeve soli, laktuloza i polietilenglikol. Ako nema učinka, prelazi se na stimulirajuće laksative (npr. ricinusovo ulje, sena, bisakodil) koji povećavaju motilitet crijeva, sekreciju vode i elektrolita u lumen crijeva, potiču lučenje prostaglandina (fiziološki aktivni lipidni spojevi) (Ikarashi i sur., 2011) i ubrzavaju tranzit kroz kolon (Manabe i sur., 2009). Ako nema odgovora, sljedeća su opcija prosekretorni laksativi (aktivator kloridnih kanala – lubiproston), agonisti gvanilat ciklaze C (npr. linaklotid, koji se koristi za simptomatsko liječenje umjerenoga do teškog oblika SIC-a s konstipacijom u odraslih osoba) i serotonergički laksativi (npr. prukaloprid, koji se koristi za simptomatsko liječenje kronične konstipacije u odraslih u kojih se laksativima nije uspjelo postići odgovarajuće olakšanje). Pored navedenih lijekova, preporuča se i anorektalna terapija biološkom povratnom spregom (engl. *biofeedback*) tijekom koje bolesnici vježbaju opuštanje mišića dna zdjelice i koordinaciju normalne defekacije. Ta se terapija pokazala učinkovitom u oko 67 % slučajeva (Enck, 1993).

1.3.3. Funkcijski poremećaji anorektuma

U ovome ćemo poglavlju dati kratak pregled funkcijskih poremećaja anorektuma koje sačinjavaju fekalna inkontinencija, funkcijska anorektalna bol i funkcijski poremećaji defekacije. Pokušat ćemo čitatelju približiti definiciju navedenih poremećaja kako ih definiraju IV. Rimski kriteriji te dijagnostičke i terapijske opcije.

Fekalna inkontinencija

Fekalna inkontinencija (nemogućnost zadržavanja stolice) medicinski je pojam za gubitak voljne kontrole defekacije. Označava nevoljnu defekaciju krute ili tekuće stolice, dok je pojam analne inkontinencije širi te osim navedenoga obuhvaća i nevoljnu kontrolu ili nemogućnost kontrole flatulencije (ispuštanje vjetrova). Dodatno se pojam prema mehanizmu može podijeliti na pasivnu inkontinenciju (kad osoba nema osjećaj potrebe za pražnjenjem crijeva) i urgenciju (kad postoji poriv za stolicom, ali se stolica ne može zadržati).

Epidemiologija

Funkcijska fekalna inkontinencija najčešći je poremećaj anorektuma, osobito kod starijih osoba. Prevalencija funkcijske fekalne inkontinencije kreće se od 7 % do 15 % u odraslih koji nisu hospitalizirani ili se ne nalaze u domovima za starije i nemoćne osobe (Rao i sur., 2016). Međutim, pojavnost je vjerojatno i češća nego što se prijavljuje, što zbog predrasuda medicinskoga osoblja i relativiziranja stanja, što zbog samih pacijenata i stigmatiziranja s kojim se oboljeli mogu suočiti. Taj se poremećaj susreće podjednako u žena i muškaraca, iako je nešto češći u žena (Ditah i sur., 2014; Landefeld i sur., 2008). Rizični čimbenici s kojima je to stanje povezano starija su životna dob, proljev, fekalna urgencija, urinarna inkontinencija, šećerna bolest i uzimanje oralne hormonske terapije (Halland i sur., 2013; Ng i sur., 2015; Markland i sur., 2010; Matthews i sur., 2013).

Mehanizam defekacije i patofiziologija

Zadržavanje stolice i plinova kompleksni je mehanizam koji ovisi o mnogobrojnim faktorima: anatomske barijere koju sačinjavaju mišići dna zdjelice te unutarnji i vanjski analni sfinkter, rektum i njegova osjetilna, odnosno proprioceptivna funkcija, rektalna popustljivost te anorektalni refleksi i održana inervacija (Bharucha, 2006). Osim navedenih, bitnu ulogu imaju konzistencija i volumen stolice, psihičko stanje pacijenta, vrijeme prolaska stolice kroz crijevo i drugi čimbenici.

Anatomsku barijeru prolasku stolice sačinjavaju rektum, unutarnji analni sfinkter, vanjski analni sfinkter i puborektalni mišić. Unutarnji analni sfinkter glatki je mišić koji nije pod voljnom kontrolom, a dominantno je odgovoran za tonus analnoga kanala u mirovanju, dok su druga dva pod voljnim utjecajem. Puborektalni mišić dio je mišića dna zdjelice. Njegova je zadaća održavanje oštrog kuta rektuma i svojim stezanjem sačinjava fizičku

barijeru prolasku stolice. Normalan proces defekacije obuhvaća kontrakciju abdominalnih mišića i ošita koja je koordinirana s opuštanjem mišića dna zdjelice i analnih sfinktera. Njihovo je opuštanje refleksno, a pojavljuje se kad prolaskom stolice dođe do porasta tlaka unutar analnoga kanala te voljne odluke i relaksacije vanjskoga analnog sfinktera koji pokreće kaskadu refleksnih reakcija. Poremećaj bilo kojega od navedenih mehanizama može dovesti do inkontinencije; ipak, poremećaj samo jednoga od njih rijetko će do nje dovesti zahvaljujući sinergiji svih navedenih čimbenika.

U kontekstu patogeneze inkontinencije, funkcija analnih sfinktera može biti narušena zbog traume (npr. nakon operacije ili poroda) ili može biti uzrokovana ozljedama kralježničke moždine i poremećajima provodljivosti živaca. Dodatni faktori koji pridonose inkontinenciji poremećena su rektalna popustljivost i poremećaji rektalne osjetljivosti (rektalna hiposenzitivnost i rektalna hipersenzitivnost). Rektalna popustljivost označava sposobnost rektuma za opuštanje i smanjivanje intrarektalnoga tlaka. Drugim riječima, porastom volumena stolice u rektumu intrarektalni tlak ostaje isti do kapaciteta od otprilike 300 mL, iznad kojega dolazi do osjećaja urgencije i potrebe za stolicom (Aitola i sur., 2010). Rektalna popustljivost može biti narušena u stanjima upale poput ulceroznoga kolitisa koji zahvaća rektum (ulcerozni proktitis), nakon zračenja, operacijskih zahvata, ozljeda kralježničke moždine itd.

Rektalna hiposenzitivnost (premala osjetljivost) i rektalna hipersenzitivnost (prejaka osjetljivost) također su stanja koja mogu biti uzrokom fekalne inkontinencije (Sun i sur., 1990). Kod rektalne hiposenzitivnosti dolazi do istjecanja stolice jer izostaje osjet punoće rektuma i posljedična adekvatna voljna kontrakcija vanjskoga analnog sfinktera (Bharucha i sur., 2005). Također, hiposenzitivnost rektalnoga kanala može dovesti do inkontinencije jer nakupljanjem tvrde stolice dolazi do prelijevanja tekuće i mekše stolice te curenja stolice. Kod takvih pacijenata mogu biti prisutni i fekalna inkontinencija i zatvor stolice. S druge strane, ako postoji rektalna hipersenzitivnost, pacijenti ne mogu zadržati normalan volumen stolice, stoga, osobito ako postoji i slabost anorektalnih sfinktera, nastupa inkontinencija.

Još je jedna bitna komponentna koja pridonosi kontinenciji rekto-analni inhibični refleks koji označava kratkotrajnu relaksaciju početnoga dijela unutarnjega analnog sfinktera te tako omogućava ispitivanje i razlikovanje rektalnoga sadržaja (kruta ili tekuća stolica, plin) i primjereni voljni odgovor na navedeno – zadržavanje ili započinjanje defekacije. Ako je taj refleks poremećen, to može doprinijeti neželjenomu istjecanju stolice.

Dijagnoza

Smjernice za postavljanje dijagnoze fekalne inkontinencije redefinirane su 2016. godine u IV. Rimskim kriterijima. Za postavljanje dijagnoze nužno je zadovoljiti kriterij ponavljajućega nekontroliranog istjecanja stolice kod osoba starijih od 4 godine, a navedeno mora biti zabilježeno barem dva puta u posljednja tri mjeseca (Rao i sur., 2016).

Za procjenu fekalne inkontinencije bitno je postaviti ciljana i jasna pitanja i definirati koliko često dolazi do gubitka kontrole nad stolicom, o kojoj je količini stolice i o kakvome tipu stolice riječ (tvrda, tekuća i/ili plinovi). Bitan je također podatak ima li osoba osjećaj nagona ili urgencije za stolicom ili oni izostaju. Navedeni podaci mogu nas usmjeriti pri postavljanju dijagnoze i liječenju. Ako osoba nema osjećaj nagona na stolicu, tad može postojati rektalna hiposenzitivnost i snižen tonus unutarnjega analnog sfinktera, dok, s druge strane, pacijenti s urgencijom mogu imati rektalnu hipersenzitivnost, smanjenu rektalnu popustljivost i oslabljen vanjski analni sfinkter. Osim detaljnih anamnestičkih podataka, nužno je napraviti i pregled anorektalnoga kanala prstom (digitorektalni pregled) radi procjene eventualnoga zadržavanja tvrde stolice u rektumu (impakcije stolice), postojanja opstruktivnih faktora na izlazu (npr. tumora), a može se procijeniti i tonus analnih sfinktera.

O sve većemu broju dostupnih dijagnostičkih metoda svjedoči i činjenica da je sugestija da se iz naziva toga poremećaja izbací ranije korištena riječ „funkcijski” s obzirom na to da je kod oboljelih ipak moguće utvrditi određeni poremećaj mehanizma defekacije na različitim razinama. Osim osnovnih laboratorijskih i endoskopskih pretraga (rektosigmoidoskopija i kolonoskopija), od metoda specifičnih za ispitivanje anorektalnih poremećaja na prvome je mjestu anorektalna manometrija, zatim radiološke slikovne metode (endoskopski ultrazvuk i magnetska rezonancija), metode defekografije (radiološko snimanje akta izbacivanja stolice) i elektromiografije, čime se ispituje mišićna i neurološka komponenta defekacije.

Postoji nekoliko vrsta sustava anorektalne manometrije, od onih s kanalima ispunjenim vodom do onih visoke rezolucije s mogućnošću trodimenzionalnoga prikaza. Ta se pretraga izvodi u specijaliziranim centrima putem rektalne probe ili katetera koji mjere intraluminalni tlak i tako procjenjuju anorektalnu funkciju. Neki od podataka koje tim putem možemo dobiti pritisak su analnoga kanala u mirovanju koji je posljedica kontrakcija unutarnjega analnog sfinktera te voljni pritisak analnoga kanala za koji je odgovoran vanjski analni sfinkter. Povišen pritisak analnoga kanala u mirovanju može biti posljedica spazma i često se susreće kod sindroma

iritabilnoga crijeva ili analnih fisura, dok je snižen tonus posljedica ozljeda ili degenerativnih promjena unutarnjega analnog sfinktera (Lee i sur., 2016). Nemogućnost dostatne voljne kontrakcije vanjskoga analnog sfinktera može također biti posljedica slabosti mišića ili ozljede samoga mišića ili poremećaj inervacije. Dio testiranja je i pokus izbacivanja balona i ispitivanje rektalne osjetljivosti – rektalne hiposenzitivnosti, odnosno rektalne hipersenzitivnosti. Rektalna hipersenzitivnost manifestira se kao snižen prag podražaja za osjet napuhnutosi balona, što se može susresti kod sindroma iritabilnoga crijeva ili proktitisa (upala rektalne sluznice), dok je povišen prag podražaja za osjet napuhnutosi balona (rektalna hiposenzitivnost) prisutan kod kronične konstipacije ili ozljeda kralježničke moždine (Azpiroz i sur., 2002).

Endoskopski ultrazvuk ili endorektalni ultrazvuk jednostavna je i jeftina metoda za procjenu ponajprije unutarnjega analnog sfinktera koji se može vrlo dobro prikazati zbog blizine sonde te se tako može izmjeriti njegova debljina i procijeniti integritet ili postojanje anorektalnih fistula (kanala između anorektuma i okolnih tkiva i kože) (Saldana Ruiz i sur., 2017). Vanjski analni sfinkter teže je dostupan toj metodi i za njegovu analizu bolji će nam prikaz dati magnetska rezonancija (MRI, prema engl. *Magnetic Resonance Imaging*). Osim boljega prikaza vanjskoga analnog sfinktera, nudi generalno bolji prikaz cjelokupnih anatomskih odnosa mišića dna zdjelice i rektuma. Dodatno se ta pretraga može nadograditi te koristiti za snimanje akta defekacije, u metodi koja se naziva MR defekografija, a dostupna je u visokospecijaliziranim ustanovama te omogućuje prikaz struktura koje sudjeluju prilikom defekacije u realnome vremenu te preciznu analizu mogućih poremećaja. Dodatna neurofiziološka ispitivanja, poput elektromiografije, provode se ako postoji sumnja na neurološka oštećenja.

Liječenje

Od metoda liječenja dostupna je farmakološka terapija za poboljšanje kvalitete stolice uz primjenu određenih nespecifičnih općih mjera, a od specifičnih metoda liječenja fekalne inkontinencije dostupne su *biofeedback* terapija, kirurške metode i metode koje koriste aplikaciju različitih sredstava u područje anorektuma. Od općih mjera bitno je održavati higijenu stolice, ponajprije putem prehrane, te se preporuča izbjegavanje one vrste hrane s kojom se mogu povezati događaji inkontinencije. Također je važno bolesnike educirati o eventualnim dodacima prehrani koji mogu pogoršati simptome, poput umjetnih sladila, pretjerane količine voćnoga šećera – fruktoze, ali i kofeinskih napitaka i vitaminskih, odnosno biljnih pripravaka. Preporučuju se obroci s visokim udjelom prehrambenih vlakana kod pacijenata koji imaju

tvrde stolice ili zatvor, odnosno izbjegavanje hrane s mnogo neprobavljivih ostataka kod onih koji imaju tegobe s mekšom stolicom ili proljevima. Ipak, treba imati na umu da hrana s mnogo ostataka može pogoršati tegobe kad je anorektalnom manometrijom utvrđena rektalna hipersenzitivnost jer bolesnici neće moći tolerirati povećan volumen stolice. Bitne su i druge mjere, poput lako dostupnoga toaleta i mobilnosti oboljelih, o čemu valja voditi računa, a nekim pacijentima može koristiti klizma toplom vodom kao metoda pražnjenja rektuma i sprječavanja rektalnoga prelijevanja stolice (curenja stolice), posebno ako postoji neurološko oboljenje kao uzrok inkontinencije.

Farmakološke metode većinom stavljaju fokus na liječenje proljeva ili zatvora kao faktora koji doprinose fekalnoj inkontinenciji. Pacijentima kod kojih je proljev mogući faktor inkontinencije preporuča se uzimanje lijeka za sprječavanje proljeva (antidijaroika) loperamida s ciljem postizanja formiranih stolica, a onda posljedično i mogućnošću zadržavanja stolice. Laksativi se, s druge strane, preporučuju kad postoji zatvor te prelijevanje tekuće stolice pored zadržane stolice, i to kad reguliranje zatvora stolice prehranom ne poluča adekvatne rezultate uz opće mjere i higijenu stolice. Inicijalno s ciljem postizanja stolice uredne konzistencije treba započeti s osmotskim diureticima (npr. laktuloza) koji omekšavanjem i povećanjem volumena stolice omogućuju lakše izbacivanje.

Tehnika biološke povratne sprege (*biofeedback*) koristi se za poticanje voljnoga učenja i reprogramiranja inače nesvjesnih radnji s ciljem bolje koordinacije mišića dna zdjelice i abdominalnih mišića koji sudjeluju u defekaciji. Sastoji se od površinskih elektroda koje se postavljaju na mišiće abdomena i rektalne sonde. Pokazala se učinkovitom u mnogobrojnim istraživanjima, ponajprije kad postoji urgencija ili rektalna hiposenzitivnost, iako su u tim istraživanjima prisutni određeni metodološki problemi pa je pouzdanost nalaza upitna (Heymen i sur., 2001; 2010). Cilj je vježbi poboljšati rektalnu osjetljivost i senzomotoričku koordinaciju. Da bi se ta metoda mogla provoditi, mora biti očuvana mogućnost kontrakcije vanjskoga analnog sfinktera, kao i anatomskih struktura koje sudjeluju u defekaciji, a moraju biti isključene neurološke i/ili psihijatrijske bolesti kao uzrok inkontinencije.

Invazivne metode liječenja koje preostaju za tegobe koje su otporne na druge oblike liječenja (ne odgovaraju na prethodno opisane načine liječenja) koriste različita sredstva koja se primjenjuju u područje vanjskoga analnog sfinktera ili kompleksne kirurške zahvate. Kod pasivne fekalne inkontinencije može se koristiti posebno prilagođena hijaluronska kiselina koja se aplicira u područje analnoga kanala i tako može povisiti tonus rektuma u mirovanju, a posljedično i doprinijeti kontinenciji (Graf i sur., 2011). Kirurške metode poput analne sfinkteroplastike mogu se koristiti kod teških stanja. Pogodnije su kad

postoji znatan anatomske defekt, primjerice, netom nakon ozljeda sfinktera nakon vaginalnoga poroda. Druge kirurške metode uključuju kiruršku resekciju i korištenje određenih mišića iz područja anorektuma sa svrhom povišenja tlaka rektuma u mirovanju (Madoff i sur., 1999). Postoje i metode kreiranja novoga sfinktera ili umjetnih sfinktera, ali zbog njihove dostupnosti, komplikacija i samoga zahvata koji bitno narušava opće funkcioniranje, nisu u rutinskoj uporabi (Mundy i sur., 2004). Kao krajnja metoda kirurškoga liječenja preostaje kolostomija (formiranje otvora na trbuhu za odvodnju stolice), također sa znatnim morbiditetom i posljedicama.

Funkcijska anorektalna bol

Klinički su sindromi koji pripadaju toj skupini sindrom mišića podizača anusa ili sindrom levatora (sindrom *levator ani*), nespecifična funkcijska anorektalna bol i prolazna bol u rektumu ili *proctalgia fugax*. Riječ je o kroničnim ili ponavljajućim bolovima u području rektuma, koji se ne mogu objasniti nekom drugom organskom bolešću rektuma i/ili zdjelice. Prema IV. Rimskim kriterijima razlikuju se u trajanju bolova i prisutnosti, odnosno odsutnosti anorektalne boli prilikom digitorektalnoga pregleda.

a) Sindrom mišića podizača anusa (sindrom levatora) i nespecifična anorektalna bol

Sindrom mišića podizača anusa poremećaj je koji se prema IV. Rimskim kriterijima definira kao kronična bol u području rektuma s epizodama bolova u trajanju najmanje 30 minuta, uz prisutnu bol prilikom pritiska puborektalnoga mišića tijekom digitorektalnoga pregleda. Bolovi su karakteristično tupoga karaktera, jači prilikom sjedenja nego u ležećemu položaju ili stajanju, izraženiji s lijeve strane, iako novija istraživanja navode generaliziranu bol na pritisak područja mišića podizača anusa (Nugent i sur., 2020). Bitno je napomenuti da izazvani bolovi prilikom pregleda moraju odgovarati tipičnim bolovima koje bolesnik inače osjeća. Ako bol prilikom digitorektalnoga pregleda izostane, a zadovoljeni su ostali kriteriji, riječ je o nespecifičnoj anorektalnoj boli. Pregled dijagnostičkih kriterija za sindrom levatora i nespecifičnu anorektalnu bol donosi se u *Tablicama 4. i 5.*

Tablica 4. Dijagnostički kriteriji za sindrom *levator ani***SINDROM LEVATORA (F2a) – dijagnostički kriteriji:**

Moraju uključiti sve od navedenoga:

1. Kronična ili ponavljajuća bol u području rektuma;
2. Epizode bolova traju 30 minuta ili duže;
3. Bolovi prilikom pritiska puborektalnoga mišića;
4. Isključeni su drugi uzroci anorektalne boli poput upalnih bolesti crijeva, anatomskih poremećaja mišića, fisura (analne vrijedi), tromboziranih hemoroida, prostatitisa (smetnje mokrenja), koccigodinije (bol u području trtične kosti).

* kriteriji moraju biti zadovoljeni za posljednja 3 mjeseca, s početkom simptoma barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze

Tablica 5. Dijagnostički kriteriji za nespecifičnu anorektalnu bol**NESPECIFIČNA ANOREKTALNA BOL (F2b) – dijagnostički kriteriji:**

1. Moraju obuhvaćati sve navedene kriterije za sindrom levatora;
2. Izostanak bolova na pritisak puborektalnoga mišića prilikom digitorektalnoga pregleda.

Osim ispunjavanja IV. Rimskih kriterija, ipak je potrebna i dodatna dijagnostička obrada. Iako nema jasnoga protokola, predlaže se primjena osnovnih endoskopskih i radioloških metoda radi isključenja eventualne organske patologije u podlozi (kolonoskopija, CT abdomena i zdjelice, MRI abdomena i zdjelice, endoanalni ultrazvuk, rektalna manometrija). Etiologija tih poremećaja nije dokraja razjašnjena, smatra se da su uzrokovani grčem (spazmom) mišića dna zdjelice, povišenim analnim tonusom u mirovanju i disinergičkom defekacijom koja se zamjećuje osobito kod oboljelih od sindroma levatora (Andromanakos i sur., 2011; Chiarioni i sur., 2010; Grimaud i sur., 1991). Psihijatrijski komorbiditeti mogu također biti dijelom etiopatogeneze (Renzi, 2010).

Dostupne su metode liječenja za te poremećaje *biofeedback* terapija, elektrogalvanska terapija (terapija strujom putem anorektalne sonde), digitorektalna masaža, spazmolitici (lijekovi za opuštanje mišićne mase) i *sitz* kupke (tople sjedeće kupke).

Najučinkovitijom se u liječenju prema istraživanju Chiarionija i suradnika (2010) pokazala *biofeedback* terapija, gdje je 87 % ispitanika osjetilo olakšanje bolova u usporedbi s 45 % za elektrogalvansku terapiju, odnosno 22 % za terapiju masažom. Ostale metode poput digitorektalne masaže, *sitz* kupki i korištenja spazmolitika imaju svoje mjesto u terapiji, premda izostaje njihov dugotrajniji učinak.

b) Prolazna bol u rektumu (*Proctalgia fugax*)

To je poremećaj karakteriziran naglim, oštrim i grčevitim bolovima u području rektuma koji traju većinom od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, ali ne preko 30 minuta, te potom spontano prođu. Kad se pojave, mogu dovesti do prekida svakodnevnih aktivnosti, a mogu se pojavljivati i tijekom noći. Potrebno je isključiti eventualne druge organske bolesti prije postavljanja dijagnoze. IV. Rimski dijagnostički kriteriji za taj poremećaj navedeni su u *Tablici 6*.

Tablica 6. Dijagnostički kriteriji za prolaznu bol u rektumu

PROCTALGIA FUGAX (F2c) – dijagnostički kriteriji:

Moraju biti zadovoljeni svi od nabrojenih:

1. Ponavljajuće epizode bolova u rektumu nepovezane s defekacijom;
 2. Epizode bolova traju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, maksimalno do 30 minuta;
 3. Između epizoda nema anorektalnih bolova;
 4. Moraju biti isključeni drugi uzroci rektalnih bolova (upalna bolest crijeva, apscesi, fisure, trombozirani hemoroidi, prostatitis ili veće strukturne abnormalnosti dna zdjelice).
-

* kriteriji moraju biti zadovoljeni za posljednja 3 mjeseca, s početkom simptoma barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze

Taj se poremećaj češće susreće u srednjoj životnoj dobi i kod osoba ženskoga spola (de Parades i sur., 2007). Rijetko se prijavljuje liječnicima, stoga ga rijetko susrećemo u praksi, premda prevalencija nije zanemariva te iznosi od 8 % do 18 % (Drossman i sur., 1993). Mehanizam nastanka povezuje se sa spazmom glatke muskulature anusa koji se reflektira povećanim tonusom anusa u mirovanju i zadebljanjem unutarnjega analnog sfinktera. Osim spazma glatke muskulature, kompresija pudendalnoga živca (povezuje genitalije s kralježnicom) može biti uzrokom poremećaja jer je pritisak na put živca izazvao tipične tegobe kod većine oboljelih (Takano, 2005). Zabilježena je i obiteljska pojavnost uz hipotezu o postojanju rijetke miopatije unutarnjega analnog sfinktera (Kamm i sur., 1991). Kod oboljelih su češće zabilježeni depresija i anksioznost (Atkin i sur., 2011).

Kod većine su oboljelih epizode bolova kratkotrajne i pojavljuju se sporadično, oko nekoliko puta godišnje (Thompson, 1984). Liječenje u tim slučajevima nije potrebno, nužno je provesti razgovor s pacijentima uz objašnjenje da je riječ o bezazlenome i benignom poremećaju u pozadini kojega nema težega organskog oboljenja. Ako su epizode češće i dugotrajnije, može se posegnuti za farmakološkom terapijom s ciljem opuštanja mišića upotrebom lijekova poput spazmolitika, blokatora kalcijских

kanala ili bronhodilatatora poput salbutamola koji može skratiti epizode pojave bolova (Eckardt i sur., 1996). Druge metode liječenja uključuju injekcije botulinum toksina (*botox*), također s ciljem opuštanja mišića. *Biofeedback* terapija pokazala se korisnom, osobito ako se taj poremećaj preklapa s poremećajima defekacije (Atkin i sur., 2011).

Funkcijski poremećaji defekacije

Mehanizam defekacije počiva na koordiniranome radu mišića abdomena, rektuma, anusa i mišića dna zdjelice. Kod većine pacijenata s funkcijskim poremećajima defekacije navedeni su mehanizmi nekoordinirani, što se onda manifestira paradoksalnim kontrakcijama anusa, neadekvatnom relaksacijom anusa ili nedostatnom pogonskom (propulzijskom) silom prilikom defekacije. Navedena poremećena koordinacija rezultirat će konstipacijom i/ili konstipacijskim tipom sindroma iritabilnoga crijeva, a dominantno će se oboljeli od toga poremećaja žaliti na pretjerano naprezanje prilikom obavljanja stolice, osjećaj nekompletnoga pražnjenja stolice, tvrdu stolicu ili potrebu za manualno potpomognutim manevrima izbacivanja stolice (Rao i sur., 2004). Za postavljanje dijagnoze služimo se IV. Rimskim kriterijima (*Tablica 7.*), a osim detaljne anamneze, ovdje su nam potrebne i druge specijalizirane metode koje uključuju anorektalnu manometriju i/ili radiološke metode defekografije. Dijagnoza se postavlja temeljem zadovoljavanja kriterija za funkcijsku konstipaciju i/ili konstipacijski oblik sindroma iritabilnoga crijeva, a gdje dodatno postoje dva od tri navedena nekoordinirana testa:

1. abnormalni test izbacivanja balona,
2. abnormalni obrazac evakuacije stolice zabilježen anorektalnom manometrijom ili analnom elektromiografijom,
3. poremećena rektalna evakuacija zabilježena radiološkim snimanjem.

Test izbacivanja balona sastoji se od pokušaja poticanja defekacije pomoću katetera napunjenoga toplom vodom (balonom) koji se postavlja u rektum. Bolesnik potom u sjedećemu položaju, u privatnosti, pokušava izbaciti balon, za što je obično potrebno od 1 do 2 minute. Dulje vrijeme ili nemogućnost izbacivanja balona mogu biti važni za dijagnozu, međutim, potrebno je dodatno ispitivanje i daljnja evaluacija koja uključuje anorektalnu manometriju ili metode defekografije.

Anorektalna manometrija može se smatrati metodom zlatnoga standarda za dijagnostiku funkcijskih poremećaja defekacije u korelaciji s ostalim kriterijima za postavljanje dijagnoze. Ovisno o rezultatima

anorektalne manometrije, taj se poremećaj može podijeliti na četiri podtipa (Rao i sur., 1998; 2004) na temelju mjerenja tlakova u području rektuma i anusa.

Tablica 7. Dijagnostički kriteriji za funkcijski poremećaj defekacije

FUNKCIJSKI PROMEĆAJI DEFEKACIJE (F3)
Dijagnostički kriteriji za funkcijske poremećaje defekacije:
1. Pacijent mora zadovoljiti kriterije za funkcijsku konstipaciju i/ili konstipacijski oblik sindroma iritabilnoga crijeva; 2. Prilikom ponavljajućih pokušaja defekacije moraju se zabilježiti značajke poremećene evakuacije stolice dokazane dvama od triju navedenih testova: a. abnormalnim testom izbacivanja balona, b. abnormalnim obrascem evakuacije stolice zabilježenim anorektalnom manometrijom ili analnom elektromiografijom, c. poremećenom rektalnom evakuacijom zabilježenom radiološkim snimanjem.
Oboljeli koji zadovoljavaju kriterije mogu se svrstati u dvije kategorije:
A. dijagnostički kriteriji za neadekvatnu defekacijsku propulziju (tip II i tip IV) Anorektalnom manometrijom izmjerene neadekvante propulzijske sile sa ili bez neprimjerenih kontrakcija analnoga sfinktera i/ili mišića dna zdjelice. B. dijagnostički kriteriji za disinergičku defekaciju (tip I i tip III) Neprimjerene kontrakcije mišića dna zdjelice zabilježene anorektalnom manometrijom s adekvatnim propulzijskim silama prilikom simuliranja defekacije.

* kriteriji moraju biti zadovoljeni za posljednja 3 mjeseca, s početkom simptoma barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze

Rao i suradnici (2019) opisuju etiologiju toga poremećaja multifaktorskom, a smatra se da je riječ o stečenome, ponašajnom poremećaju defekacije. Dalje opisuju čimbenike koji doprinose razvoju funkcijskih poremećaja defekacije od kojih izdvajamo poremećaj na razini osi mozak – crijeva, neprimjerene navike odlaska na toalet, bolnu defekaciju, poremećen proces učenja kontrole stolice u djetinjstvu, rektalnu hiposenzitivnost, sporo vrijeme prolaska stolice kroz crijevo, ali i poremećaje položaja prilikom defekacije ili ozljede pri porodu te ozljede kralježnice. Kod oboljelih je zabilježena veća pojavnost psihijatrijskih poremećaja poput anksioznosti, depresije i opsesivno-kompulzivnih poremećaja (Heymen i sur., 1993; Nehra i sur., 2000). Važnom se pokazala i povijest spolnoga zlostavljanja, posebice za žene (Leroi i sur., 1995).

Kao zlatni standard u liječenju funkcijskih poremećaja defekacije nameće se metoda *biofeedback* terapije, kojom se nastoje ispraviti pogrešni obrasci defekacije. Radi se u specijaliziranim centrima, a pokazala je najbolje

kratkoročne i dugoročne rezultate (Rao i sur., 2015). Druge metode liječenja sastoje se od općih mjera poput adekvatnoga unosa vlakana, dostatnoga unosa tekućine i redovite tjelovježbe. Bitna je edukacija o higijeni stolice te je važno da pacijenti nastoje obaviti stolicu dva puta dnevno, ponajprije oko pola sata nakon obroka, da bi se iskoristio gastrokolični refleks (fiziološki refleks koji rezultira aktivacijom crijeva nakon uzimanja hrane kao pomoć u defekaciji), te da nastoje uspostaviti naviku obavljanja stolice otprilike u isto doba dana. Laksativi se mogu koristiti u kombinaciji s već navedenim metodama, ali uz oprez.

1.3.4. Sindrom iritabilnoga crijeva

Sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) kronični je funkcijski poremećaj probavnoga sustava karakteriziran kroničnim bolovima u trbuhu uz poremećaj u defekaciji, ali bez organskoga uzroka. Često je prisutna i nadutost, ali nije ključna za postavljanje dijagnoze (Mearin i sur., 2016). Prema važećim IV. Rimskim kriterijima sindrom iritabilnoga crijeva definira se kako je navedeno u *Tablici 8*.

Tablica 8. Dijagnostički kriteriji za sindrom iritabilnoga crijeva

SINDROM IRITABILNOGA CRIJEVA (C1)*
ponavljajuća bol u abdomenu najmanje 1 dan u tjednu u posljednja 3 mjeseca, povezana s 2 ili više simptoma:
▪ povezana s defekacijom; ▪ povezana s promjenom u učestalosti stolice; ▪ povezana s promjenom u izgledu stolice.

* kriteriji moraju biti zadovoljeni u posljednja 3 mjeseca, s početkom simptoma barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze

Sindrom iritabilnoga crijeva čest je poremećaj i zahvaća 1 od 10 osoba u svijetu, s prevalencijom 1 – 45 % (ovisno o tome koji su kriteriji korišteni prilikom istraživanja) (Lovell i sur., 2012). Veća je učestalost u žena i osoba mlađih od 50 godina (Lovell i sur., 2012). S obzirom na izgled stolice, prema Bristolskoj skali pražnjenja crijeva (vidi poglavlje 1.4.2.) SIC se može podijeliti u četiri podtipa: konstipacijski tip (SIC-K), dijarealni tip (SIC-D), miješani tip (SIC-M) i neodređeni ili neklasificirani tip (SIC-N). Prema jednoj metaanalizi 22 % osoba ima SIC-K, 23 % SIC-D, 24 % SIC-M, a ostali koji nisu mogli biti kategorizirani pripali su podtipu SIC-N (Lovell i sur., 2012). Sindrom iritabilnoga crijeva, koji je središnja tema ove monografije, detaljno je opisan u poglavljima koja slijede.

Zaključno, u ovome smo poglavlju na pregledan i jednostavan način nastojali objasniti najčešće funkcijske poremećaje probavnoga sustava. Pritom smo koristili recentne IV. Rimske kriterije koji nam pomažu u postavljanju dijagnoze tih funkcijskih poremećaja. Ukazali smo i na dijagnostičke pretrage koje treba napraviti kod tih poremećaja, kao i na mogućnosti liječenja. Način suvremenoga života koji je povezan sa stresom, promjenama načina prehrane, neki operativni zahvati u području abdomena te starija životna dob pridonose porastu funkcijskih poremećaja probavnoga sustava opisanih u ovome poglavlju.

1.4. Biosihosocijalni pogled na sindrom iritabilnoga crijeva: dijagnostika, klinička slika, mogućnosti liječenja, potencijalni uzroci i zdravstveni ishodi



*Ostaje samo naučena odlučnost
na licu kojim izlazim pred ljudska bića
i pravim se da mogu govoriti
sve ono što treba reći*

Monika Herceg

U sljedećim ćemo se poglavljima posebno usmjeriti na sindrom iritabilnoga crijeva (SIC), najčešći funkcijski gastrointestinalni poremećaj. Riječ je o poremećaju odnosa između mozga i crijeva, koji je rezultat složenih recipročnih interakcija između bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika (Drossman i Hasler, 2016; Drossman i Keefer, 2016; Van Oudenhove i sur., 2016).

Opisat ćemo postupak dijagnosticiranja SIC-a pomoću definiranih kriterija, prezentaciju SIC-a od epidemiološke do kliničke slike te pristupe liječenju SIC-a. Potom ćemo se usmjeriti na opis ključnih komponenti biopsihosocijalnoga modela SIC-a: genetičke i okolinske čimbenike, osnove fiziologije crijeva i cijeli spektar psihosocijalnih čimbenika koji se odnose na crte ličnosti oboljelih osoba i odgovor na stres, spoznajne i afektivne procese povezane sa SIC-om te ponašanje osoba sa SIC-om. Konačno, pokušat ćemo objasniti začarani krug održavanja simptoma SIC-a i čimbenike koji u njemu sudjeluju. Također ćemo raspraviti o zdravstvenim ishodima bolesti povezanim s percepcijom bolesti i kvalitetom života.

1.4.1. Dijagnostika sindroma iritabilnoga crijeva: Kako znam da imam SIC?

Goran Hauser, Marinko Marušić i Mladenka Tkalčić

Bolesti bez uzroka istodobno su bolesti bez lijeka.

Clément Rosset

Kroz povijest je sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) bilo neprepoznato i nepriznato stanje koje su ondašnji liječnici nazivali različitim imenima. Govorilo se tada da je riječ o „bolesti bez bolesti”, misleći na činjenicu da kod SIC-a nije moguće pronaći organski uzrok (upala, suženje, proširenje, čir i sl.) te je on „nevidljiv” liječniku. Također, SIC je često nazivan „nervozno crijevo” ili čak „psihoza probavnoga trakta”. Naravno, sve je to bila posljedica nerazumijevanja prirode bolesti ili, možda još i više, nerazumijevanja patofiziologije poremećaja gastrointestinalnoga trakta (GIT), kao i vrlo skromnih dijagnostičkih mogućnosti.

Nažalost, ni danas stanje nije mnogo bolje. Podaci pokazuju da osoba sa simptomima SIC-a u prosjeku posjeti troje liječnika tijekom tri godine prije nego što se postavi dijagnoza (Lacey, 2006). Kao što smo u prvome poglavlju naglasili, u medicini je još uvijek prisutno razmišljanje da su „organske” ili strukturno utemeljene bolesti stvarne i autentične, dok su funkcijske, nestrukturne bolesti, poput SIC-a, manje stvarne (Drossman i Rudy, 2021). Takva pogrešna interpretacija često dovodi do frustracije kod dijela liječnika kad pokušavaju razumjeti, dijagnosticirati i učinkovito liječiti stanja koja objektivni testovi ne mogu utvrditi, što često vodi do prekomjernoga upućivanja bolesnika na različite pretrage s ciljem da se ipak pronađe „nešto opipljivo”. Najveći dio dijagnostičkih metoda u gastroenterologiji usmjeren je na tzv. slikovne metode kojima se nastoji prikazati neki jasan poremećaj, suženje i proširenje crijeva, tumor i sl. Navedenoga kod funkcijskih bolesti GIT-a nema i zato je vrlo teško dokazati postojanje bolesti. I danas kažemo da je dijagnoza funkcijskih bolesti probavnoga trakta, pa tako i SIC-a, dijagnoza „isključenja”. To znači da se najprije isključe druge, organske bolesti GIT-a i tek tad se zaključi – pacijent vrlo vjerojatno ima SIC. Međutim, takav je pristup vrlo često problematičan iz nekoliko razloga. Funkcijske bolesti probavnoga sustava, među kojima je SIC najčešći i najsloženiji poremećaj, vrlo su česta stanja i predstavljaju jedan od najvažnijih razloga posjeta gastroenterologu. Ako se takav stav zadrži te se svakomu pacijentu najprije isključuju druge bolesti GIT-a, to znači ogromno povećanje broja pregleda želuca (*ezofagogastroskopija*) i crijeva (*kolonoskopija*), kao i veliku količinu laboratorijskih, radioloških i inih nalaza. To je medicinski i ekonomski neopravdano, a poneke su od tih pretraga invazivne i znaju biti vrlo neugodne

i potencijalno opasne za pacijente. Imajući u vidu da od SIC-a češće obolijeva mlađa, radno aktivna populacija kod koje je manja učestalost organskih bolesti kao što je npr. rak probavne cijevi, problem još više dobiva na značenju. Stoga je nužno razviti precizan dijagnostički algoritam čiji je cilj skratiti obradu pacijenata, smanjiti broj pretraga na najmanju moguću mjeru i osigurati da se kod što manjega broja pacijenata propusti otkriti neka organska bolest.

Razvoj dijagnostičkih kriterija za funkcijske poremećaje probavnoga sustava datira u 1978. godinu kad su Manning i suradnici objavili svoje kriterije (Manning i sur., 1978). Krajem osamdesetih godina prošloga stoljeća počinju se razvijati Rimski kriteriji koji su donekle unaprijedili Manningove kriterije. Od uspostavljanja Rimskih kriterija 1990. godine do danas bilo je nekoliko revizija i ažuriranja: I. Rimski (1994), II. Rimski (2000), III. Rimski (2006) i IV. Rimski kriteriji (2016). Već je započeo rad na V. Rimskim kriterijima za koje se očekuje da će biti dovršeni 2026. godine (Drossman i Rudy, 2021). Rimski su kriteriji postali glavni oslonac liječnicima u dijagnostici SIC-a, ali i ostalih funkcijskih bolesti (Drossman i Hasler, 2016). IV. Rimski kriteriji, koji su trenutno na snazi, za dijagnozu sindroma iritabilnoga crijeva uključuju pacijente koji imaju ponavljajuću bol u trbuhu u prosjeku najmanje jedan dan tjedno tijekom prethodna tri mjeseca koja je povezana s dvama ili više od sljedećih simptoma (vidi *Tablicu 8.* u poglavlju 1.3.):

- bol se može smanjiti ili pojačati nakon pražnjenja crijeva;
- bol je povezana s promjenom učestalosti stolice;
- bol je povezana s promjenom oblika ili izgleda stolice.

Popratni simptomi uključuju sljedeće:

- promjene u izbacivanju stolice (naprezanje i/ili osjećaj hitnosti);
- mukoreja (pojačano izlučivanje sluzi);
- nadimanje trbuha ili subjektivni osjećaj rastezanja trbuha.

Inicijalni probir za SIC može se napraviti popunjavanjem jednostavnoga upitnika koji možete pronaći na mrežnim stranicama Hrvatskoga udruženja za neurogastromotilitet (HUNM): <https://www.hunm.eu/hr/rome-iv-upitnik-imate-li-sindrom-iritabilnog-kolona>

Iako su Rimski kriteriji značili veliku pomoć u svakodnevnome radu liječnika, jasno je da nijedan kriterijski postupak koji je utemeljen samo na simptomima nije u potpunosti pogodan za dijagnosticiranje SIC-a. Danas se veliki naponi ulažu u poboljšanje razumijevanja patofizioloških mehanizama SIC-a, čime bi se omogućilo uzročno postavljanje dijagnoze i pronalazak određenih laboratorijsko-instrumentalnih metoda za dijagnostiku SIC-a. To je iznimno važno s obzirom na to da jednom postavljena dijagnoza SIC-a obično znači doživotnu dijagnozu i važno je biti što je moguće precizniji kod njezina postavljanja.

Simptomi koji obilježavaju SIC vrlo su česti i u ostalim bolestima GIT-a te ponekad dolazi do preklapanja (npr. upalne bolesti crijeva i sl.). Pored preklapanja s ostalim gastrointestinalnim poremećajima, moguća je i pojava izvancrijevnih ili ekstraintestinalnih znakova bolesti. Uobičajeno se pojavljuju različiti psihološki i psihijatrijski problemi, poput veće učestalosti anksioznosti i depresivnosti (Hu i sur., 2021). Također, moguće je pojavljivanje fibromijalgije, glavobolje migrenskoga tipa i sl., a zajednička poveznica tih poremećaja mogla bi biti promijenjena crijevna mikrobiota i sistemski upalni odgovor (Arzani i sur., 2020; Erdrich i sur., 2020).

Koja su najčešća GI stanja čiji se simptomi mogu preklapati sa simptomima SIC-a?

Celijakija

Celijakija je imunološki posredovana bolest u kojoj hrana koja sadrži protein gluten dovodi do promjene na crijevima. Zbog upalnih promjena crijeвне sluznice dolazi do propadanja crijevnih resica, a posljedica je toga oslabljena resorpcija hranjivih tvari. To dovodi do proljeva, grčeva u trbuhu, mršavljenja, a kod djece i do zaostajanja u razvoju. I SIC i celijakija pojavljuju se u sličnim dobnim skupinama, imaju često slične simptome, a nerijetko se obje bolesti mogu pronaći kod iste osobe. Dokazano je da je učestalost celijakije veća u osoba sa SIC-om nego u općoj populaciji (Irvine i sur., 2017). To je posebno izraženo u pacijenata koji imaju oblik SIC-a s prevladavajućim proljevom (SIC-D), stoga se kod tih pacijenata preporuča svakako ispitati postojanje celijakije (serološko testiranje i biopsija sluznice tankoga crijeva). Detaljnije informacije o podtipovima SIC-a potražite u sljedećemu poglavlju (1.4.2.).

Nepodnošenje (netolerancija ili intolerancija) laktoze

Nedostatak enzima laktaze dovodi do nemogućnosti ili nedovoljne mogućnosti probavljanja laktoze (šećer koji se nalazi u mlijeku i mliječnim proizvodima), uz dolazak neprobavljene laktoze u debelo crijevo. Nepodnošenje laktoze odnosi se na probavne simptome kao što su nadutost, proljev i bolovi u trbuhu koji se pojavljuju kao rezultat stvaranja plinova i drugih proizvoda bakterijske fermentacije u probavnome sustavu.

Zasad se u Hrvatskoj ne može napraviti izdisajni test na laktozu ili genski test pa se dijagnoza toga poremećaja postavlja na osnovi izostavljanja unošenja laktoze (eliminacijska dijeta) i samim time poboljšanjem subjektivnih tegoba ili, vrlo rijetko, testom određivanja šećera u krvi nakon unošenja laktoze (izostanak porasta šećera u krvi upućuje na neadekvatnu razgradnju laktoze u crijevima) (Marušić, 2015; Zheng i sur., 2015).

Kronične upalne bolesti crijeva

Jedna je od najvećih poteškoća dijagnostike SIC-a nedostatak bioloških markera koji bi upućivali na SIC ili barem isključili njegovo postojanje. Tu je velik problem preklapanje s kroničnim upalnim bolestima crijeva kao što su Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK). Problem je tim veći kad znamo da se kronične upalne bolesti crijeva češće pojavljuju u mlađoj i radno aktivnoj populaciji kod koje je pojava SIC-a također učestalija. Samo oslanjanje na procjenu simptoma neće uvijek biti od koristi te je potrebno napraviti dodatne laboratorijske testove. Najjednostavniji su, ali ne i najpouzdaniji testovi analiza C-reaktivnoga proteina (CRP) i sedimentacija eritrocita (SE). Riječ je o nespecifičnim pokazateljima upale. Zato se danas velike nade polažu u upalne markere koji nastaju u crijevima, a među njima posebno su važni fekalni laktoferin (Kane i sur., 2003; Sidhu i sur., 2010) i fekalni kalprotektin (Plavšić i sur., 2015; Sidhu i sur., 2010; van Rheenen i sur., 2010). Ta su dva upalna markera vrlo specifična za upalne bolesti crijeva i ako su negativni, s velikom vjerojatnošću možemo reći da pacijent nema upalnu bolest crijeva, već je vjerojatno riječ o SIC-u.

Crijevne infekcije

SIC se ponekad pojavljuje u osoba koje su preboljele crijevne infekcije, ali i simptomi crijevnih infekcija mogu biti slični simptomima SIC-a. Srećom, u zapadnome su svijetu crijevne infekcije najčešće stanja koja ne izazivaju dugotrajnije i opasne posljedice te uglavnom prolaze spontano. Stoga se ne preporuča rutinsko testiranje na crijevne patogene kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na SIC. Pažnju treba obratiti jedino kod infestacije (invazije) parazitom *Giardia lamblia* koja je česta u zapadnoj populaciji, ali ipak i ona samo u specifičnim situacijama: kod djece u vrtićima ili kod osoba koje piju vodu iz nepouzdatih izvora (npr. pijenje izvorske vode, boravak u krajevima gdje je već bilo potvrđenih slučajeva i sl.).

Međutim, treba imati na umu da se kod oko 10 % do 30 % osoba koje su preboljele crijevnu infekciju s jakim proljevom pojavljuje SIC (Burstall i sur., 2006). To se stanje naziva postinfektivnim SIC-om (PI-SIC) i posebno je često kod žena. PI-SIC je povezan s poremećajem crijevne mikrobiote i ima određene specifičnosti u liječenju i dijagnostici (Barbara i sur., 2019). Vremensko razdoblje od preboljele infekcije do pojave SIC-a nije definirano i može biti do desetak godina.

Kod postavljanja dijagnoze SIC-a trebamo isključiti još nekoliko bolesti koje se svojim simptomima preklapaju sa SIC-om, a koje ćemo opisati u sljedećim odlomcima.

Mikroskopski kolitis

Riječ je o bolesti čija se dijagnoza postavlja u suradnji s patologom. Sličnosti i razlike između SIC-a i mikroskopskoga kolitisa prikazane su u *Tablici 9.* (Lacy i sur., 2021; Marušić, 2015).

Tablica 9. Sličnosti i razlike između SIC-a i mikroskopskoga kolitisa

	SINDROM IRITABILNOGA CRIJEVA	MIKROSKOPSKI KOLITIS
Pojava bolesti	Kod mlađih osoba, < 50 g.	Kod starijih osoba, > 50 g.
Konzistencija stolice	Promjenjiva mekša/tvrđa	Vodenasta/mekša
Abdominalna bol	Obvezna	Povremena
Noćne proljevaste stolice	Vrlo rijetko	Moguće
Osjećaj nepotpunoga crijevnog pražnjenja	Uobičajeno	Ne
Gubitak tjelesne mase	Ne	Uobičajeno
Inkontinencija stolice	Rijetko	Uobičajeno
Osjećaj sitosti/nadutosti	Uobičajeno	Rijetko
Prateće autoimune bolesti	Ne	Da

Karcinoidni sindrom

Karcinoidni sindrom nastaje kod bolesnika s karcinoidnim tumorom. U nekim svojim simptomima može se preklapati sa SIC-om. S obzirom da se određeni simptomi pojavljuju i kod SIC-a i kod karcinoidnoga sindroma, u diferencijalnoj je dijagnostici potrebno misliti i na karcinoid te napraviti laboratorijsku analizu kromogranina A u serumu i 5-hidroksiindoloctene kiseline u 24-satnome urinu (Marušić, 2015). Sličnosti i razlike između SIC-a i karcinoidnoga sindroma prikazane su u *Tablici 10.*

Tablica 10. Sličnosti i razlike između SIC-a i karcinoidnoga sindroma

	SINDROM IRITABILNOGA CRIJEVA	KARCINOIDNI SINDROM
Izgled stolice	Često vodenasta (mala količina), s prisutnom sluzi, a u trećine bolesnika prisutna je krv	Većinom vodenasta stolica
Noćni proljevi	Ne	Mogući
Zatvori	Da	Ne
Crvenilo kože (engl. <i>flushing</i>)	Ne	Da
Abdominalna bol	Da	Povremeno
Bol popušta nakon crijevnoga pražnjenja	Da	-

Divertikuloza debeloga crijeva (kolona) – divertikulitis

U određenim situacijama kod nekih pacijenta u obzir trebamo uzeti i divertikulozu kolona (prisutnost divertikula, vrećastih izbočenja u stijenci debeloga crijeva). Sindrom iritabilnoga crijeva u većini je slučajeva prisutan kod mlađih ženskih osoba, dok se divertikulozna bolest kolona povezuje sa starijom populacijom obaju spolova. Divertikulozna bolest obično je epizodna, kratkotrajna i često reagira na liječenje vlaknima, laksativima, antibioticima ili kirurškim uklanjanjem dijela kolona s divertikulima. Suprotno tomu, SIC je obično kroničan i ponavlja se (Yamadaamori i sur., 2014). Treba imati na umu da je divertikulitis akutno stanje koje se liječi antibioticima, dok divertikuloza reagira na gore opisane prehrambene promjene.

Endoskopske pretrage

Pitanje endoskopskih pretraga, kad ih koristiti i komu su namijenjene jedno je od najvažnijih pitanja u dijagnostici SIC-a. Kao što smo već naveli, budući da je najveći broj oboljelih od SIC-a mlađa, radno aktivna populacija, prekomjerno upućivanje na kolonoskopiju nema medicinsko ni ekonomsko opravdanje. Pretraga je invazivna, priprema je također neugodna i zato indikacije trebaju biti što jasnije. Smatra se da rutinsko upućivanje na kolonoskopiju u pacijenata mlađih od 45 godina, a bez upozoravajućih znakova, nema medicinskoga opravdanja. U *Tablici 11.* navedeni su glavni simptomi koji mogu upućivati na postojanje organske bolesti, kad je nužno uputiti bolesnika na dodatne dijagnostičke postupke (tzv. crvene zastavice).

Tablica 11. Znaci upozorenja na organsku bolest crijeva (crvene zastavice)

Znaci upozorenja na organsku bolest crijeva (crvene zastavice)	
Tjelesna masa	Nenamjerni gubitak tjelesne mase za više od 10 % tijekom posljednja 3 mjeseca
Krv u stolici	Krv u stolici za koju nije potvrđeno da je porijeklom od hemoroida ili analne fisure
Obiteljska anamneza	Postojanje sindroma nasljedne polipoze crijeva, rani rak (prije 50. godine života) u srodnika u prvome i drugom koljenu, upalne bolesti crijeva i/ili celijakija u obitelji
Simptomi	Povišena temperatura, simptomi koji se pojavljuju tijekom noći

Treba naglasiti da kolonoskopija nema dijagnostičku vrijednost u SIC-u, osim kao metoda za isključivanje drugih bolesti. Zato je važno da liječnik informira bolesnika tako da mu objasni dijagnozu, sve pojmove koji se s njom povezuju i raspravi s njime o mogućnostima liječenja. Također, treba odgovoriti na sva pitanja i uzeti u obzir zabrinutost bolesnika da njihovi

simptomi upućuju na ozbiljnu, životno ugrožavajuću bolest, poput raka debeloga crijeva.

SIC ne povećava rizik za razvoj upalnih bolesti crijeva ili raka debeloga crijeva, ali ni ne smanjuje rizik za razvoj drugih bolesti. Zato je bitno oboljele od SIC-a potaknuti da se, kao i opća populacija, uključe u nacionalne programe probira na kolorektalni karcinom.

Testiranje na alergene iz hrane

Većina osoba sa SIC-om smatra da određena hrana potiče njihove simptome te često svjesno izbjegavaju tu hranu, koja najčešće uključuje mlijeko i mliječne proizvode, žitarice (pšenično brašno), luk, češnjak, mahunarke, kupus, dimljene proizvode, prženu i paprenu hranu te kofein (El-Salhy i sur., 2015). Međutim, to ne treba poistovjećivati s alergijom na hranu. Prave alergije na hranu u odraslih su osoba vrlo rijetke (najčešće se pojavljuju na školjke, kikiriki, ribe, jaja i brašno), tako da učinci te hrane koju pacijenti izbjegavaju nisu posredovani alergijskim reakcijama, već drugim čimbenicima. Zato poseban problem predstavljaju testovi na alergene iz hrane. U posljednje su vrijeme javnosti široko dostupni mnogobrojni testovi na netoleranciju hrane, no većinom su neprovjereni i nepouzdani te je njihov jedini rezultat prekomjeran broj lažno pozitivnih nalaza! Stoga možemo zaključiti da neselektivno testiranje na alergene iz hrane ne pridonosi kvaliteti dijagnostičkoga postupka SIC-a.

Uzimanje anamneze

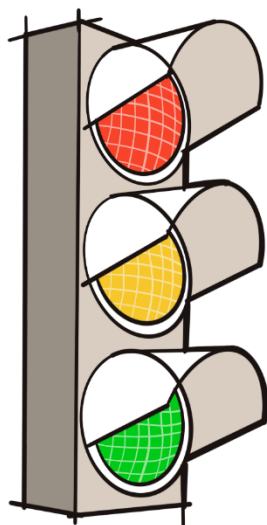
U medicini je uobičajeno reći da sve kreće od razgovora s pacijentom, tj. od uzimanja anamneze ili povijesti bolesti. Nažalost, liječnici su u današnje vrijeme skloniji pacijenta poslati na različita testiranja, a detaljan, usmjeren i pažljiv razgovor (pre)često se zapostavlja. Tijekom razgovora s pacijentom i pažljivim slušanjem prilično dobro možemo isključiti postojanje nekih drugih bolesti, voditi dijagnostički postupak u pravome smjeru i, ono što je najvažnije, steći povjerenje pacijenta i pokazati empatiju koja je osnova kasnijega terapijskog uspjeha. Temeljem anamneze pacijente možemo kategorizirati u podtipove SIC-a (detaljni podaci o podtipovima SIC-a nalaze se u poglavlju 1.4.2.), što nam je od presudne važnosti za terapiju. Dijagnozu SIC-a trebalo bi se, što je više moguće, postavljati kao pozitivnu, a ne kao isključnu dijagnozu. Bolesnicima koji nemaju upozoravajuće simptome može se preporučiti odgoda dijagnostičke obrade te ih liječiti empirijski. Time će se bitno smanjiti broj nepotrebnih testova i pretraga.

Zaključimo, dijagnoza SIC-a postavlja se na temelju iskaza bolesnika o simptomima, korištenjem formalnih Rimskih kriterija. Uslijed nedostatka pouzdanoga biomarkera SIC se najbolje razumije u okviru biopsihosocijalnoga modela (BPS), detaljno opisanoga u prvome poglavlju. Stoga je važno pri postavljanju dijagnoze, osim medicinskoga pregleda i definiranja simptoma, napraviti procjenu psihosocijalnoga funkcioniranja osobe. Drugim riječima, ključnim se pokazuje da liječnik potvrdi i prihvatiti realnost bolesnikovih pritužbi, postavi dijagnozu na temelju Rimskih kriterija, ali i vodi računa ne samo o njegovim simptomima, već i o psihosocijalnim čimbenicima koji ih prate (Drossman i Rudy, 2021). Poznato je da su psihosocijalni čimbenici snažno povezani s težinom simptoma SIC-a te je upravo rano otkrivanje osoba s visokim rizikom ključno radi osiguranja primjerenoga i pravovremenog liječenja, prije nego što se njihovo stanje pogorša (Lackner i sur., 2012; Laird i Lackner, 2017).

U sljedećemu poglavlju opisat ćemo i objasniti razloge za uvođenje psihosocijalne procjene u rutinski dijagnostički postupak.

1.4.1.1. Psihosocijalna procjena: otkrivanje psihosocijalnih rizičnih čimbenika

Lackner i suradnici (2012), polazeći od koncepta „crvenih zastavica” kao pokazatelja znakova upozorenja moguće organske patologije u podlozi simptoma (*Tablica 11.*), skovali su pojam „žutih zastavica” koji se odnosi na psihosocijalne faktore povezane s lošim odgovorom na standardno liječenje (*Slika 11.*). Žute se zastavice odnose na jaku bol, klinički značajnu anksioznost, klinički značajnu depresivnost, povijest traumatskih iskustava, loše strategije suočavanja i interferenciju simptoma sa svakodnevnim aktivnostima. Te se zastavice mogu koristiti za otkrivanje bolesnika kod kojih će odgovor na isključivo biomedicinsko liječenje biti slab i koji će imati koristi od multimodalnoga pristupa. Osim navedenih psihosocijalnih faktora, u obzir treba uzeti i cjelokupnu težinu simptoma SIC-a, samoeфикаsnost suočavanja sa stresom, visceralnu anksioznost i kvalitetu života. Za sve navedene psihosocijalne čimbenike postoje valjane i pouzdane mjere, koje su kratko opisane u posljednjemu dijelu ove monografije (poglavlje 3.4.).

Slika 11. Shematski prikaz koncepta „kliničkih zastavica” ili „kliničkoga semafora”**CRVENA ZASTAVICA**

ozbiljni simptomi koji upućuju na potencijalne strukturne ili metaboličke probleme (krvave stolice, nenamjerni gubitak tjelesne mase i slično)

ŽUTA ZASTAVICA

psihosocijalni faktori koji mogu utjecati na izražavanje simptoma, bolesnička ponašanja i odgovor na liječenje

ZELENA ZASTAVICA

provođenje uobičajenoga kliničkog postupka

Opis *Slike 11.* Utemeljen na konceptu „crvenih zastavica”, pojam „žutih zastavica” odnosi se na psihosocijalne faktore koji imaju prognostičko značenje za oboljele od SIC-a. Ti faktori mogu utjecati na percepciju simptoma, ponašanje i tijek bolesti. Prilagođeno prema Lackner, J. M., Gudleski, G. D., Haroon, M. L., Krasner, S. S., Katz, L. A., Firth, R. S., Sitrin, M. D., Radziwon, C. i Wurl, A. (2012). Proactive screening for psychosocial risk factors in moderate to severe patients with irritable bowel syndrome: the predictive validity of the Rome III psychosocial alarm questionnaire. *Neuroenterology*, 1, 1–7.

Psihosocijalna procjena nije nužna za postavljanje dijagnoze SIC-a i nije dio redovite kliničke prakse u radu s oboljelima od SIC-a. Međutim, zbog prije opisanih razloga, bilo bi važno i poželjno formalno je uključiti u postupak dijagnostike, u obliku primjene kratkih, provjerenih trijažnih instrumenata. Liječnik bolesnicima treba objasniti zašto se trijažni instrumenti ispunjavaju i posebno opisati svaku mjeru. Nakon primjene instrumenata liječnik treba raspraviti s pacijentom o rezultatima dobivenima na svakoj mjeri i o mogućim načinima liječenja. Preporuka je ponovno primijeniti iste instrumente pri budućim susretima u kontekstu praćenja tijeka bolesti za svakoga pojedinog bolesnika.

Kad se otkriju „žute zastavice” ili drugi relevantni psihosocijalni problemi, liječnik educira oboljelu osobu o povezanosti pojedinih psihosocijalnih čimbenika, primjerice, stresa, i GI simptoma te se uz navedeni trijažni postupak i praćenje pacijenata preporučuje korištenje dnevnika simptoma i dnevnih stresnih događaja s ciljem identificiranja onih događaja koji mogu prethoditi pojavi simptoma ili mogu dovesti do njihova pogoršanja (Lacey, 2006).

Zaključno, dijagnostički postupak, kao i učinkovitost i kvaliteta zdravstvene skrbi za oboljele od SIC-a, mogu se bitno unaprijediti provođenjem rutinskoga trijažnog postupka za psihosocijalne čimbenike koji su povezani s kliničkim ishodima. Psihosocijalne „žute zastavice” mogu otkriti oboljele osobe koje će najviše koristi imati od multimodalnoga terapijskog pristupa. Kao što naglašavaju Laird i Lackner (2017), takva rutinska procjena može potaknuti raspravu o osjetljivim pojedincima, pružiti vrijedan uvid u složenost njihova profila simptoma i pomoći u donošenju odluka koje će u konačnici rezultirati poboljšanjem kliničkih ishoda – ublažavanjem simptoma i povećanjem kvalitete života.

1.4.2. Klinička prezentacija sindroma iritabilnoga crijeva: kako se moja bolest manifestira?

Agata Ladić

Sindrom iritabilnoga crijeva je „bolest s tisuću lica”.

Giulia Enders

Svaki bolesnik sa sindromom iritabilnoga crijeva (SIC) predstavlja izazov i u ambulanti liječnika obiteljske medicine i liječnika gastroenterologa. S obzirom da je riječ o sindromu čija se dijagnoza postavlja na temelju uklapanja u određene kriterije, evaluacija nije uvijek jednostavna.

Povijesni pristup

Tijekom proteklih desetljeća dijagnosticiranje SIC-a doživjelo je nekoliko preinaka. Klinički doživljaj sindroma datira u 50-e godine prošloga stoljeća, kad je postavljen prvi koncept iritabilnoga crijeva u časopisu *Rocky Mountain Medical Journal*, gdje je opisano nekoliko bolesnika koji su razvili proljev i konstipaciju praćenu bolnim abdomenom, a bez izoliranoga mikrobiološkog uzročnika. Smatralo se da je bolest nastupila uslijed određenoga psihološkog poremećaja ili mentalnoga stresa (Brown, 1950).

Kao što smo opisali u prethodnome poglavlju, britanski liječnik Manning objavljuje 1978. godine tzv. Manningove kriterije za postavljanje dijagnoze SIC-a (Manning i sur., 1978). Najvažniji kriteriji koje je Manning uzimao u obzir bili su bol u trbuhu, olakšanje boli nakon defekacije, učestalije i proljevaste stolice u napadima boli, vidljivo širenje (distenzija) trbušne stijenke, primjese sluzi u stolici te osjećaj nepotpunoga pražnjenja nakon defekacije. Manningovi kriteriji predstavljaju početak ere istraživanja sindroma te u sljedećim desetljećima dolazi do ekspanzije istraživanja. U Rimu se 1990.

godine prvi put sastaje skupina eksperata koja donosi tzv. Rimske kriterije pomoću kojih se liječnicima olakšava postavljanje dijagnoze SIC-a. Posljednji susret ekspertne skupine bio je 2016. godine u Rimu i tad su doneseni IV. Rimski kriteriji. Ta posljednja verzija donekle je promijenila udio bolesnika sa sindromom u općoj populaciji, s obzirom na to da je dio bolesnika iz kategorije iritabilnoga crijeva „premješten” u zdravu populaciju. Donošenje novih kriterija bilo je nužno jer su tijekom desetljeća koje je prethodilo sastanku ekspertne skupine 2016. godine mnogobrojni znanstvenici tražili biomarkere (biološke značajke bolesti koje se objektivno mogu izmjeriti) koji bi definirali SIC. Iako nije pronađen jedinstveni biomarker koji bi jednoznačno potvrdio dijagnozu SIC-a, došlo je do potrebe za validacijom kompletnoga sustava. U kliničkoj se praksi stoga važno pridržavati Rimskih kriterija da bi se ujednačila epidemiološka i terapijska istraživanja.

Epidemiološka slika

Literatura nudi mnogobrojne epidemiološke studije koje nam približavaju odnos SIC-a i drugih gastroenteroloških bolesti – u kontekstu incidencije, prevalencije, spola, socioekonomskih čimbenika i sl. Slika sindroma većim je dijelom globalno uniformna (ujednačena), no manje su varijacije uočene od kontinenta do kontinenta, od države do države te između pojedinih regija unutar iste države. Tomu pridonosi kompleksnost sindroma, ali i različita percepcija SIC-a u određenoj populaciji. Nadalje, prehrambene i životne navike, industrijalizacija te edukacijska postignuća uvelike utječu na konačan ishod sindroma.

Metaanaliza iz 2020. godine obradila je 184 epidemiološke studije iz 34 zemlje. Podaci te metaanalize pokazali su da je zbrojna prevalencija (broj svih slučajeva pojedinih bolesti kod određenoga stanovništva u određenome periodu) sindroma prema III. Rimskim kriterijima 9,2 %, a prema IV. Rimskim kriterijima 3,8 % (Oka i sur., 2020). Iz navedenoga je vidljivo da je prema novijim kriterijima značajno manji postotak oboljelih od SIC-a. Međutim, stvarni život može odudarati od tih statističkih podataka te je u svakoj daljnjoj analizi potrebno uzeti u obzir konkretne podatke iz vlastite države.

U Hrvatskoj su od početka ovoga tisućljeća provedene tri studije – u gradu Zagrebu (Baretić, 2002), Osječko-baranjskoj županiji (Ebling i sur., 2011) te Bjelovarsko-bilogorskoj županiji (Nikolić, 2015). U navedenim studijama populacijski presjek daje naslutiti da je u Hrvatskoj riječ o važnome problemu, odnosno, prema jednome od istraživanja, čak 28 % populacije pati od SIC-a! Međutim, s obzirom na to da su te studije provedene prije donošenja IV. Rimskih kriterija, može se pretpostaviti da su te brojke i u Hrvatskoj bitno niže.

Nadalje, prevalencija nije jednaka u ženskoj i muškoj populaciji. U već navedenoj metaanalizi (Oka i sur., 2020) zbirna prevalencija SIC-a iznosi 12 % u ženskoj populaciji te 8,6 % u muškoj populaciji. Hrvatske studije podupiru tezu o većemu udjelu žena u zahvaćenoj populaciji. Prema istraživanju Nikolić i suradnika (2015) 67 % od ukupne populacije sa SIC-om sačinjavaju žene, a 33 % muškarci. U istraživanju Ebling i suradnika (2011) 64 % populacije sa SIC-om sačinjavaju žene, a 36 % muškarci. U zagrebačkoj studiji (Baretić, 2002) 65 % populacije sa SIC-om sačinjavaju žene, a 35 % muškarci.

SIC se pojavljuje u svim dobnim skupinama, uključivo pedijatrijsku populaciju i starije osobe. Otprilike 50 % bolesnika sa SIC-om navodi da su prve simptome imali prije 35. godine života (Canavan i sur., 2014), a prevalencija je 25 % niža u osoba starijih od 50 godina. Sveobuhvatno istraživanje iz 2018. godine, u kojemu je jedna od glavnih zemalja istraživača bila i Hrvatska, obuhvatilo je funkcijske poremećaje dječje dobi (Scarpato i sur., 2018). Među funkcijskim poremećajima dječje dobi jedan je od najučestalijih upravo SIC. Djeca su u navedenom istraživanju bila podijeljena u dvije dobne skupine: 4 – 10 godina te 11 – 17 godina. U prvoj je skupini SIC potvrđen u 4 % djece, a u drugoj u 5,6 % djece. Zanimljivo je da, kao i u odrasloj dobi, prevladava ženski spol (u starijoj je dobnoj skupini sindrom prisutan u 37 % ženskih osoba te 21 % muških).

Klinička slika

SIC se pojavljuje u nekoliko kliničkih slika: SIC s dominantnom dijarejom ili proljevom (SIC-D), SIC s dominantnom konstipacijom ili zatvorom stolice (SIC-K), miješani oblik SIC-a (SIC-M) te neklasificirani SIC (SIC-N). Također, kao poseban entitet izdvaja se postinfektivni SIC (PI-SIC).

Prema IV. Rimskim kriterijima temeljni obrazac SIC-a sačinjava ponavljajuća (rekurentna) abdominalna bol koja se pojavljuje minimalno jednom tjedno tijekom uzastopna 3 mjeseca, povezana s dvama ili više kriterija: povezana s defekacijom, početak povezan s promjenom konzistencije stolice ili početak povezan s promjenom frekvencije stolice (vidi *Tablicu 8.* u poglavlju 1.3.). S obzirom na to da dio bolesnika ima simptome vrlo slične SIC-u, ali ne uklapaju se u navedene kriterije, terapijski im se pristupa kao da je riječ o SIC-u. Stoga je te kriterije važno promatrati kao pomoćno sredstvo u liječenju bolesnika, a ne kao okvir u koji bi se bolesnik trebao uklopiti.

Iako se prema IV. Rimskim kriterijima na podtipove SIC-a ne nastoji gledati kao na posebne entitete (konstipacija, dijareja, miješani oblik, neklasificirani oblik), ta je podjela u svakodnevnome kliničkom radu potrebna i ujedno vrlo korisna, unatoč tomu što tijekom vremena određeni bolesnik

može prijeći iz dominantno jednoga oblika u drugi oblik. Jednako tako i bol može varirati tijekom vremena u pojedinoga bolesnika. Za razlučivanje pojedinih podtipova u klasifikaciji se često koristi Bristolska skala stolice (*Slika 12.*) koja kliničarima pomaže u određivanju o kojemu je podtipu sindroma iritabilnoga crijeva riječ.

Slika 12. Bristolska skala stolice



Prilagođeno prema Mearin, F., Lacy, B. E., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J, Simren, M. i Spiller, R. (2016). Bowel disorders. *Gastroenterology*, 150, 1393–1407.

SIC je poremećaj koji nije povezan s određenim strukturnim ili biokemijskim abnormalnostima, barem uz danas dostupne laboratorijske, radiološke i funkcijske metode.

Glavne su karakteristike sindroma već navedena bol u abdomenu i nelagoda, promjena ritma pražnjenja stolice te nadutost. Osim toga, SIC je često povezan s drugim komorbiditetima, kao što su fibromijalgija, pretjerano aktivan mokraćni mjehur, migrena, depresija, tjeskoba i visceralna osjetljivost (Enck i sur., 2016).

Podtipovi sindroma iritabilnoga crijeva

Miješani oblik SIC-a

Dosadašnja su istraživanja pokazala da je najčešći oblik SIC-a miješani oblik – SIC-M. Prevalencija toga kliničkog podtipa iznosi od 30 do 63 % (Drossman i sur., 2005; Mearin i sur., 2003; Spiller i sur., 2008). Miješani je oblik u kliničku prosudbu uveden tek s III. Rimskim kriterijima, dok se dotad dijelio u dvije skupine – SIC s dijarejom i bez nje. Međutim, velik je dio bolesnika zapravo imao alternirajući oblik pražnjenja crijeva pa je uistinu i postojala potreba za zasebnim entitetom. SIC-M definiran je miješanom formom stolice, odnosno uključuje i tvrdu/brabonjastu i mekanu/vodenastu stolicu u minimalno 25 % evakuacija od svake. Sačinjava ga heterogena grupa simptoma koju karakteriziraju varijabilni simptomi uobičajeno povezani i s dijarealnim (SIC-D) i s konstipirajućim oblikom (SIC-K).

Studija Su i suradnika (2013) pokazala je da se oko trećine bolesnika može pogrešno klasificirati zbog utjecaja medikamenata koji uzrokuju ili proljev ili tvrdu stolicu. Bolesnici koji primaju određeno liječenje imaju teže i prolongirane simptome u odnosu na druge dvije trećine bolesnika, većina relapsa (ponovna pojava ili aktivacija bolesti) i remisija (prolazno poboljšanje stanja bolesti koje se očituje popuštanjem ili nestankom njezinih bitnih znakova) kratka je, a gornji i donji GI simptomi te psihološki simptomi slični su onima u podtipovima SIC-K i SIC-D. Prema toj studiji dvije trećine bolesnika prijavljivale su abnormalnu frekvenciju pokretanja crijeva minimalno 25 % vremena, dok je otprilike jedna trećina imala normalnu frekvenciju pokreta crijeva. Grupa koja je bila liječena prethodno je imala dulje i teže crijevne simptome. To sugerira da je grupa bolesnika s težim simptomima koristila lijekove do one točke gdje su možda premašili cilj normalne konzistencije i frekvencije stolice (Su i sur., 2013).

Ta podskupina bolesnika također prijavljuje simptome koje inače imaju i pacijenti s prevladavajućom konstipacijom (naprezanje, nepotpuna evakuacija, manualna evakuacija) i pacijenti s prevladavajućom dijarejom (urgencija). Brazilska studija Kibune-Nagasako i suradnika iz 2016. godine opažala je raspodjelu simptoma među podtipovima. Pokazalo se da je nadutost bila značajno povezana s podtipom SIC-M u odnosu na podtip SIC-D, ali je također naprezanje bilo značajno češće u podtipu SIC-M u odnosu na podtip SIC-D, odnosno, pojavnost je bila gotovo jednaka kao i u podtipu SIC-K.

Bolesnici iz podtipa SIC-M u toj su studiji češće imali gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB – stanje kod kojega se pojavljuje povrat kiselog želučanog sadržaja u jednjak i usta, a kod određenoga broja oboljelih i u gornje dišne putove) u odnosu na podtip SIC-D i češće anksioznost u odnosu na podtip SIC-C. Također, češće su imali borborigme (zvukove kruljenja), sluz,

nadutost, naprezanje i urgenciju te kroničnu glavobolju. Sumarno, podtip SIC-M definiran je s više od 25 % crijevnih pokreta tipa 1 i tipa 2 prema Bristolskoj skali te s više od 25 % pokreta tipa 6 i tipa 7 (Lacy i sur., 2016).

Podtip s dominantnom dijarejom (SIC-D)

Podtip s predominantnom dijarejom definira više od 25 % crijevnih pokreta tipa 6 ili tipa 7 prema Bristolskoj skali stolice, a manje od 25 % pokreta tipa 1 ili tipa 2. Isto tako, dijagnozu podtipa SIC-D podržava ako bolesnik navodi minimalno 3 različita tipa stolice u tjedan dana. Dakle, riječ je o učestalim kašastim ili manjemu broju kašasto-proljevastih defekacija. Defekacije su učestalije u jutarnjim satima, kad je peristaltika ubrzana i burna.

Podtip s dominantnom konstipacijom (SIC-K)

Riječ je o podtipu s dominantnim zatvorom/konstipacijom. Kod tih bolesnika više od 25 % pokreta crijeva sačinjavaju tip 1 i tip 2 prema Bristolskoj skali stolice, a manje od 25 % pokreti tipa 6 i tipa 7. Bolesnicima velik problem predstavlja izostanak svakodnevne defekacije. Taj podtip dominantno karakteriziraju bolovi i distenzija abdomena te otežane, neredovite ili izrazito otežane defekacije uz osjećaj nepotpunoga pražnjenja crijeva.

Neklasificirani podtip (SIC-N)

Tomu podtipu SIC-a pripadaju svi oni slučajevi koji nisu uvršteni u druge podtipove, odnosno manje od 25 % pokreta pripada tipu 1 i tipu 2 te tipu 6 i tipu 7.

Postinfektivni SIC (PI-SIC)

Postinfektivni SIC zaseban je entitet koji postoji upravo zbog činjenice da dio bolesnika razvije kliničku sliku sindroma nakon infekcije određenim crijevnim patogenom. Najčešće je riječ o epizodi akutnoga gastroenteritisa koji za posljedicu ima poremećaj rada crijeva. Upravo ta činjenica razlikuje postinfektivni SIC od ostalih podtipova: poznato je vrijeme početka bolesti. Dio studija prijavio je incidenciju između 5 % i 32 % (Thabane i Marshall, 2009). Smatra se da je u tome entitetu riječ o perzistentnoj (dugotrajnoj) supkliničkoj upali, promjenama crijeвне propusnosti i promjeni mikrobiote. Moguće je i postojanje određenih rizičnih čimbenika, kao što su demografski, psihološki poremećaji i težina enteralne (crijeвне) bolesti. Kod postinfektivnoga SIC-a riječ je o nelagodi u abdomenu, nadutosti i proljevu koji traju unatoč nestanku inicijalnoga patogena. Dojam je da rizik postinfektivnoga SIC-a korelira s težinom akutne infekcije crijeva, tako da se

dvostruko povećava ako proljev traje dulje od jednoga tjedna te više od trostruko ako proljev traje dulje od 3 tjedna (Marshall i sur., 2006).

Ovdje je povećan i broj T-limfocita i mastocita, kao što je povećana i ekspresija proupalnih citokina (upalnih posrednika). To bi zapravo značilo da su patogeni organizmi na neki način razbili crijevnu barijernu funkciju i oslobodili kroničnu upalnu reakciju koja podržava simptome SIC-a (Dunlop i sur., 2003).

U patogenezi postinfektivnoga SIC-a kao najčešći uzročnici navedene su bakterije *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* i *E. coli*, no do danas nije otkriveno nose li sve te bakterije isti rizik (Thabane i Marshall, 2009). Prema dosadašnjim studijama rizik razvoja postinfektivnoga SIC-a viši je u ženskoj u odnosu na mušku populaciju (Marshall i sur., 2006).

Sykes i suradnici uočili su da osobe s ranijim psihijatrijskim dijagnozama, od kojih se naročito izdvajaju tjeskobni ili anksiozni poremećaji, također imaju povećan rizik od PI-SIC-a nakon akutnoga gastroenteritisa (Sykes i sur., 2003). Prognoza PI-SIC-a uglavnom je povoljna – riječ je o spontanome i postupnom smanjenju simptoma u većine bolesnika (Thabane i Marshall, 2009).

U zaključku, važno je znati da sindrom iritabilnoga crijeva dolazi u više kliničkih oblika, tijekom vremena može prelaziti iz jednoga u drugi oblik te je broj remisija i relapsa individualan i vrlo nepredvidljiv. Terapijski će pristup stoga ovisiti o kliničkoj slici u trenutku relapsa bolesti. U sljedećemu su poglavlju opisani različiti pristupi liječenju SIC-a.

1.4.3. Liječenje sindroma iritabilnoga crijeva: što mogu učiniti da ublažim i kontroliram simptome?

Agata Ladić

*Nažalost, još uvijek ne postoji magična tableta
ili način prehrane koji će izliječiti SIC.*

Jeffrey M. Lackner

Liječenje sindroma iritabilnoga crijeva (SIC) jednako je složeno kao što su i klinička slika i dijagnostika. U liječenju je potrebno spojiti umijeće slušanja bolesnika, savjetovanja i adekvatne primjene lijekova. U skladu s biopsihosocijalnim modelom, liječenje obuhvaća farmakoterapiju i psihološke tretmane uz promjene prehrambenih navika i životnoga stila.

Prvi je korak u liječenju razgovor s bolesnikom koji se sastoji u objašnjenju prirode problema te ukazivanju na činjenicu da nije riječ o zloćudnome (malignom) poremećaju. Pritom je važno naglasiti da svaki

bolesnik može bitno pridonijeti poboljšanju vlastitoga stanja, no potrebna je motivacija i volja za provođenjem određenih životnih promjena.

Liječenje je individualno i ovisi o vodećim simptomima. U nastavku su detaljnije objašnjeni oblici liječenja koji su dostupni u Republici Hrvatskoj u trenutku pisanja ovoga teksta.

1.4.3.1. Nefarmakološko liječenje – prehrambeni aspekt i životni stil

Bolesnik treba najprije preispitati vlastite prehrambene navike te pokušati uočiti koja hrana potiče pojavu ili razvoj određenih simptoma. To će najbolje postići vođenjem dnevnika prehrane u koji upisuje namirnice koje unosi pri pojedinome obroku te simptome koji se potencijalno pojave ili razviju uz unos tih istih namirnica. Iako je vođenje dnevnika često zamarajuće i naizgled nepotrebno, uvidom u dnevnik dobit će se informacije relevantne za daljnje liječenje (detaljnije o načinu vođenja dnevnika pročitajte u poglavlju 3.3.).

Među namirnicama koje češće izazivaju probavne ili gastrointestinalne (GI) simptome nalaze se kava (kofein), disaharidi (saharoza ili šećer, laktoza ili mliječni šećer, maltoza ili slad), leguminoze (biljke koje pripadaju skupini mahunastoga povrća), kupusnjače, a također zaslađivači sorbitol i manitol. Izbjegavanjem navedenih namirnica smanjuje se i mogućnost pogoršanja simptoma u dijela bolesnika.

Dijeta bogata vlaknima

U liječenju SIC-a bolesnicima se često preporučuje dijeta bogata vlaknima koja povećavaju volumen stolice te ubrzavaju prijenos tvari kroz debelo crijevo. Osim navedenih, potencijalni su mehanizmi biljnih vlakana i poželjne interakcije s imunskim, živčanim i endokrinim sustavom.

Vlakna se dijele na topiva i netopiva: topiva se vlakna u dodiru s vodom otapaju, bubre i stvaraju želatinoznu masu koja crijevo štiti od apsorpcije različitih tvari. Topiva se vlakna ne mogu probaviti u crijevu, ali ih u crijevu fermentiraju korisne bakterije. Pritom nastaju kratkolančane masne kiseline koje su važne za prehranu crijevnih stanica (engl. SCFA, *Short-Chain Fatty Acids*), a povećan volumen stolice uzrokovan bubrenjem vlakana potencira mogućnost povećanoga izbacivanja bakterija koje imaju potencijalno štetno (patogeno) djelovanje putem stolice (Longo i sur., 2011).

Netopiva vlakna prolaze kroz probavni sustav većim dijelom nepromijenjena, no zbog sposobnosti apsorpcije vode pomažu u redovitome pražnjenju crijeva. S obzirom na to da netopiva vlakna (posebice celuloza i lignin) mogu dodatno pogoršati bol i širenje (distenziju) abdomena, ne

preporučuju se dijelu bolesnika sa SIC-om kod kojih dominira bolna komponenta sindroma.

Primjeri hrane bogate topivim i netopivim vlaknima navedeni su u *Tablici 12*.

Efikasnost vlakana ovisi o njihovoj strukturi, no noviji dokazi govore u prilog učinkovitosti samo topivih vlakana. Dnevna preporuka za unos vlakana iznosi 14 g / 1000 kcal, odnosno, zbirna je preporučena dnevna doza 25 – 35 g vlakana (Augustin i sur., 2020). Namirnice s točnim udjelom vlakana dostupne su na mnogobrojnim mrežnim stranicama (npr. <https://encian.hr/blog/nutricionisticki-kutak/vodic-s-namirnicama-bogatih-vlaknima-21042/>; <https://vitamini.hr/blog/vitaminoteka/prehrana-siromasna-vlaknima-uzrok-bolestima-13223/>).

Istraživanje koje je obuhvatilo preko 33 000 ispitanika pokazalo je da su simptomi SIC-a izuzetno ovisni o prehrani, ali ovisni su i o „dozi“, odnosno količini namirnice koja se unosi u organizam na dnevnoj bazi (Schnabel i sur., 2018). To je istraživanje vrlo važno, ne samo zbog broja ispitanika, nego i zbog zaključka koji se nameće – uravnotežen unos namirnica doprinosi poboljšanju općega stanja, odnosno, vlakna mogu biti blagotvorna, ali u većoj količini od preporučene mogu pogoršati simptome!

Tablica 12. Primjer namirnica koje većinskim dijelom sadrže topiva ili netopiva vlakna.

Topiva vlakna		Netopiva vlakna	
narandža	batat	pšenica	luk
smokva	brokula	riža	rajčica
kruška	patlidžan	orasi	krastavci
breskva	mrkva	kus-kus	groždice
marelica	zobene pahuljice	smeđa riža	grožđe
mango	ječam	bulgur brašno	
grejpfrut	tjestenina	tikvice	
psilijum	grah	celer	
zob	leća		

Psilijum

S obzirom na vrlo važnu i raširenu uporabu psilijuma kao prirodnoga vlakna, potrebno je detaljnije objasniti o kakvim je vlaknima riječ. Pod pojmom psilijuma podrazumijevaju se prozirne ljuskice nekoliko biljnih vrsta iz roda *Plantago*, no najčešće je riječ o soju *Plantago ovata* (indijski trputac) koji je prikazan na *Slici 13*. Riječ je o ljuskicama sjemenki koje sadrže i topiva i netopiva vlakna u omjeru 70 : 30 (El-Salhy i sur., 2017). Kemijski sastav vlakana sačinjava široko razgranati arabinoksilan koji formira želatinoznu masu – riječ je o polimeru bogatome šećerima arabinozom i ksilozom koji

imaju ograničenu probavljivost u ljudi (Jalanka i sur., 2019). Ipak, nekoliko sojeva crijevne mikrobiote može iskoristiti te oligosaharide kao izvor energije, stoga psilijum ima prebiotičko djelovanje (Jalanka i sur., 2019). Psilijum ima sposobnost zadržavanja vode i stvaranja želatinozne mase koja omekšava i povećava volumen stolice te stimulira peristaltičke kretnje (Eswaran i sur., 2013). Također, pomaže u stvaranju kratkolančanih masnih kiselina butirata i propionata koje djeluju pozitivno na stanice debeloga crijeva (kolonocite). Važnost psilijuma očituje se i u sposobnosti zadržavanja vode u tankome crijevu i povećanja dotoka vode u uzlazni kolon, što rezultira povećanjem fluidnosti sadržaja debeloga crijeva (Yang i sur., 2012). Ta se sposobnost psilijuma koristi u liječenju konstipacije. Iz navedenoga je vidljivo da je djelovanje psilijuma višestruko korisno.

Slika 13. Indijski trputac (lat. *Plantago ovata*)



FODMAP-siromašna dijeta

U liječenju SIC-a često se preporučuje tzv. FODMAP-siromašna dijeta (FODMAP je akronim engleskih riječi **F**ermentable **O**ligo-, **D**i-, **M**ono-saccharides **a**nd **P**olyols), a koja podrazumijeva smanjen unos fermentabilnih šećera i poliola. Fermentabilni šećeri uključuju oligosaharide (fruktooligosaharide iz pšenice, raži, luka, češnjaka, artičoka; galaktooligosaharide iz graha, slanutka i leće), disaharide (mliječne proizvode osim tvrdoga sira) i monosaharide (voće koje sadrži više fruktoze nego glukoze, med, jabuke, mango, kukuruzni sirup) (Lenhart i Chey, 2017). Polioli su šećerni alkoholi, a nalaze se u sorbitolu, manitolu, jabukama, kruškama, gljivama, cvjetači, maltitolu i ksilitolu. Učinak dijeta vidi se u redukciji fermentacije, regulaciji pasaže i volumena stolice te smanjenome stvaranju plinova.

Nekoliko novijih, metodološki dobro provedenih istraživanja pokazalo je da ta dijeta vodi do kliničkoga odgovora u 50 – 80 % bolesnika sa SIC-om

(Staudacher i Wheelan, 2017). Preporuka za FODMAP-siromašnu dijetu podrazumijeva smanjen unos navedenih namirnica u trajanju od 4 do 8 tjedana. Ako je nakon toga vremena postignut odgovor na dijetu, ugljikohidrati se postupno vraćaju u prehranu uz praćenje pojedinih simptoma. Konačni je cilj vraćanje ugljikohidrata u prehranu, no samo ako je postignuta dugoročna kontrola simptoma (Staudacher i Wheelan, 2017).

S obzirom na to da se kod dijela bolesnika uočava pogoršanje simptoma uz FODMAP-siromašnu dijetu, postoji nekoliko hipoteza koje objašnjavaju genezu pogoršanja. Jedna je od njih da se kod te dijetе povećava intraluminalni sadržaj vode u tankome crijevu. Taj vodeni krak djeluje na povećanje nadutosti i bolova u trbuhu, naročito kod osoba s visceralnom preosjetljivošću ili hipersenzitivnošću (Hill i sur., 2017).

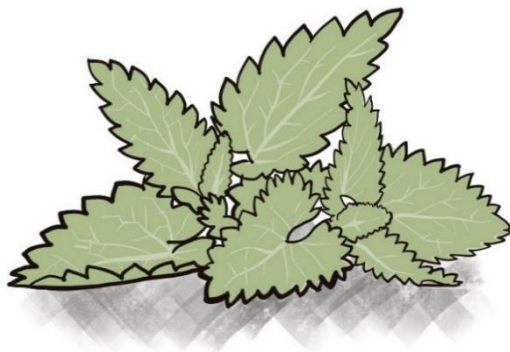
Također, postoje podaci da je pridržavanje FODMAP-siromašne dijetе praćeno promjenom u gastrointestinalnoj mikrobioti te metaboličkome ishodu. McIntosh i suradnici uspoređivali su efekt 3-tjedne FODMAP-siromašne dijetе s FODMAP-bogatom dijetom u 37 bolesnika svih podtipova SIC-a (McIntosh i sur., 2016). U FODMAP-siromašnoj skupini zabilježena je veća koncentracija *aktinobakterija* koje su u normalnim okolnostima jedno od četiriju glavnih bakterijskih koljena (lat. *phylum*) i imaju vrlo važnu ulogu u održavanju crijeвне homeostaze.

Moguće je također da FODMAP-siromašna dijeta reducira stvaranje kratkolančanih masnih kiselina, što je u SIC-u vrlo važno. Istraživanja na životinjama pokazala su da povećana koncentracija tih kiselina provocira visceralnu hipersenzitivnost (Bourdu i sur., 2005). I ovdje je vidljivo da je za zdrav organizam neophodna uravnotežena prehrana: kratkolančane kiseline povoljno djeluju na stanice debeloga crijeva (kolonocite), a mogu i provocirati hipersenzitivnost!

Kod SIC-a se očekuje blagotvorni učinak FODMAP-siromašne dijetе, no, unatoč tomu, zabilježene su i neke neželjene posljedice. Jedna je od njih da ta dijeta vodi do znatne redukcije unosa prebiotičkih fruktana i glukooligosaharida (Staudacher, 2015) i stoga do znatne redukcije supstrata koji je potreban za fermentaciju u debelome crijevu. Znatne dijetalne restrikcije ipak će utjecati na promjenu i funkcioniranje GI mikrobiote.

Ulje pepermintа

Na *Slici 14.* prikazan je pepermint, što je kolokvijalni naziv za biljku *Mentha piperita* koja pripada porodici mente, a obilno raste u Europi i Sjevernoj Americi (Kligler i Chaudary, 2007).

Slika 14. Menta (lat. *Mentha piperita*)

Medicinska uporaba peperminta i ostalih mentola datira u biljnu farmakopeju antičke Grčke, gdje se list metvice tradicionalno koristio kao pomoć u probavi i za liječenje bolesti žučnjaka, dok je inhalacijom korišten za gornje respiratorne simptome i kašalj.

Aktivni sastojci u ulju peperminta, koje se priprema destilacijom mljevenih dijelova mente, uključuju mentol, menton, cineol i nekoliko drugih ulja (Blumenthal, 2000). *In vitro* radovi pokazali su da je ulje peperminta efikasno u relaksaciji glatkoga mišićja gastrointestinalnoga trakta (Hills i Aaronson, 1991). Mehanizam djelovanja kompleksan je i uključuje relaksaciju glatkoga mišićja (blokada kalcijevih kanala ili direktan efekt na crijevni živčani sustav), modulaciju visceralne senzacije, antibakterijski i protuupalni (antiinflamatorni) mehanizam, kao i modulaciju psihosocijalnih poremećaja.

Ulje peperminta također djeluje na relaksaciju donjega sfinktera jednjaka, što može rezultirati reflukсом (vraćanjem) želučane kiseline u jednjak (gastroezofagealni refluks) (Brinker, 1998). S obzirom na to potencijalno neželjeno djelovanje, sintetizirane su formule koje se razgrađuju tek u donjemu GI traktu.

Iako ne postoji standardizirana doza, vrijedi preporuka da se kapsule pepermintova ulja uzimaju tri puta dnevno, minimalno 30 – 60 minuta prije obroka.

STW5 (komercijalno ime Iberogast)

Preparat STW5 sastoji se od alkoholnih ekstrakata biljaka *Iberis amara totalis recens*, *Angelicae radix*, *Cardui mariae fructus*, *Chelidonii herba*, *Liquiritiae radix*, *Matricariae flos*, *Melissae folium*, *Carvi fructus* i *Menthae piperitae folium*. Koristi se u terapiji funkcijskih gastrointestinalnih poremećaja posljednjih pet desetljeća. Navedeni ekstrakti pokazuju različite farmakološke efekte u različitim dijelovima GI trakta te stoga mogu djelovati i na niz simptoma koji se pojavljuju u SIC-u (Vinson, 2009).

Nekoliko je studija analiziralo efikasnost i sigurnost primjene preparata STW5 u SIC-u. Madisch i suradnici pokazali su u randomiziranoj dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji da je preparat STW5 uzrokovao smanjenje abdominalnih simptoma povezanih sa SIC-om (Madisch i sur., 2004). Riječ je o vrsti studije u kojoj se uspoređuje učinak lijeka u odnosu na placebo (proizvod koji ne sadrži farmakološki učinak) kod ispitanika koji su nasumično podijeljeni u istraživačke skupine. Dvostruko slijepa studija podrazumijeva da ni istraživač ni ispitanik ne znaju kojoj su skupini dodijeljeni. Takav je tip studije vrlo važan u medicinskim istraživanjima jer su rezultati nepristrani i predstavljaju najviši stupanj dokaza.

Preparat STW5 uobičajeno se daje u dozi od 3 x 20 kapi dnevno.

Prebiotici

Prebiotici su netopiva vlakna koja poboljšavaju zdravlje domaćina djelovanjem na crijevnu mikrobiotu (Pineiro i sur., 2008). Riječ je o ugljikohidratima koje naše tijelo ne može probaviti: fruktooligosaharidima (FOS), oligosaharidima iz soje, galaktooligosaharidima (GOS), izomaltooligosaharidima, ksilooligosaharidima i transgalaktooligosaharidima (TGOS) (Chong i sur., 2019). Polisaharidni su prebiotici inulin, celuloza, hemiceluloza, pektin i škrob. Postoje i umjetno sintetizirani prebiotici kao što su laktuloza, laktosaharoza i ciklodekstrini – riječ je o aditivima ili komponentama koje se mogu naći u prehrambenim proizvodima. Razna su blagotvorna djelovanja prebiotika. Saprofitne bakterije u crijevu mogu fermentirati prebiotike do stvaranja kratkolančanih masnih kiselina acetata, butirata i propionata, koje pomažu u regulaciji upalnoga odgovora (Chong i sur., 2019). Osim toga, prebiotici mogu regulirati biosintezu kolesterola i lipida (Riviere, 2016). Važno je znati da nisu sva netopiva vlakna prebiotici. Prebiotici su prema definiciji vlakna koja želučana kiselina ne može razgraditi i koja se ne apsorbiraju u tankome crijevu. Prebiotička vlakna nalaze se u luku, češnjaku, šparogama, artičokama, brokuli, kupusu, cvjetačama, kelju, brezinu šećeru ili ksilitolu (Chong i sur., 2019; El-Salhy i sur., 2019).

Probiotici

Probiotici su živi mikroorganizmi koji nakon konzumacije doprinose zdravlju domaćina. Najčešće se u organizam unose probiotičke bakterije, rijetko i kvasci. Probiotici djeluju na više razina: moduliraju crijevnu upalu stvaranjem antimikrobnih peptida i eliminacijom patogenih bakterija, poboljšavaju barijernu funkciju te stvaraju supstance kao što su kratkolančane masne kiseline i neurotransmiteri (Cremon i sur., 2018). U uporabi su monosojni i višesojni pripravci – obje vrste imaju svoje mjesto u terapiji SIC-a (Benjak i sur., 2021; Jafari i sur., 2014).

Nekoliko je istraživanja pokazalo da probiotici poboljšavaju simptome SIC-a (Guyonnet i sur., 2007; Simren i sur., 2013), posebice rod *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Također, davanje kvasca *Saccharomyces boulardii* utječe na poboljšanje abdominalnih simptoma u SIC-u (McFarland, 2010). Taj kvasac djeluje tako da smanjuje frekvenciju crijevnih pokreta.

U istraživanjima koja su promatrala učinak višesojnih u odnosu na monosojne probiotike postoje pokazatelji da su višesojni probiotici bolji u odnosu na monosojne. No istraživanja nisu u potpunosti konzistentna – niti su bila jednako koncipirana, niti su se koristili isti bakterijski sojevi. Takav način provođenja istraživanja otežava interpretaciju podataka, no svima je zajedničko da je probioticima postignut povoljan učinak na SIC – dio navodi poboljšanje općih simptoma, a dio smanjenje nadutosti i abdominalne boli (Dale i sur., 2019). Specifično, soj *Lactobacillus rhamnosus* smanjio je intenzitet i frekvenciju abdominalne boli, dok je soj *Bifidobacterium infantis* u kombinaciji probiotika smanjio određene simptome SIC-a (nadutost i abdominalnu bol) (Yuan i sur., 2017). Međutim, još uvijek ostaje pitanje koja je kombinacija sojeva najefikasnija (Dale i sur., 2019).

S obzirom na to da je promjena crijevnoga mikrobioma jedna od odrednica SIC-a, što je pokazalo i nekoliko ispitivanja (Durbán i sur., 2013; Kassinen i sur., 2007; Tana i sur., 2010), smatra se da bi kod postinfektivnoga SIC-a liječenje probioticima moglo dovesti do poboljšanja stanja. Metaanaliza iz 2020. godine pokazala je da su probiotici relativno sigurni u SIC-u te da kratkoročna primjena probiotika u trajanju manje od 8 tjedana ima blagotvorniji učinak na redukciju simptoma od kronične primjene probiotika (Li i sur., 2020). Međutim, iz ispitivanja nije potpuno jasno koliko je ispitanika trajno uzimalo probiotike pa je tako upitna i činjenica da kronično uzimanje probiotika ne uzrokuje povoljni učinak.

U svijetu, pa i u Hrvatskoj, postoje laboratoriji koji se specijaliziraju u personaliziranoj analizi mikrobiote, što u konačnici omogućuje personaliziranu primjenu probiotika. U Hrvatskoj su u trenutku pisanja ovoga teksta autoru poznata dva laboratorija koja provode navedenu analizu, a detaljniji pregled pretraga dostupan je na mrežnim stranicama www.proimmun.hr i <https://bonifarm.hr>.

Sinbiotici

Sinbiotici su sinergistička kombinacija probiotika i prebiotika. Iako bi prema logici trebali djelovati jače i efikasnije nego sam probiotik ili prebiotik, ne postoje istraživanja koja bi to i dokazala. Colecchia i suradnici 2006. godine ispitanicima su davali *Bifidobacterium longum* W11 uz kratkolančane oligosaharide *Fos Avctilight* te pronašli značajno poboljšanje frekvencije stolice u podtipu SIC-K, redukcije nadutosti i boli u abdomenu (Colecchia i

sur., 2006). Međutim, s obzirom na to da rezultati tih i drugih ispitivanja sinbiotika nisu u potpunosti konzistentni, potrebno je provesti dodatna klinička istraživanja.

Tjelesna aktivnost

Dobro je poznato da je uravnotežena fizička aktivnost jedan od glavnih pokretača ljudskoga zdravlja (poznata je latinska izreka *Mens sana in corpore sano* ili *Zdrav duh u zdravome tijelu*). Istraživanja su pokazala da je tjelesna aktivnost posebno poželjna u podtipu SIC-K, u kojemu bi trebala biti prvi korak u liječenju (Johannesson i sur., 2011). Međutim, kao što se ne preporuča pretjerana konzumacija vlakana, ne preporuča se ni pretjerano vježbanje. Istraživanja pokazuju da povećana aktivnost doprinosi ubrzanju prijenosa tvari kroz debelo crijevo te smanjenju nadutosti (Iovino i sur., 2014; Pietrzak i sur., 2018). Daley i suradnici pokazali su znatno poboljšanje kvalitete života i redukcije težine simptoma konstipacije, ali ne i drugih simptoma SIC-a, a učinak vježbi trajao je 5 godina (Daley i sur., 2008).

1.4.3.2. Farmakoterapija SIC-a

Važnu ulogu u liječenju SIC-a ima i farmakoterapija, posebice u onih bolesnika u kojih nije došlo do poboljšanja i/ili redukcije simptoma nakon intervencije na dijetetskome planu ili u domeni životnih navika.

Na tržištu je dostupno više farmakoloških pripravaka koji će detaljnije biti predstavljeni u nastavku teksta.

Antispazmodici

Antispazmodici ili spazmolitici skupina su lijekova koji djeluju na uklanjanje mišićnoga grča (spazma). Dije se na antispazmodike s direktnim učinkom na glatko mišićje GI trakta te na antispazmodike s antikolinergičnim/antimuskarinskim djelovanjem. Antikolinergično djelovanje lijekova temelji se na blokiranju neurotransmitera acetilkolina, čija je funkcija posredovanje komunikacije između živčanih stanica. S obzirom na to da se ta vrsta antispazmodika veže za muskarinske receptore te za acetilkolin u crijevu, još se nazivaju i antimuskarinski lijekovi.

Antispazmodici koji djeluju direktno na glatko mišićje crijeva vrlo se često koriste u kliničkoj praksi. Ovdje se ubrajaju mebeverin i lijekovi slični papaverinu (diciklomin, hioscijamin, cimetropij, otilonij i octilonij) (Tack i sur., 2006). S obzirom na to da je u dijela bolesnika sa SIC-om prisutan grč ili

spazam glatkoga mišićja crijeva, ta skupina lijekova ima važnu ulogu u liječenju SIC-a.

Velik broj studija koje su analizirale uporabu antispazmodika u SIC-u slabije je kvalitete, ne referira se na Rimske dijagnostičke kriterije i nema dovoljan broj ispitanika. Zbog toga je analiza efekta lijekova neadekvatna. Ipak, antispazmodici su većinom pokazali blagotvoran efekt na abdominalnu bol, ali ne i na poboljšanje općega stanja u SIC-u (Tack i sur., 2006).

U Hrvatskoj su za liječenje SIC-a od spazmolitika dostupni mebeverin (*Colospa retard, Rudakol*), otilonijev bromid (*Spasmomen*), pinaverijbromid (*Dicetel*) i hioscinijev butilbromid (*Buscopan, Bysimin*).

Mebeverin je snažan selektivni antispazmodik koji djeluje na glatko mišićje GI trakta, posebno debeloga crijeva. Djeluje na blokadu natrijevih kanala na staničnoj membrani te posljedično inhibira unutarstanično nakupljanje kalcija (kalcij je važan biogeni element koji omogućuje mišićnu kontrakciju). Mebeverin je sintetski ekvivalent papaverina, alkaloida podrijetlom iz maka, ali za razliku od ostalih alkaloida ne djeluje na živčani sustav (Den Hertog i Van der Akker, 1987). S obzirom na to da nema acetilkolinske nuspojave (suhoća usta, zamućenje vida, otežano mokrenje, zatvor, pogoršanje glaukoma, mentalna konfuzija), relativno se dobro podnosi.

Dosadašnja istraživanja nisu pokazala veću pojavnost neželjenih nuspojava mebeverina u odnosu na placebo. Darvash i suradnici (2010) proveli su metaanalizu učinaka mebeverina na simptome SIC-a u kojoj su zaključili da je mebeverin efikasniji od placeba u liječenju SIC-a s prevladavajućom dijarejom ili konstipacijom (SIC-D i SIC-K) te da nema bitnijih nuspojava. Primjenjuje se u dozi od 2 x 200 mg dnevno.

Otilonijev bromid je antispazmodik koji se u crijevu slabo apsorbira, a pokazuje se statistički značajno učinkovitiji u kontroli simptoma u odnosu na placebo (Forte i sur., 2012). S obzirom na to da u kemijskoj strukturi ima dugačak alifatski lanac (organski spoj ugljika i vodika povezanih u dugačak lanac), omogućeno mu je vezanje za staničnu membranu ciljnoga tkiva, što produljuje njegov farmakološki učinak. Također, pozitivno nabijen dušikov atom u lijeku odgovoran je za slabu sustavnu apsorpciju i slabu penetraciju u središnji živčani sustav (Triantafillidis i Malgarinos, 2014). Glavno je djelovanje otilonijeva bromida inhibicija bazalnoga i stimuliranoga gastrointestinalnog motiliteta koji nastupa kao odgovor na različite kemijske i fizikalne kontraktilne podražaje. Primjenjuje se 2 do 3 puta dnevno u dozi od 40 mg, 20 minuta prije jela.

Pinaverijbromid je kvarterni amonijev spoj (derivat amonijeva spoja) koji se slabo apsorbira u GI traktu, u kojemu ipak ima naglašene farmakološke efekte (Christen i Tassignon, 1989). Istraživanja su pokazala da

pinaverijbromid dobro djeluje u liječenju poremećaja motiliteta i intestinalne hipersenzitivnosti, s obzirom na to da su u djelovanje lijeka uključena i senzorna aferentna živčana vlakna. Dozira se 2 puta dnevno u dozi od 100 mg, usred jela.

Od navedenih je lijekova najstariji *hioscinijev butilbromid* (*Buscopan*), prvi put registriran u Njemačkoj 1951. godine. Farmakološke studije pokazale su da je riječ o antikolinergičkome lijeku s visokim afinitetom za muskarinske receptore koji se nalaze na stanicama glatkoga mišićja GI trakta. Lijek se veže i za nikotinske receptore za acetilkolin, što uzrokuje blokadu ganglija. No s obzirom na visok afinitet za muskarinske receptore koji se nalaze na staničnim membranama glatkoga mišićja, on ostaje dostupan uglavnom lokalno u crijevu. Slabo se apsorbira i detektira u krvi i ne prolazi krvno-moždanu barijeru (riječ je o prirodnoj barijeri između središnjega živčanog sustava i krvotoka koja sprječava da neželjene tvari dospiju u mozak). Dobro djeluje na redukciju abdominalne boli ili nelagodu povezanu s grčevima (Tytgat, 2007). Lijek se može uzimati 3 – 5 puta na dan, u dozi od 10 mg, odnosno 1 – 2 tablete.

Antidijarealni lijekovi

Antidijarealni su lijekovi oni lijekovi kojima je cilj redukcija vremena prolaska fekalne mase kod osoba koje imaju podtip SIC-D.

Loperamid

Loperamid je najčešće korišten antidijaroik u SIC-u. Riječ je o potentnome agonistu tzv. μ -opioidnih receptora. Agonisti vezanjem za određeni receptor potiču biološki odgovor. Djelovanjem na te receptore lijek povećava vrijeme prolaza sadržaja kroz crijeva, smanjujući propulzivnu aktivnost i povećavajući nepropulzivnu aktivnost putem efekata na mijenterični plexus (nakupina živčanih stanica) u longitudinalnome mišićnom sloju. Također povećava tonus analnoga sfinktera, stimulira apsorpciju i povećava antisekretornu aktivnost. Dosadašnjim istraživanjima nije dokazan razvoj tolerancije na lijek. Loperamid djeluje samo periferno, a s obzirom na to da ne djeluje na središnji živčani sustav, popularna je terapija prvoga odabira u kontroli proljeva, neovisno o njegovoj genezi.

Lijek se većim dijelom metabolizira putem citokroma P450 u jetri, gdje se konjugira i odakle ekskrecijom (izlučivanjem) dolazi u žuč. Iz žuči ulazi u tanko crijevo te se ponovno apsorbira u crijevnim stanicama i transportira natrag do jetre. Taj transportni ciklus naziva se enterohepatička recirkulacija te u konačnici vrlo malo lijeka dopijeva u sistemsku cirkulaciju.

Loperamid se daje u inicijalnoj dozi od 2 x 2 mg, a nastavlja se s jednom kapsulom nakon svake tekuće stolice, odnosno prema liječničkoj preporuci. Međutim, ne smije se uzimati više od 6 kapsula na dan.

Kolestiramin

Prema procjenama oko 68 % bolesnika s podtipom SIC-D ima patološku apsorpciju žuči – među njima 10 % ima tešku malapsorpciju, 32 % umjereno tešku, a 26 % sličnu zdravim dobrovoljcima (Wong i sur., 2012; Zhan i sur., 2020). Jedan je od lijekova u liječenju toga poremećaja kolestiramin. Kolestiramin je polimer koji djeluje kao ionski izmjenjivač – na amonijev ion u molekuli lijeka umjesto klora veže se žučna kiselina (Lacković, 1999). S obzirom na to da je riječ o velikoj polimernoj molekuli, lijek se ne resorbira, nego se žučne kiseline izlučuju zajedno s njim. Odsutnost enterohepatičke recirkulacije potiče jetrene stanice na povećanu sintezu žučnih kiselina.

Potencijalni problem liječenja kolestiraminom svojstvo je lijeka da ne veže za sebe samo žučne kiseline, nego i neke lijekove (digitalis, diuretike, tetracikline, vitamine topljive u lipidima). Stoga se drugi lijekovi daju ili 1 sat prije ili 4 sata nakon kolestiramina.

Osim navedenoga djelovanja, lijek može povećati i stvaranje kratkolančanih masnih kiselina u slijepome crijevu. Uobičajeno se daje u inicijalnoj dozi od 4 g na dan, no može se povećati do doze od 4 g 2 do 4 puta dnevno.

Antiflatulansi

Dimetikon (simetikon) u Hrvatskoj je jedini dostupan antiflatulans (tvari koje se koriste za uklanjanje nadutosti i vjetrova), odnosno lijek koji smanjuje površinsku napetost plinskih mjehurića i tako sprječava stvaranje pjene, omogućujući plinovima da se na prirodan način odstranjuju ili resorbiraju kroz stijenku crijeva. U Europi je dostupna kombinacija alverinova citrata i dimetikona, koja djeluje dvojako: alverinov citrat djeluje kao spazmolitik, a dimetikon kao antiflatulans. Studija Witmanna i suradnika (2010) pokazala je povoljan učinak te kombinacije lijekova na smanjenje abdominalne boli i nelagode u oboljelih od SIC-a jer su oba simptoma bila znatno više smanjena u odnosu na placebo. Lijek je dostupan u obliku suspenzije i tableta. Ako se uzima u obliku suspenzije, daje se 30 – 45 kapi svakih 4 – 6 sati, dok se pri uzimanju tableta uzima 1 – 2 tablete za vrijeme ili nakon obroka. Međutim, osim navedenoga lijeka, važnu ulogu u liječenju ima i izbjegavanje flatulogene hrane (hrana koja izaziva nadimanje, primjerice, grahorice i kupusnjače).

Antidepresivi

S obzirom na to da je u SIC-u prisutna velika podudarnost s psihološkim i psihijatrijskim poremećajima te da su antidepresivi korisni u kroničnome bolnom sindromu i da je u depresiji modificiran odgovor središnjega živčanog sustava na bolne podražaje, postoji opravdano vjerovanje da su antidepresivi korisni i u liječenju SIC-a. Mehanizam je djelovanja antidepresiva u SIC-u multifaktorijalan. Osim što mogu utjecati na aktivnost područja u mozgu uključenih u regulaciju boli (npr. anteriorni cingularni korteks) i centralno procesiranje boli, djeluju i na periferne mehanizme koji posreduju u osjećaju boli – posebice na visceralnu aferentnu funkciju (Gorard i sur., 1994). Triciklički antidepresivi (TAD, od engl. *Tricyclic AntiDepressants*) djeluju na produženje tzv. oročekalnoga vremena, odnosno vremena prolaska sadržaja od usta do završnoga dijela tankoga crijeva, dok selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI, prema engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) djeluju na skraćenje oročekalnoga vremena prolaska. U podtipu SIC-D, uz navedeno usporenje oročekalnoga vremena prolaska, TAD usporavaju i propagacijske valove jejunalnoga migratornoga motornoga kompleksa. Terapijske doze lijekova niže su nego kod depresije, a blagotvorni učinak lijeka postiže se brže (Longo i sur., 2011). Za razliku od TAD-a, SSRI lijek paroksetin ubrzava oročekalno vrijeme prolaska, zbog čega je taj lijek korisniji u podtipu SIC-K (Longo i sur., 2011). Doziranje lijekova iz tih skupina započinje se najmanjom mogućom dozom, uz prilagođavanje i procjenu djelovanja lijeka nakon mjesec dana te potom nakon svakih 6 mjeseci.

Agonisti i antagonisti serotonininskih receptora

Serotonin, kemijske strukture 5-hidroksitriptofan (5-HT), u tijelu se sintetizira, pohranjuje i otpušta iz podgrupe enteroendokrinih stanica koje se nazivaju enterokromafine stanice (EC, od engl. *enterochromaffine cell*) crijevne sluznice (Gershon i Tack, 2007).

Serotonin koji otpuštaju EC stanice posreduje mnogobrojne GI funkcije, uključujući peristaltiku, sekreciju, vazodilataciju i percepciju boli ili mučnine kroz aktivaciju različitih receptora unutar obitelji 5-HT receptora. Agonisti 5-HT₄ receptora uglavnom se koriste u podtipu SIC-K, dok su 5-HT₃ antagonisti opcija u liječenju podtipa SIC-D.

Agonisti 5-HT₄ receptora

Prukaloprid je lijek koji djeluje kao agonist 5-HT₄ receptora. Osim što poboljšava motilitet debeloga crijeva, povećava i frekvenciju pokreta debeloga crijeva te je njegovo djelovanje poželjno u podtipu SIC-K. S obzirom

na to da prukaloprid djeluje na specifičan način da povećava broj spontanih kontrakcija crijeva, smatra se da maksimalnu dozu od 2 mg ne treba povećavati jer neće doprinijeti poboljšanju.

Antagonisti 5-HT3 receptora

5-HT3 receptori prisutni su na crijevnim plexusima, simpatičkim i parasimpatičkim te na senzornim vlaknima gdje stimuliraju otpuštanje neurotransmitera. Serotonin se veže za 5-HT3 receptore na parasimpatičkim ganglijima, uzrokuje intestinalne kontrakcije i sekreciju stimulirajući otpuštanje acetilkolina (Zheng i sur., 2017). Aktivacija tih receptora uzrokuje kontrakciju glatkoga mišića crijeva. Antagonisti 5-HT3 receptora inhibiraju (sprječavaju, zaustavljaju) aktivaciju i smanjuju prijenos signala u mozak, odnosno smanjuju abdominalnu bol i nelagodu. U Hrvatskoj su od antagonista 5-HT3 receptora dostupni ondanzetron, granizetron, palonozetron, netupitant + palonozetron.

1.4.3.3. Psihološka intervencija

Otkad je uveden biopsihosocijalni model SIC-a, prepoznato je da postoji određena povezanost između psiholoških i psihijatrijskih poremećaja i SIC-a. Čak i kad pacijenti sa SIC-om nemaju psihijatrijsku bolest, često manifestiraju psihološke teškoće. Stoga je važna uska suradnja gastroenterologa, psihologa i psihijatra, s ciljem ranoga prepoznavanja psiholoških promjena i pravovremene pomoći bolesniku sa SIC-om. Psihološki pristupi liječenju SIC-a najčešće uključuju psihoterapiju, hipnozu, relaksacijske tehnike i metode samopomoći (Surdea-Blaga i sur., 2016). O psihološkome i psihoterapijskom pristupu liječenju SIC-a više pročitajte u poglavlju 3.2.

Radi potpune informacije u *Vinjeti 2.* donosi se pregled lijekova i intervencija koji u Hrvatskoj zasad nisu dostupni za liječenje sindroma iritabilnoga crijeva.

VINJETA 2. Pregled lijekova i intervencija koji u Hrvatskoj nisu dostupni za liječenje sindroma iritabilnoga crijeva

Aktivatori kloridnih kanala

U luminalnome dijelu membrana crijevnih stanica nalaze se kloridni kanali, čija aktivacija povećava sekreciju tekućine u crijevo i time olakšava pasažu stolice. Upravo tako djeluju lijekovi iz skupine aktivatora kloridnih kanala.

Neapsorbilni antibiotici

Postoji nekoliko istraživanja i metaanaliza koje su pokazale da su neapsorbilni antibiotici poput rifaksimina i neomicina efikasni u liječenju sindroma iritabilnoga crijeva. Rifaksimina je antibiotik koji ima širok antibakterijski efekt – djeluje na aerobne i anaerobne mikroorganizme koji naseljavaju probavni sustav. Rifaksimina je derivat rifampicina (antibiotika koji se daje u liječenju nekoliko vrsta bakterijskih infekcija), a 2015. godine odobren je u SAD-u za liječenje podtipa SIC-D. Dvostruko slijepe placebo kontrolirane studije pokazale su efikasnost i sigurnost rifaksimina u poboljšanju simptoma SIC-a (Pimentel i sur., 2011). Bila je riječ o smanjenju nadutosti, bolova u abdomenu i konzistenciji stolice. Neomicin je drugi antibiotik koji je pokazao poboljšanje globalnih simptoma SIC-a za 50 %, međutim, zbog neželjenih posljedica i brzoga preraštavanja bakterijom *Clostridium difficile*, nije potpuno poželjan. *Clostridium difficile* osobito je opasan mikroorganizam koji može kolonizirati crijeva kad je normalna ravnoteža poremećena. Uzrokuje različite bolesti, od infekcija bez simptoma, preko proljeva, upale crijeva do smrti.

Imunoglobulini dobiveni iz goveđega seruma

Ti su imunoglobulini (antitijela, odnosno glikoproteinske molekule koje proizvodi imunosni sustav za neutralizaciju patogena) odobreni u SAD-u za bolesnike s podtipom SIC-D. Riječ je o formulaciji koja sadrži više od 90 % proteina, od kojih je više od 50 % imunoglobulin G (aktivni sastojak). Prema nekim je ispitivanjima formulacija pokazala poboljšanje GI simptoma – redukciju broja stolica, smanjenje boli, poboljšanje konzistencije stolice (Good i sur., 2017). Terapija goveđim imunoglobulinima vodila je do promjena u mikrobiomu, posebno sojeva *Proteobakterija*, *Burkholderia* i *Firmicute Catonella* u duodenalnome obrisku, ali ne i u stolici.

Transplantacija fekalne mikrobiote

S obzirom na to da je kod bolesnika sa SIC-om poremećen crijevni mikrobiom (disbioza), smatra se da bi transplantacija fekalne mikrobiote (FMT, od engl. *Fecal Microbiota Transplantation*) zdravoga donora mogla doprinijeti poboljšanju općega stanja bolesnika. Iako je fekalna transplantacija u oficijelnoj medicini postala popularna posljednjih desetak godina, taj je pristup poznat već od davnina. U drevnoj je Kini liječnik Ge Hong bolesnicima s teškim proljevom sugerirao svježu stolicu zdrave osobe kao lijek odabira (Zhang i sur., 2018). Halkjaer

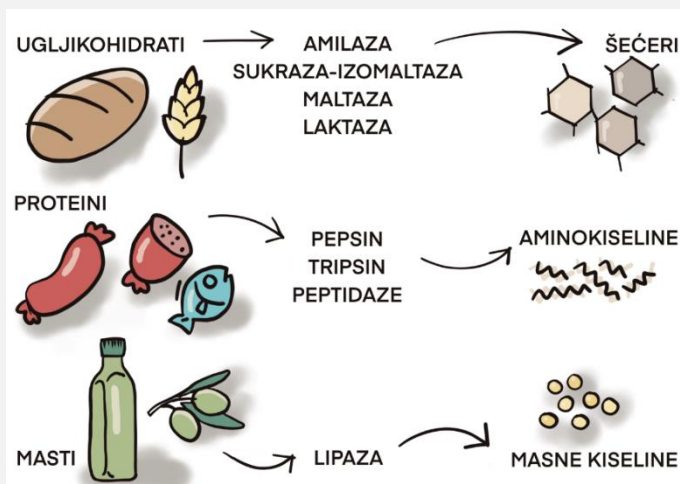
i suradnici (2017) proveli su sustavan pregled SIC-a i FMT-a te došli do rezultata da je 28 od 48 bolesnika iskusilo poboljšanje općega stanja nakon FMT-a.

Također, Mizuno i suradnici (2017) opisali su poboljšanje psihološkoga statusa i stolice u bolesnika sa SIC-om nakon FMT-a. Pokazali su da bi prisutnost fecesa bogatoga *Bifidobacteriumom* mogla biti obećavajući indikator uspješnoga ishoda. Međutim, potrebno je još kontroliranih ispitivanja koja bi potvrdila činjenicu da je FMT prihvatljiva terapija SIC-a. **Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 2021. godine s radom je započela Fekalna biobanka, koja je prva osnovala zbirku humanih fecesa u Hrvatskoj u svrhu liječenja pacijenata transplantacijom fekalne mikrobiote.**

Beano

Riječ je o enzimu alfa-galaktozidazi, koji pomaže u reduciranju stvaranja plinova i nadutosti razgrađujući oligosaharide iz hrane. Beano-alfa-galaktozidaza razgrađuje oligosaharide na manje komponente i djeluje na redukciju plinova. U inozemstvu se prodaje pod nazivom *Beano* i zapravo djeluje na način na koji djeluju enzimi gušterače – cijepa velike molekule ugljikohidrata, proteina i lipida na manje molekule: aminokiseline, tri- i disaharide te masti do masnih kiselina i monoglicerola (*Slika 15.*). Ti se mikronutrijenti potom apsorbiraju u crijevima.

Slika 15. Shematski prikaz djelovanja enzima gušterače



Opis *Slike 15.* Djelovanjem gušteračnih enzima makromolekule se razgrađuju u mikronutrijente. Tako djeluje i konzumiranje Beana.

1.4.3.4. Budućnost liječenja SIC-a

„Probavni sustav na čipu“ (temeljen na matičnim stanicama). U novijoj literaturi spominje se nekoliko potencijalnih novih pristupa liječenju SIC-a. Jedan od njih su i minijaturne verzije ljudskoga intestinalnog pokrova –

organoida, koji proizlaze iz pluripotentnih matičnih stanica. Te su stanice dobivene iz kože ili krvnih pripravaka bolesnika, a potom su reprogramirane na crijevne vilozne matične stanice (Workman i sur., 2018). „*Probavni sustav na čipu*” kombinira se s mikrofluidnim inženjeringom u svrhu poboljšanja sličnosti dinamičkomu mikrookolišu crijevnih stanica. Ideja uvođenja takvoga čipa leži u podlozi terapije budućnosti koja bi se temeljila na individualnome mikrobiomu. Međutim, takav pristup liječenju SIC-a još zahtijeva detaljna klinička ispitivanja.

Bakteriofagi. Mills i suradnici su 2013. godine proveli metagenomsku analizu i procijenili postojanje oko 1 200 viralnih genotipova, većinom sifofaga i profaga u bakterijskome genomu nađenome u fekalnome sadržaju ljudi. Tijekom bolesti je primijećena raznolikost bakteriofagne populacije, no s kontradiktornim rezultatima u različitim studijama. Potencijalna aplikacija bakteriofaga podrazumijeva dizajniranje faga koji bi korigirao disbiozu mikrobiote, odnosno koji bi ciljano razarao određene bakterijske sojeve za koje se zna da uzrokuju crijevnu bolest (Mills i sur., 2013).

Postbiotici, paraprobiotici i nove probiotske formulacije. Postbiotici su nevijabilni (mrtvi) topljivi čimbenici (poput bakterijske membrane, enzima, peptida nalik glutationu, polisaharida, organskih kiselina i kratkolančanih masnih kiselina) koje izlučuju (secerniraju) žive bakterije ili su otpuštene nakon lize (razaranja) stanica. Paraprobiotici su „nevijabilni probiotici” ili „inaktivirani probiotici” – inaktivirane mikrobne stanice koje osiguravaju dobro zdravlje kad se daju u adekvatnoj dozi. Njihov je sigurnosni profil bolji i dulje je vrijeme preživljavanja, a zdravstvena je korist usporediva s probioticima. Obje formulacije teže ublažavanju simptoma SIC-a.

Precizni antimikrobni sastojci. Eckart i suradnici (2006) kreirali su pametnu inovaciju specifičnoga antimikrobnog peptida – STAMP (prema engl. *Specifically Targeted Antimicrobial Peptides*). Svrha je toga peptida uništenje *Streptococcus mutans*a u kompleksnoj zajednici oralnoga biofilma. Tim se područjem bavi bioinformatika usmjeravanjem na određeni broj selekcioniranih peptida koji imaju željenu antimikrobnu aktivnost. Zasad se koriste u eksperimentalnim ispitivanjima.

Precizne nanocjevčice ili nanočestice. *Pseudomonas aeruginosa* proizvodi kontraktilne nanocjevčice koje služe kao precizni antimikrobici. Vežu se za receptore na bakterijskoj površini, djeluju na depolarizaciju stanice te u konačnici uništenje bakterijske stanice (Ge i sur., 2015).

Dio gore navedenih opcija liječenja doima se ipak futurističkim pothvatom.

U konačnici, uz navedene terapijske opcije dostupne u Hrvatskoj, u uporabi je i *herbalna* medicina – dostupna najčešće u obliku kućnih

pripravaka. Ona se za bolesnike sa SIC-om koristi kao komplementarna i alternativna terapija, no u nekim je zemljama (Sjeverna Amerika, Azija) prisutna i u terapijskim smjernicama, u slučajevima kad zakaže primarni terapijski pristup.

Iz svega navedenoga možemo zaključiti da je liječenje SIC-a izuzetno složeno. Odabir terapijskoga pristupa ovisi o vodećim simptomima, preferencijama bolesnika te o dostupnosti terapije. Kod određenoga broja osoba simptomi SIC-a spontano će se povući, dok je kod drugih potrebno uvesti jedan od navedenih oblika liječenja čiji je konačni cilj ublažavanje simptoma. Ključna je odrednica toga poremećaja klinička heterogenost i nedostatak jedne učinkovite terapije za sve koji od njega pate. Stoga je liječenje bolesnika sa SIC-om zahtjevno jer ne postoji potvrđen algoritam liječenja, ne odgovaraju svi bolesnici na liječenje te bolesnici sa sličnim simptomima često različito reagiraju na isti tretman. Opisane se individualne razlike dijelom mogu pripisati različitim genetičkim predispozicijama i životnim okolnostima oboljelih osoba, o čemu ćete više saznati u sljedećemu poglavlju.

1.4.4. Uloga gena i okoline u razvoju sindroma iritabilnoga crijeva: je li SIC nasljedan?

Mladenka Tkalić, Goran Hauser i Hana Gačal

*Budi poput krševite obale o koju se neprestance lome valovi.
Ona stoji postojano, a oko nje uzavrele vode polako se smiruju.*

Marko Aurelije

U biopsihosocijalnome modelu funkcijskih poremećaja probavnoga sustava naglašena je uloga genetičkih i okolinskih čimbenika koji putem recipročne veze između mozga i crijeva mogu utjecati na kasnije fiziološko i psihosocijalno funkcioniranje osobe te na razvoj i održavanje simptoma SIC-a.

Ako je SIC prisutan kod roditelja, braće, sestara ili drugih članova obitelji, to upućuje na moguću nasljednu komponentu toga poremećaja. Što pokazuju istraživanja?

Genetika i epigenetika

Istraživanja su pokazala da se SIC može pojavljivati u obiteljima te da se rizik za pojavljivanje SIC-a gotovo udvostručuje u obiteljima čiji članovi imaju taj poremećaj (Lackner, 2007). Sveobuhvatno švedsko istraživanje provedeno na preko 5 000 ispitanika pokazalo je da rizik za razvoj SIC-a raste među rođacima oboljelih osoba u prvome, drugome i trećem koljenu, što

jasno upućuje na postojanje genetičke komponente (Waehrens i sur., 2015). Procjenjuje se da otprilike jedna trećina osoba sa SIC-om ima obiteljsku povijest bolesti (El-Salhy i sur., 2015). Međutim, mala je vjerojatnost da je jedan gen odgovoran za razvoj SIC-a (Quigley, 2018). Pretpostavlja se da je riječ o poligenskome poremećaju (uključen je veći broj različitih gena) te da se nasljeđuje dispozicija ili sklonost doživljavanju simptoma SIC-a, koja u kombinaciji s čimbenicima u okolini može dovesti do razvoja poremećaja.

Otkriveno je više od 60 „gena kandidata” koji su moguće povezani sa SIC-om, uključujući gene koji reguliraju sintezu i ponovnu pohranu serotonina, mukoznu imunosnu aktivaciju i upalni proces, nocicepciju (svjesno doživljavanje boli) i crijevnu sekreciju (Henström i D'Amato, 2016). Najviše je pažnje privukao serotoniniski sustav (znamo da se u crijevima izlučuje gotovo 95 % ukupnoga serotonina), i to posebno genske varijacije u prijenosniku serotonina (SERT, prema engl. *Serotonin Re-uptake Transporter*), membranskome proteinu koji posreduje u ponovnoj pohrani serotonina i tako regulira njegove biološke funkcije (Quigley, 2018). Specifično, pretpostavilo se da postoji povezanost između genskoga polimorfizma (gen se pojavljuje u više od jedne forme) prijenosnika serotonina i SIC-a. Metaanaliza koja je obuhvatila 27 istraživanja s preko 7 000 ispitanika uputila je na tu povezanost, ali samo kod oboljelih kod kojih se pojavljuje SIC s prevladavajućom konstipacijom (SIC-K) (Zhang i sur., 2014). Novija genetička istraživanja stoga su usmjerena na otkrivanje različitih genotipova SIC-a te posebno ispitivanje recipročnoga odnosa između čimbenika okoline i genoma (Quigley, 2018). Svatko je od nas rezultat interakcije između gena i iskustva, a utjecaji gena i iskustva na razvoj pojedinca nedjeljivi su. Stoga se u novije vrijeme sve više istražuje interakcija između specifičnih gena i čimbenika okoline, kao i programiranje gena putem epigenetičke regulacije (Agorastos i sur., 2019).

Epigenetika se odnosi na promjene u fenotipu (vidljive karakteristike nekoga organizma koje su rezultat međudjelovanja genotipa i okoline) bez promjena u genotipu (genetička konstitucija organizma, skup svih gena organizma). Dakle, epigenetički procesi kontroliraju „uključivanje” i „isključivanje” određenih gena. Epigenetičke su modifikacije dinamičke i u određenoj mjeri reverzibilne (povratne) promjene koje posreduju u interakciji između genetičkih dispozicija i okolinskih čimbenika kroz regulaciju funkcijske ekspresije gena. Naime, bilo koji okolinski čimbenik koji tijelo može detektirati potencijalni je pokretač epigenetičkih modifikacija. Još uvijek nije dokraja jasno o kojim je mehanizmima riječ, ali postoji određen broj vrlo dobro potkrijepljenih primjera, poput važnosti ranih životnih stresora i traumatskih doživljaja za kasniji razvoj specifičnih bolesti i poremećaja (Vaiserman, 2015). Oni mogu predstavljati kritičan faktor za razvoj

osjetljivosti ili otpornosti na poremećaje povezane sa stresom i objasniti varijacije i razlike među pojedincima (Agorastos i sur., 2019). Istraživanja su pokazala da je izloženost ranim stresnim i traumatskim iskustvima povezana s epigenetičkim promjenama, posebno u središnjemu živčanom sustavu (npr. amigdala, hipokampus), koje utječu na stresni odgovor organizma i konsolidaciju pamćenja (McGowan, 2013; Stankiewicz i sur., 2013).

Uloga ranih stresnih i traumatskih životnih iskustava u razvoju i održavanju SIC-a

Rana stresna životna iskustva odnose se na iskustva doživljena tijekom razdoblja djetinjstva i adolescencije, a uključuju neprilagođen odnos s roditeljem ili primarnim skrbnikom, tešku bolest ili smrt roditelja, ekstremno siromaštvo te nasilje u obitelji, zajednici i školi (Chang, 2011). Trauma doživljena za vrijeme djetinjstva odnosi se na specifičan oblik ranih stresnih životnih iskustava i uključuje događaje poput tjelesnoga i spolnog zlostavljanja, prometne nesreće, terorističkoga čina, iskustva rata, prirodne ili ljudskim faktorom izazvane katastrofe te svjedočenje ubojstvu/samoubojstvu (Agorastos i sur., 2019). Ta iskustva predstavljaju jedan od glavnih javnozdravstvenih problema jer je otprilike 30 do 40 % populacije odraslih osoba iskusilo neke od tih stresnih životnih događaja (Agorastos i sur., 2019). Rana stresna životna iskustva rijetko se pojavljuju kao izoliran događaj i u većini slučajeva uključuju istovremeno pojavljivanje nekoliko rizičnih faktora, npr. siromaštvo, mentalna bolest roditelja, ovisnost o drogama i drugo. Na taj način ta iskustva povećavaju rizik za postizanje tjelesne i psihičke dobrobiti, kao i prilagođeno funkcioniranje u odrasloj dobi (Agorastos i sur., 2019). Istraživanja su pokazala da navedena iskustva znatno pridonose ranjivosti pojedinaca u smislu pojavljivanja i razvoja funkcijskih poremećaja probavnoga sustava kasnije tijekom života (Mayer i sur., 2001). Epidemiološka istraživanja pokazuju da je zastupljenost ranih stresnih i traumatskih iskustava znatno viša u oboljelih od tih poremećaja u usporedbi sa zdravim pojedincima ili oboljelima od organskih bolesti crijeva (Drossman i sur., 1996; Ross, 2005; Salmon i sur., 2003; Talley i sur., 1994; Van Oudenhove i sur., 2016).

SIC je posebno povezan s izvještajima o doživljenome spolnom zlostavljanju tijekom djetinjstva i odrasle dobi, izvještajima o doživljenome fizičkom zlostavljanju tijekom djetinjstva i izvještajima o doživljenome psihičkom zlostavljanju tijekom odrasle dobi (Salmon i sur., 2003). Žene oboljele od SIC-a, u usporedbi sa zdravim ženama, prijavljuju višu stopu općih traumatskih iskustava, emocionalnoga i spolnog zlostavljanja te tjelesnoga kažnjavanja. Pritom se kao najsnažniji prediktor SIC-a pokazalo

emocionalno/psihičko zlostavljanje (Bradford i sur., 2012). Povezanost zlostavljanja i probavnih simptoma dodatno je potkrijepljena nalazima da je u žrtava zlostavljanja 1,5 do 2 puta veća vjerojatnost pojavljivanja tih simptoma (Leserman i Drossman, 2007). Prospektivna su istraživanja pokazala da je iskustvo stresnih životnih događaja povezano s pogoršanjem simptoma i češćim traženjem zdravstvene pomoći kod odraslih osoba sa SIC-om (Van Oudenhove i sur., 2016).

Također se pokazalo da otpornost i osjetljivost na stres u odrasloj dobi mogu biti određeni međudjelovanjem genetike i ranih stresnih životnih iskustava. Prisutnost ranih životnih stresnih iskustava najvjerojatnije utječe na hipotalamičko-pituitarno-adrenokortikalnu (HPA) os (Chang, 2011). Riječ je o ključnome neuroendokrinom sustavu uključenome u odgovor organizma na stres (vidi *Sliku 5.* u poglavlju 1.1.1.). Pojačana aktivnost osi HPA pronađena je kod pojedinaca s poviješću spolnoga zlostavljanja u djetinjstvu (Heim i sur., 2000; Heim i sur., 2001), gubitka roditelja u razdoblju djetinjstva (Tyrka i sur., 2008) te drugih ranih životnih stresnih iskustava i kroničnoga stresa (Rao i sur., 2008). U prilog povezanosti aktivnosti osi HPA i ranih stresnih životnih iskustava idu i rezultati istraživanja koje su proveli Videlock i suradnici (2009). Oboljeli od SIC-a pokazali su više razine kortizola (hormona kore nadbubrežnih žlijezda) neposredno nakon izloženosti stresoru te sporiji povratak kortizola na osnovne vrijednosti. Noviji podaci sugeriraju vitalnu ulogu gena uključenih u regulaciju osi HPA u kombinaciji s izloženosti djeteta zlostavljanju (Agorastos i sur., 2019). Tipičan primjer kronične hiperaktivacije osi HPA nalazimo u depresivnim poremećajima, koji su prisutni kod više od polovice osoba koje pate od funkcijskih poremećaja probavnoga sustava.

Rana stresna životna iskustva mogu utjecati i na funkcioniranje osi mikrobiota – crijeva – mozak i ometati normalni razvoj živčanoga sustava te imati dugotrajne učinke na zdravlje, ponašanje, emocije i kognicije. Upravo otpornost i osjetljivost na razvoj poremećaja povezanih sa stresom i imunosustavom, poput SIC-a, može ovisiti o različitosti i složenosti crijevne mikrobiote i njezina utjecaja na metabolički, endokrini, imunosni i živčani sustav, što je detaljno opisano u prvome poglavlju (Agorastos i sur., 2019).

Roditeljsko ponašanje i SIC

Istraživanja su pokazala da u slučajevima kad majka ili otac imaju SIC raste vjerojatnost da će dijete također kasnije u životu razviti SIC. Međutim, kao što smo prethodno komentirali, tu nije riječ samo o genetičkoj ili nasljednoj komponenti, već i o okolinskim čimbenicima, prije svega roditeljskome ponašanju i metodama roditeljstva (Lacely, 2006).

Na primjer, nekoliko je istraživanja pokazalo da roditeljsko ponašanje može znatno utjecati na razvoj SIC-a kod djece. Ti utjecaji mogu biti direktni ili indirektni. Indirektni se odnose na situacije kad dijete opaža reakciju roditelja na vlastito bolno stanje (van Tilburg, 2018). Na primjer, kad god majka ili otac trebaju obaviti neki neugodan zadatak, osjete bol u trbuhu, imaju proljev te izostaju s posla. Djeca uče po modelu te kasnije dolazi do povezivanja izvršavanja zahtjevnoga i neugodnog zadatka u školi (npr. pisani test znanja ili usmeno ispitivanje) i probavnih poteškoća (Lacely, 2006). Direktni se utjecaji mogu pojaviti kad roditelji „nagrađuju” svoju djecu kad su bolesna. Ako se dijete tretira na specifičan način, dobije poseban obrok ili novu igračku, navedeno potkrepljuje djetetov pogled na bolest kao poželjno stanje koje rezultira nagradama. Riječ je o temeljnome principu učenja pomoću pozitivnoga potkrepljenja ili nagrađivanja, prema kojemu događaj koji slijedi nakon nekoga ponašanja povećava vjerojatnost njegova pojavljivanja u budućnosti. Drugim riječima, roditelji mogu potkrepljivati obrazac tzv. *bolesničkoga ponašanja* (način na koji osoba prati funkcioniranje svojega tijela, interpretira simptome, poduzima određene aktivnosti i koristi zdravstvene usluge) kod djece, što može biti povezano s većom sklonošću djece da izvještavaju o bolnim stanjima i da se više usmjeravaju na bol u trbuhu i druge probavne poteškoće u odrasloj dobi (Weinland i Drossman, 2013). Djeca čije su majke potkrepljivale bolesničko ponašanje doživljavala su teže bolove u trbuhu i više izostajala iz škole u usporedbi s drugom djecom (Levy i sur., 2004). Također, djeca čije su majke imale SIC pokazala su povećan broj probavnih, ali i drugih simptoma. Kroz modeliranje i roditeljsko potkrepljivanje bolesničkoga ponašanja djeca uče da su svi simptomi važni te se zahtijevanje pažnje i zaštitničkoga ponašanja nastavlja i u odrasloj dobi (Van Tilburg, 2018).

Kvalitativno istraživanje Murphy i suradnika (2020) pokazalo je da majke sa SIC-om osjećaju krivnju povezanu s mogućim utjecajem svojih simptoma na djecu i zabrinute su da će njihova djeca razviti SIC u budućnosti. Rezultati istraživanja pokazuju da psihoterapijski rad s roditeljima dovodi do smanjenja roditeljskoga pretjerano zaštitničkog ponašanja i do smanjenja neprimjerenih reakcija na djetetovo izražavanje boli i drugih simptoma, uključujući smanjenje osjećaja zabrinutosti i pretjeranoga obraćanja pažnje na simptome (van Tilburg, 2018).

Zato je važno i o tim temama raspraviti s roditeljima koji boluju od SIC-a i pružiti im adekvatnu psihosocijalnu i informacijsku podršku.

Kultura, učenje i društvena vjerovanja povezana sa SIC-om

Pojam kulture odnosi se na vrijednosti, vjerovanja, norme i prakse određene ljudske skupine koje se stječu i prenose socijalnim učenjem (Francisconi i sur., 2016). Učinci kulture na zdravlje mogu se manifestirati kroz vjerovanja o bolesti, izražavanje simptoma i načine suočavanja. Također, faktori kulture mogu utjecati na patofiziologiju, odnos između liječnika i bolesnika, dijagnostički proces, otvorenost za različite oblike liječenja, poput psihoterapijskih pristupa, te zdravstvene ishode (Francisconi i sur., 2016). Znamo da SIC postoji u svim kulturama, ali psihosocijalna prezentacija poremećaja razlikuje se od kulture do kulture. Istraživanja provedena u različitim populacijama uputila su na razlike u prevalenciji, profilu simptoma i prevladavajućemu tipu SIC-a (Sahoo i Padhy, 2017). Navedeno upućuje na postojanje određenih faktora kulture koji su odgovorni za razlike u rezultatima. Istraživanje provedeno u 8 različitih zemalja (SAD, Meksiko, Kanada, Velika Britanija, Italija, Izrael, Indija i Kina) pokazalo je da oboljeli iz azijskih zemalja znatno više doživljavaju SIC s prevladavajućim proljevom ili dijarejom, oboljeli iz Meksika pate od SIC-a s prevladavajućim zatvorom ili konstipacijom, dok oboljele osobe iz Italije češće izvještavaju o simptomima nadutosti (Gerson i sur., 2008). Razlike u profilu simptoma mogu se pripisati načinu prehrane, što je uvjetovano kulturom, ali i drugim razlozima povezanim s doživljajem boli, percepcijom i interpretacijom bolesti.

Nekoliko je društvenih vjerovanja ili mitova o SIC-u prisutno kod zdravstvenih djelatnika i u općoj populaciji. Neki su od njih: *Simptomi SIC-a su beznačajni i ne treba ih uzimati za ozbiljno; Sve je u glavi; SIC je posljedica stresa i pripada psihijatrijskim poremećajima; Ako je bol snažna, mora postojati organski uzrok* i sl. (Sahoo i Padhy, 2017). Stoga ne čudi što društvo ima negativne stavove prema oboljelim osobama, koji u konačnici utječu na lošu zdravstvenu njegu oboljelih, kao i na loš odnos između liječnika i pacijenta. Međutim, znamo da je snažna povezanost između liječnika i bolesnika ključna za uspjeh u liječenju, što je detaljno objašnjeno u posljednjemu dijelu ove monografije.

Zaključno, rezultati istraživanja uloge dinamičkoga međuodnosa genetičkih i okolinskih čimbenika, posebice ranih stresnih životnih iskustava, ponašanja roditelja i kulture u cjelini u pojavljivanju i razvoju SIC-a poboljšat će postupak dijagnostike toga poremećaja, ali i utjecati na kreiranje personaliziranoga pristupa liječenju oboljelih osoba.

1.4.5. Moja su crijeva iritabilna: uloga motiliteta, visceralne osjetljivosti, imunosnoga odgovora i promijenjene mikrobiote u SIC-u

Mladenka Tkalčić

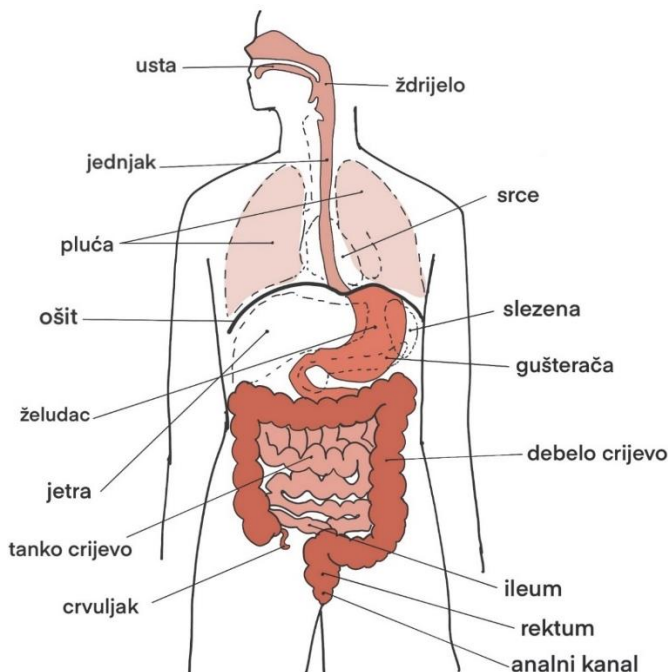
Od svih organa u našem tijelu, crijeva su predugo bila zanemarivana i podcijenjena, premda, kako se ispostavilo, obavljaju mnogo više od prljavoga posla: crijeva su u samoj našoj srži.

Giulia Enders

Probavni ili gastrointestinalni (GI) sustav, iako često zanemarivan i podcijenjen, kao što Giulia Enders komentira, ima presudnu ulogu u našem cjelokupnom zdravlju i dobrobiti. Primarna je funkcija probavnoga sustava da tijelo trajno opskrbljuje vodom, elektrolitima i hranjivim tvarima (Guyton, 1987). Međutim, osim probavljanja hrane, tranzita sadržaja kroz crijeva i apsorpcije hranjivih tvari, GI sustav funkcionira kao važan imunosni organ koji prepoznaje i bori se protiv crijevnih patogena. Također, u probavnome se sustavu nalazi i velik broj endokrinih stanica koje sadrže preko 20 vrsta različitih hormona, među kojima posebno mjesto ima serotonin. Te složene procese regulira enterički živčani sustav (EŽS) ili crijevni mozak, kroz interakciju s crijevnim endokrinim i imunosnim sustavom, o čemu smo detaljno pisali u poglavlju 1.1 1. Podsjetimo se, EŽS se proteže od jednjaka do analnoga kanala i pruža svoje grane prema jetri, žučnome mjehuru i gušterači.

Simptomi sindroma iritabilnoga crijeva (SIC) većinom proizlaze iz problema s debelim crijevom ili kolonom (otuda i najčešći drugi naziv za SIC – *iritabilni kolon*), mada istraživanja pokazuju da SIC može biti povezan i s poremećajima u drugim dijelovima probavnoga sustava – prije svega se to odnosi na jednjak, želudac i tanko crijevo (Burstall i sur., 2006).

Na *Slici 16.* prikazan je cijeli probavni sustav. U nastavku teksta kratko ćemo opisati njegove glavne dijelove.

Slika 16. Dijelovi probavnoga sustava

Opis *Slike 16.* Na slici su prikazani dijelovi probavnoga sustava i njihov anatomske smještaj u odnosu na druge organe trbušne šupljine. Probavni sustav započinje u ustima i završava u analnome kanalu. Svaki je dio prilagođen specifičnim funkcijama poput prolaska, pohrane i razgradnje hrane. U usnoj šupljini započinje proces probave mehaničkom i kemijskom obradom hrane. Jednjak je 20-tak cm duga mišićna cijev kroz koju prolazi hrana na svojem putu do želuca. Uloga je želuca daljnja obrada i razgradnja hrane i njezino otpremanje u tanko crijevo. Tanko crijevo dugačko je oko 5 m i odgovorno je za apsorpciju hranjivih tvari (vitamini, bjelancevine, ugljikohidrati i masti). Kretanje hranjivih tvari kroz tanko crijevo odvija se naizmjeničnim stezanjem i opuštanjem glatkih mišića crijeva (peristaltika). Tanko se crijevo svojim zadnjim dijelom (ileum) nastavlja na debelo crijevo ili kolon koje je dugačko oko 1,5 m i u koje pristižu tvari koje nisu razgrađene. U tome se dijelu probavnoga sustava formira izmet. Probavni sustav završava u rektumu i analnome kanalu, završnim dijelovima debelog crijeva, kroz koje se odvija defekacija ili pražnjenje crijeva. Prilagođeno prema Lacey, B. E. (2006). *Making sense of IBS. A physician answers your questions about irritable bowel syndrome*. The John Hopkins University Press.

Jednjak. Mišićna cijev kroz koju prolazi hrana na svojem putu od usne šupljine do želuca. Ponekad se kod osoba sa SIC-om može pojaviti žgaravica kao posljedica vraćanja želučane kiseline u jednjak, koja oštećuje sluznicu jednjaka te uzrokuje bol i pečenje. Emocionalni stres može uzrokovati grčeve i bol u jednjaku ili pogoršati postojeću bol. Određena hrana i piće također mogu potaknuti abnormalne mišićne kontrakcije i aktivirati kemijske senzore u sluznici jednjaka te uzrokovati bol (Burstall i sur., 2006).

Želudac. Osnovne su funkcije želuca pohranjivanje hrane, njezino miješanje sa želučanim sekretom, stvaranje probavljivije tekuće kaše (himusa) i njezino otpremanje u dvanaesnik (početni dio tankoga crijeva). Želučana kiselina također uništava štetne mikroorganizme poput bakterija, parazita i virusa. Želudac je, dakle, svojevrsno spremište velikih količina hrane koje smo konzumirali. SIC može dovesti do poremećaja te želučane funkcije tako što konzumiranje velike količine hrane, posebno masne hrane koja sporije prelazi u tanko crijevo, odnosno dulje ostaje u želucu, izaziva neugodan osjećaj širenja želuca kod oboljelih osoba. Kao i jednjak, i želudac može biti osjetljiv na širenje te čak i kod normalne količine konzumirane hrane kod osoba sa SIC-om izazvati bol i neugodu. Usto, pražnjenje želuca može kod tih osoba biti usporeno te kad hrana dugo vremena ostaje u želucu, olakšan je povratak želučane kiseline u jednjak, što pak izaziva žgaravicu i bol (Burstall i sur., 2006).

Tanko crijevo. Kad je želudac hranu pretvorio u tekuću kašu, male se količine postupno otpuštaju u tanko crijevo kroz izlazni otvor koji se naziva *pylorus*. Okružuje ga čvrst mišićni prsten (mišić stezač pilorusa), koji se otvara određenim ritmom da bi tijekom probave propuštao hranu iz želuca u dvanaesnik (duodenum), početni dio tankoga crijeva. Gušterača i žučnjak otpuštaju svoje sekrete u taj dio tankoga crijeva potičući probavne procese. Budući da tanko crijevo sudjeluje u mnogobrojnim probavnim funkcijama, jasno je da je riječ o vitalnome organu (Burstall i sur., 2006). Osobe sa SIC-om također imaju osjetljivo tanko crijevo. Većina osoba ne osjeća česte kontrakcije tankoga crijeva, ali kod onih sa SIC-om čak i normalne kontrakcije ponekad mogu izazvati bol ili neugodu. Plinovi također mogu predstavljati problem. Iako se kod SIC-a ne proizvodi više plina, normalna količina plina u crijevima može dovesti do osjećaja nadutosti i širenja crijeva.

Debelo crijevo ili kolon. Primarna je funkcija debeloga crijeva apsorpcija tekućine preostale u tankome crijevu nakon probavljanja i apsorpcije ugljikohidrata, masti i bjelancevina. Povezivanjem tekućine i tvari koje su ostale neprobavljene formira stolicu koja se transportira do rektuma i izbacuje putem analnoga kanala. U SIC-u je debelo crijevo pretjerano osjetljivo te se remeti njegova normalna, koordinirana funkcija. Kontrakcije postaju *iritabilne*, što može dovesti ili do prebrzoga kretanja stolice kroz crijevo te se tekućina ne apsorbira i posljedica je proljev (dijareja), ili se kolon može kontrahirati tako da sprječava pravilno kretanje stolice, što dovodi do zatvora (konstipacije). Povećana osjetljivost kolona može uzrokovati da se normalna širenja (distenzije) percipiraju bolnima. Iako se crijevo doima normalnim, ne funkcionira na normalan način (Burstall i sur., 2006).

Dakako, probavna je funkcija izuzetno složena, a ovdje je opisana na vrlo pojednostavljen način.

Znamo da se složeni procesi probave hrane i apsorpcije hranjivih tvari većim dijelom odvijaju bez svjesne percepcije. GI trakt gusto je inerviran živčanim vlaknima (primarno autonomnoga i enteričkoga živčanog sustava) s ciljem pružanja informacija o njegovu luminalnom sadržaju, potencijalnim prijetnjama i svim drugim procesima koji se pojavljuju kao dio normalne probave i apsorpcije. Te su informacije presudne za pokretanje prikladnih fizioloških odgovora s ciljem održavanja ravnoteže i zdravlja organizma. Međutim, simptomi o kojima izvještavaju osobe sa SIC-om često su potaknuti upravo uzimanjem hrane, što sugerira poremećene fiziološke procese uključene u probavu (Boeckxstaens i sur., 2017). Iz kliničke perspektive senzacije koje pristižu iz donjega dijela GI trakta, posebno anorektalnoga područja, uključuju različite stupnjeve nelagode, grčeva i boli. S obzirom na složenost i različitost GI simptoma koje bolesnici tipično doživljavaju, vjerojatno su u njihovo pojavljivanje i održavanje uključeni različiti uzlazni i silazni živčani putovi, odnosno tzv. veze odozdo prema gore (od crijeva do mozga) i veze odozgo prema dolje (od mozga do crijeva) između središnjega živčanog sustava (SŽS) i enteričkoga živčanog sustava (EŽS) uzduž osi mozak – crijeva (vidi poglavlje 1.1.1.).

Svojevremeno se smatralo da se u podlozi SIC-a nalazi poremećaj motiliteta te se primarna terapija odnosila na primjenu spazmolitika (Spiller i sur., 2007). Iako se kod SIC-a pojavljuje poremećaj motiliteta, on prilično varira između pojedinih podtipova SIC-a, a danas znamo da velik broj čimbenika pridonosi kako pojavljivanju, tako i održavanju simptoma SIC-a. Kad se govori o poremećaju motiliteta, koji jest prisutan kod dijela oboljelih od SIC-a, na što se on odnosi?

Motilitet ili pokretljivost odnosi se na kretanje želuca i crijeva kao odgovor na položaj i količinu hrane koju treba probaviti. Mišići želuca i crijeva koordinirano se kontrahiraju (riječ je o valovitim kontrakcijama ili peristaltici) i prenose probavni sadržaj dalje po probavnome traktu. U kontekstu SIC-a, poremećaj GI motiliteta može se razviti pomoću različitih mehanizama koji uključuju os mozak – crijeva (upalni i degenerativni procesi, pretjerana stimulacija visceralnih osjetnih vlakana koja utječe na lokalnu GI funkciju, ali i na autonomne promjene poput onih povezanih s tonusom kolona). Zanimljivo je da i psihosocijalni čimbenici mogu potaknuti promjene u GI motilitetu (Boeckxstaens i sur., 2017). Dio oboljelih od SIC-a ima zakašnjelo gastičko pražnjenje, posebno krutih tvari. Uglavnom je riječ o pacijentima kod kojih prevladava SIC s konstipacijom (SIC-K) ili o onima koji imaju preklapajuće simptome dispepsije. Emocije poput ljutnje blokiraju

kontrakcije želuca kod oboljelih od SIC-a, dok ih kod zdravih osoba pojačavaju (Spiller i sur., 2007). Kad je riječ o poremećaju motiliteta tankoga crijeva, nalazi su istraživanja kontardiktorni te njihovo tumačenje zahtijeva oprez. Tako se pokazalo da kod oboljelih od SIC-a u usporedbi sa zdravim osobama dolazi do povećanja učestalosti i trajanja odvojenih grupiranih kontrakcija, više retrogradnih ili povratnih kontrakcija duodenuma i drugih dijelova tankoga crijeva, kao i do pretjeranoga motoričkog odgovora na uzimanje hrane. Također, prolazak sadržaja kroz tanko crijevo brži je kod oboljelih s podtipom SIC-D (prevladavajuća dijareja) nego kod onih s podtipom SIC-K (prevladavajuća konstipacija) (Spiller i sur., 2007). Budući da je jedan od dominantnih simptoma SIC-a promjena u navikama pražnjenja crijeva, motilitet kolona oduvijek se najviše povezuje s tim poremećajem. Najkonzistentniji nalaz odnosi se na pretjeran motorički odgovor debeloga crijeva na uzimanje hrane, na emocionalni stres i eksperimentalno širenje balona u rektumu (Spiller i sur., 2007), mada nisu sva istraživanja potvrdila navedene rezultate, što govori o heterogenosti samoga poremećaja, ali i oboljelih osoba. Još uvijek traje rasprava o ulozi promijenjenoga motiliteta u SIC-u, a opisane se motoričke promjene pojavljuju i u zdravih osoba, samo u manjemu obimu, te je pretpostavka da povišena visceralna osjetljivost oboljelih od SIC-a također ima ulogu u percepciji tih motoričkih događaja.

Visceralna hipersenzitivnost ili preosjetljivost. Ključna je karakteristika SIC-a bol u trbuhu (abdominalna bol). Dio bolesnika sa SIC-om izražava povećanu osjetljivost na bol pri eksperimentalnome podraživanju crijeva. U prvome smo poglavlju opisali istraživanja u kojima su ispitanicima u rektum umetnuli balon čije je napuhavanje dovelo do širenja i grčenja crijeva, a u kojima se pokazalo da osobe sa SIC-om izvještavaju o pojavljivanju boli kod znatno manje napuhanoga balona u usporedbi sa zdravim osobama. Taj se fenomen naziva *visceralnom preosjetljivošću*, koja se manifestira kao kronična bol i neugoda u osoba sa SIC-om. Visceralna je preosjetljivost uzrokovana kombinacijom čimbenika koji uključuju povećanu osjetljivost i perifernih (posrednici upale koji djeluju na receptore za bol) i centralnih (povećana podražljivost kralježničkih neurona) živčanih mehanizama (Spiller i sur., 2007). Arebi i suradnici (2008) pokazali su da je prag boli za vrijeme fizičkoga ili psihološkog stresa niži kod oboljelih od SIC-a u usporedbi sa zdravim osobama. Na staničnoj razini, kako objašnjavaju autori toga istraživanja, periferna senzitivizacija proizlazi iz upalnih događaja koji otpuštaju medijatore (kemijske tvari) koji aktiviraju receptore za bol i senzitiviziraju (čine osjetljivim) aferentne živčane putove koji prenose bolnu informaciju. U kralježničkoj moždini dolazi do integracije ulaznih (perifernih) i silaznih informacija koje pristižu iz dijelova moždanoga debla, hipotalamusa i

limbičkoga sustava. Taj dinamički proces omogućava emocijama i kognitivnim procesima da oblikuju bolne senzacije i pruža mehanizam putem kojega anksioznost i stres mijenjaju percepciju simptoma.

Aktivacija imunostava. Istraživanja koja mjere razine proupalnih citokina (kemijske tvari koje otpuštaju stanice imunostava kao odgovor na upalu) podupiru ulogu aktivacije imunostava u SIC-u (Arebi i sur., 2008). Posebno se to odnosi na postinfektivni SIC (PI-SIC) i SIC s prevladavajućim proljevom (SIC-D). Snažna povezanost između težine simptoma SIC-a i razine proupalnih citokina govori o direktnim učincima citokina na visceralne senzacije (Liebregts i sur., 2007). U zanimljivome istraživanju koje su proveli O'Mahoney i suradnici (2005) pokazano je da kod oboljelih od SIC-a dolazi do promjena u razini proupalnih citokina i istovremenoga smanjenja simptoma nakon uzimanja probiotika. Očito je da povezanost između događaja u crijevima s jedne strane te crijevne mikrobiote i imunostava s druge strane može biti relevantna za patogenezu SIC-a. O tome više saznajte u sljedećemu poglavlju.

1.4.5.1. Crijeva kao imunosni organ

Natalia Kučić i Lara Batičić

Umjesto odnosa nadređeni – podređeni, bolji je odnos dirigent – orkestar.

Peter Drucker

Osnovne informacije o imunosnome sustavu prezentirane su u *Vinjeti 3.*

VINJETA 3. Osnovne informacije o imunosnome sustavu

Imunosustav se prema svojoj složenosti i sposobnosti učenja na temelju iskustva može usporediti jedino sa živčanim sustavom. Pretpostavlja se da imunosustav, pored živčanoga, endokrinoga i enteričkog sustava, integrira i koordinira funkcioniranje organizma. Primarna je funkcija imunostava zaštita ili obrana organizma od vanjskih prijetnji (patogeni organizmi poput bakterija, virusa, parazita i sl.) i unutarnjih poremećaja (abnormalne stanice u organizmu). Općenito se pojam imunosti odnosi na nespecifičnu otpornost koja je usmjerena protiv svih antigena (strane organske tvari koje ulaze u organizam) i specifičnu otpornost koja se pojavljuje kao posljedica imunoreakcije u kojoj središnju ulogu imaju stanice imunostava. Dva su oblika imunoreakcije: *humoralna*, posredovana protutijelima, i *stanična*, posredovana stanicama imunostava.

Imunosustav, za razliku od većine ostalih organskih sustava u kralješnjaka, nije lokaliziran, već se sastoji od limforetikularnih organa i tkiva difuzno

raspoređenih u tijelu i različitih pokretnih stanica koje su uključene u imunoreakciju. Organi imunostava dijele se na primarne (timus i koštana srž) i sekundarne (slezena, limfni čvorovi te limforetikularno tkivo pridruženo probavnomu, dišnomu i genitourinarnom sustavu).

Stanice imunostava dijele se u nekoliko skupina:

1. *limfociti* – nositelji svih vrsta specifične imunosti; na temelju funkcijskih kriterija razlikuju se 3 populacije limfocita: limfociti T, B i O (NK stanice). Limfociti T sazrijevaju u timusu, a postoje 3 tipa limfocita T: citotoksični, pomagački i supresorski. Limfociti B nosioci su humoralne imunosti, razvijaju se u koštanoj srži, a na svojoj površini nose antitijela. Prirodne stanice ubojice, NK (prema engl. *natural killer cell*), imaju važnu ulogu u eliminaciji tumorskih stanica;
2. *fagociti* – prve stanice koje dolaze u dodir s antigenima dospjelima u organizam. Imaju ulogu u nespecifičnoj i specifičnoj imunosti tako što prerađuju antigen i predočuju ga limfocitima. Njima pripadaju monociti – makrofagi, polimorfonuklearni neutrofilni i eozinofilni leukociti te stanice koje predočuju antigen;
3. posredničke (medijatorske) stanice – uključuju se u već pokrenutu imunoreakciju izlučivanjem različitih biološki djelotvornih tvari (medijatora) koje pojačavaju imunoreakciju. Njima pripadaju mastociti, polimorfonuklearni bazofilni leukociti i trombociti.

Unutar svake imunoreakcije sudjeluju mnogi stanični tipovi (limfociti T i B, makrofagi), ali i mnoge molekularne strukture (protutijela, citokini).

Antitijela ili protutijela pripadaju skupini proteina koji se zajednički nazivaju imunoglobulinima (Ig). Na temelju razlika u kemijskoj strukturi i funkciji dijele se u 5 klasa: IgG, IgM, IgA, IgE i IgD. Antitijela u organizmu proizvode limfociti B, a svaka B-stanica usmjerena je na produkciju točno određenoga antitijela.

Citokini su topljive tvari koje u malim koncentracijama djeluju kao komunikacijski signali između različitih tipova stanica. To su polipeptidi koji nisu prethodno stvoreni u stanici, već se sintetiziraju i luče nakon odgovarajućega podražaja. S obzirom na vrstu stanice koja ih proizvodi dijele se na limfokine koje proizvode limfociti i monokine koje proizvode monociti i makrofagi. Neki su od najvažnijih limfokina interleukin-2, interleukin-4, interferon i drugi, dok makrofagi izlučuju interleukin-1, interleukin-3 i druge.

Temeljne su značajke imunoreakcije: 1. prepoznavanje koje se odnosi na razlikovanje vlastitoga od tuđega; 2. specifičnost koja znači da se reakcija odvija samo prema onome antigenu koji je reakciju pokrenuo; i 3. imunološko pamćenje koje se odnosi na sposobnost imunokompetentnih stanica da na ponovni ulazak istoga antigena odgovore bržom, žešćom i djelotvornijom reakcijom.

Imunosni sustav razvio je posebna obilježja u tkivima koja predstavljaju epitelne i sluznične zapreke organizma, od kojih je najsloženiji imunosni probavni sustav koji brojem limfocita i količinom protutijela nadmašuje

preostale resurse imunosnog sustava. Procjenjuje se da probavni sustav sadrži čak dvije trećine ukupnoga imunosnog sustava organizma. Specifičnost lokalne imunosti u probavnome sustavu objedinjuje značajke nužne za obranu domaćina od mikroorganizama koji u organizam ulaze nutritivnim putem te one koje mu osiguravaju harmoničan suživot s trilijunima nepatogenih bakterija u lumenu probavnoga sustava (Abbas, 2018). Budući da je čovjek evoluirao u suživotu sa svojim crijevnim mikrobiomom, spomenute značajke naglašavaju važnost tolerancije na kojoj se temelji specifičnost imunosti u crijevima kroz ravnotežne mehanizme za potiskivanje imunosnoga odgovora na antigene iz hrane i crijevnu mikrobiotu. Stoga je osnovna zadaća imunosnoga odgovora pobuđivanje mehanizama specifične imunosti koji će najučinkovitije ukloniti patogene agense, a da pritom ne naštetiti samomu domaćinu te je stoga prirodni odabir onaj mehanizam koji će izazvati najmanji upalni odgovor u crijevu. Sluznička imunost prva je linija obrane organizma koja smanjuje potrebu indukcije sistemske imunosti (Perez-Lopez i sur., 2016).

Crijevna sluznica (*intestinalna mukoza*) koja obavlja važne funkcije, uz apsorpciju nutrijenata, elektrolita i vode, ujedno je i fizička barijera te druga razina zaštite organizma. Intestinalna mikrobiota ili komenzalni mikrobiom (crijevne bakterije koje koloniziraju probavni sustav) neophodna je za razvoj imunosnoga sustava crijeva, a uz zaštitni sloj mukusa snažno doprinosi obrani organizma od utjecaja vanjskih čimbenika. Ako usprkos fizikalnim, kemijskim i ostalim obrambenim mehanizmima patogeni mikroorganizmi uspiju prodrijeti u crijevnu stijenku, doći će do aktivacije staničnoga dijela prirođene imunosti gdje će rezidentne stanice nakon procesa fagocitoze te predočavanja patogena pobuditi stečenu imunost i pokrenuti daljnju kaskadu imunih reakcija. Odvijanje znatnoga broja imunosnih događaja na velikoj površini crijeva, uz prisutnost enormnoga broja mikroorganizama te razgradnih produkata probave, zahtijeva iznimno učinkovit imunosni sustav (Kolaček, 2005).

Imunosni odgovor na patogene i komenzalne mikroorganizme koji prođu kroz epitel dočekuju imunosne stanice dubljega sloja sluznice (*lamina propria*) s ulogom antigen-predočnih stanica poput dendritičnih stanica, makrofaga i mastocita koje posreduju urođeni i potiču izvršni adaptivni odgovor putem limfocita T i B organiziranih u okviru sekundarnoga limfatičnog tkiva (Shi i sur., 2017).

Urođenu imunosnu zaštitu sačinjavaju epitelne stanice povezane čvrstim spojištima i izlučena sluz bogata mucinima s antibakterijskim tvarima poput *defenzina* te sluznične stanice (dendritične i makrofagi) osposobljene svojim receptorskim potencijalom potaknuti upalni odgovor nakon prepoznavanja antigenskih obrazaca. Ravnotežno izražavanje receptora na

epitelnim stanicama crijeva odgovorno je za kontroliranu reakciju u obliku primjerenoga imunosnog odgovora na patogene i istovremeno ograničavanje upalnoga odgovora prema komenzalnim bakterijama. Održanju spomenute ravnoteže, kao i cjelokupne homeostaze, doprinose dendritične stanice i makrofagi *lamine proprie*, smješteni ispod epitela, svojim specifičnim fenotipskim obilježjima, posjedujući istodobno proupalni *fagocitni* stanični profil te protuupalni, zasnovan na izlučivanju lokalnih citokinskih molekula (De Salvo i sur., 2020).

Adaptivni ili specifični imunosni odgovor u crijevu nastaje uslijed aktivacije limfocita u limfatičnim strukturama podsluznice crijeva (GALT, od engl. *Gut Associated Lymphoid Tissue*), nakupinama limfatičnoga tkiva organiziranima poput limfnih čvorića. Na tim se mjestima naivni limfociti izloženi antigenima diferenciraju u izvršne limfocite T. U naborima uzduž stijenke crijeva nalaze se imunociti neophodni za antigensko predočavanje te posljedičnu reakciju na antigene. Ponajviše u donjem dijelu ileuma nalaze se mnogobrojne Peyerove ploče koje sadrže limfocite T i B, makrofage te dendritičke stanice, kao i specijalizirane epitelne stanice M (od engl. *microfolded*) koje služe ponajviše za prijenos antigena te predstavljaju glavni put dopreme antigena iz lumena u GALT, posebno dendritičnim stanicama uz Peyerove ploče (ovalne izbočine limfnoga tkiva na sluznici) (Ahluwalia i sur., 2017). Preostale dendritične stanice koje nastanjuju *laminu propriju* i same mogu prikupljati antigene, pružajući svoje izdanke kroz epitel do samoga lumena crijeva, predočujući taj antigen stanicama T. *Lamina propria* mjesto je u kojemu se udomaćuju izvršne i regulacijske limfocitne stanice T i B po svojoj diferencijaciji u mezenterijalnim limfnim čvorovima nakon susreta s antigenom. Limfociti B tako mogu recirkulirati između sistemske cirkulacije i crijeвне *lamine* u kojoj se selektivno udomaćuju kao plazma-stanice. Fenotipske značajke limfocita T i B uključuju promjene u izražaju adhezijskih molekula i kemokinskih receptora, što je posljedica njihove aktivacije u izvršnome ogranku imunosne reakcije. S GALT-om povezana humoralna imunost posredovana je dominantno proizvodnjom protutijela IgA u crijevnim plazma-stanicama i sačinjava temelj sekrecijske imunosti, što rezultira neutralizacijom mikroorganizama u lumenu crijeva. Uspostava ravnotežne razine aktivacije limfocita T odgovorna je za primjeren imunološki odgovor koji uključuje zaštitni učinak u odgovarajućoj mjeri usmjeren na raznovrsne antigene. Mikrobiota komenzalnih bakterija u znatnoj mjeri određuje fenotip stanica T, kao i citokinski obrazac kojim se održava dinamička ravnoteža prisutnosti imunosnih stanica (Sun i sur., 2019).

Prenaglašen sustavni imunosni odgovor, zbog svoje proupalne prirode, iznimno je snažan i stoga potencijalno štetan za organizam. Sluznička imunost posjeduje stoga i mehanizme *imunosne ekskluzije* (imunološko

isključivanje), karakterizirane spomenutom aktivacijom limfocita B i pomoćničkih limfocita T te stvaranjem specifičnih (sekretornih IgA i u manjoj mjeri IgM) protutijela koja ne uzrokuju upalnu reakciju. Osim toga, sluznička imunost očituje se i kroz imunosnu eliminaciju i oralnu toleranciju. Potiskivanje imunološkoga odgovora doprinosi održavanju homeostaze i regulacije upalnoga odgovora u crijevima. Zbog svega navedenoga ne čudi činjenica da se crijevo smatra imunosnim organom, dok se zahvaljujući spoznajama novijega doba naziva i „drugim mozgom” (Powel i sur., 2017).

(Neuro)imunosni posrednici u sprezi mozga i crijeva

Kao što smo prethodno naveli, mozgovno-crijevna os označava dvosmjernu komunikaciju između središnjega i enteričkoga živčanog sustava koja uvelike utječe na mnogobrojna zbivanja u organizmu, kontrolira homeostazu gastrointestinalnoga trakta i povezuje ga s emocionalnim i kognitivnim funkcijama mozga. Povezanost tih dvaju živčanih sustava odavno je poznata, izražavajući se kroz utjecaj različitih pozitivnih i negativnih emocija na funkcije probavnoga sustava, i obrnuto (Makris i sur., 2021). U toj složenoj komunikaciji sudjeluju i simpatički i parasimpatički autonomni živčani sustav, hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna os (os HPA), a istraživanja najnovijega datuma navode i potvrđuju i vrlo važnu funkciju mikrobiote crijeva (Hajjo i Geva-Zatorsky, 2020). Istaknutu komponentu mozgovno-crijevne osi predstavlja *nervus vagus* (parasimpatički vagalni živac), putem kojega dolazi do prijenosa živčanih impulsa s aferentnih vlakana unutrašnjih organa do mozga, gdje se oni obrađuju te se potom eferentnim vlaknima potiče odgovarajući impuls slanjem povratne informacije od mozga prema unutrašnjim organima (Bonaz i sur., 2018). Važni posrednici dvosmjerne komunikacije mozgovno-crijevne osi predstavljaju molekule uključene u imunosni odgovor, hormoni, signalne molekule te neuropeptidi. Ti su medijatori pod izravnim utjecajem regulacijskih molekula, najčešće enzima, koji putem svoje katalitičke aktivnosti sudjeluju u regulaciji njihove biološke aktivnosti (Batičić i sur. 2011; Batičić Pučar i sur., 2012).

Zaključno, probavni sustav ima presudnu ulogu u našem cjelokupnom zdravlju i dobrobiti. Osim primarne funkcije probavljanja hrane, tranzita sadržaja kroz crijeva i apsorpcije hranjivih tvari, taj sustav funkcionira i kao važan imunosni i endokrini organ. Složeni se procesi probave hrane i apsorpcije hranjivih tvari većinom odvijaju bez svjesne percepcije. Međutim, simptomi o kojima izvještavaju osobe sa SIC-om često su potaknuti upravo uzimanjem hrane, što sugerira poremećaj fizioloških procesa uključenih u probavu. Budući da je, osim boli, dominantan simptom SIC-a povezan s

promjenama u navikama pražnjenja crijeva, motilitet kolona oduvijek se najviše povezuje s tim poremećajem. Rasprava o ulozi promijenjenoga motiliteta u SIC-u i dalje traje jer se motoričke promjene pojavljuju i u zdravih osoba te se pretpostavlja da visceralna preosjetljivost oboljelih od SIC-a također ima ulogu u percepciji tih motoričkih događaja. Fenomen visceralne preosjetljivosti nalazi se u podlozi pojavljivanja kronične boli i nelagode kod osoba sa SIC-om. Istraživanja upućuju i na ulogu imunostava u SIC-u jer postoji važna povezanost između težine simptoma i proupalnih citokina. Također je pokazano da uzimanje probiotika kod oboljelih od SIC-a djeluje na istovremeno smanjenje upale i simptoma, tako da postoji jasna veza između događaja u crijevima te crijevnih mikrobiota i crijevnoga imunostava.

1.4.6. Psihosocijalni čimbenici iz perspektive kognitivno-bihevioralnoga modela sindroma iritabilnoga crijeva

Mladenka Tkalić i Sanda Pletikosić Tončić

Ne postoji jedan jedini uzrok SIC-a. Za neke su osobe ključni geni ili crijevna infekcija, za druge čimbenici poput stresa, traume ili ranih životnih iskustava. Najčešće je riječ o mnogobrojnim čimbenicima koji zajedno pridonose pojavljivanju i održavanju simptoma SIC-a.

Jeffrey M. Lackner

U prvome smo poglavlju naglasili da su *biološki, psihološki i socijalni* čimbenici uključeni u različite stadije razvoja i tijeka velikoga broja bolesti, što sačinjava osnovu biopsihosocijalnoga modela (BPS). Upravo je BPS model značio prekretnicu u razumijevanju, dijagnozi i liječenju funkcijskih poremećaja probavnoga sustava (Surdea-Blaga i sur., 2016). U skladu s navedenim, SIC se smatra biopsihosocijalnim poremećajem čiji je razvoj i tijek određen odnosom između velikoga broja bioloških i psihosocijalnih čimbenika koji, između ostalih, uključuju poremećaje motiliteta, promijenjenu visceralnu osjetljivost, crijevnu upalu i infekciju, promijenjenu obradu osjetnih informacija u mozgu, psihološki stres i afektivne poremećaje, nedostatnu socijalnu podršku (Hauser i sur., 2014). Važno je pitanje kako dolazi do razvoja SIC-a i održavanja simptoma tijekom vremena. Stoga je predloženo nekoliko specifičnih BPS modela s ciljem opisa i objašnjenja SIC-a, među kojima se ističe *kognitivno-bihevioralni model* koji pruža opći okvir za razumijevanje samoga poremećaja, istovremeno nudeći učinkovit način njegova liječenja (Creed, 2007; Deary i sur., 2007; Lackner i sur., 2008; Spence i sur., 2007; Windgassen i sur., 2019).

Spomenuti se model temelji na kognitivno-bihevioralnome terapijskom (KBT) pristupu emocionalnim poremećajima, koji je originalno predložio Aaron T. Beck 60-ih godina prošloga stoljeća (Beck, 2005; Hazlett-Stevens i Craske, 2002). KBT model definira kako događaji, misli, emocije, radnje i fiziološki odgovori stupaju u međusobnu interakciju (Li i sur., 2014). Nalazi istraživanja upravo naglašavaju važnost centralnih procesa (misli se na učinak aktivnosti afektivnih i kognitivnih centara u mozgu na crijevnu funkciju) u percepciji i održavanju simptoma SIC-a, što sugerira da psihološki tretmani mogu u određenoj mjeri utjecati na smanjenje simptoma (Lackner i sur., 2010). Iako su razvijene mnogobrojne kognitivno-bihevioralne tehnike s ciljem tretiranja različitih kliničkih problema, pa tako i SIC-a, u njihovoj se podlozi nalazi zajednički skup osnovnih principa i pretpostavki (Hazlett-Stevens i Craske, 2002).

Prvo, poremećeno psihološko funkcioniranje opisuje se u terminima mehanizama učenja i obrade informacija. Na primjer, održavanje neželjenih ponašanja povezanih sa simptomima povezano je s posljedicama koje iz njih slijede. Tako se ponašanja povezana s kroničnom boli velikim dijelom održavaju zato što drugi na njih obraćaju pažnju (vidi poglavlje 1.4.4.). Nadalje, pristranost u obraćanju pažnje na prijeteće informacije ili u interpretaciji nejasnih ili dvosmislenih situacija kao prijetećih pridonosi pretjeranoj ili nepotrebnoj anksioznosti. Slično tomu, pristranost u pamćenju stresnih događaja ili neugodnih detalja nekoga događaja pridonosi depresivnomu raspoloženju (Hazlett-Stevens i Craske, 2002). Upravo učenje kako promijeniti procjenu nekih događaja, bazična vjerovanja i s njima povezane pristranosti u pažnji i pamćenju sačinjava osnovu kognitivnih terapija. *Drugo*, ljudsko se ponašanje smatra posljedicom specifičnih okolinskih i unutarnjih stanja, iz čega proizlazi da ponašanje slijedi određene zakonitosti i može se bolje razumjeti i predvidjeti kad se spozna njegova funkcija. KBT pristup, dakle, pretpostavlja da je određena centralna ili sržna značajka odgovorna za opažene simptome i s njima povezane obrasce ponašanja te se jednom kad se identificira može mijenjati i posredno dovesti do promjene u neprimjerenim mislima, emocijama i ponašanjima povezanim sa simptomima. Na primjer, ako osoba pogrešno vjeruje da pokreti crijeva upućuju na neki ozbiljan problem, tretman će se usmjeriti na promjenu takvih vjerovanja putem edukacije i kognitivnoga restrukturiranja (zamjena negativnih automatskih misli koje dovode do tjeskobe s točnim i afirmativnim razmišljanjem). *Treće*, KBT često uključuje učenje novih vještina suočavanja s ciljem učinkovitijega odgovora na okolinske i unutarnje čimbenike. Naime, kognitivno-bihevioralne terapije za SIC temelje se na dvjema središnjim pretpostavkama koje proizlaze iz prethodno opisanih principa u podlozi tih terapija: 1. simptomi su stečeni (naučeni) i odražavaju

izostanak specifičnih vještina u domenama kognitivnoga funkcioniranja i ponašanja; 2. poučavanje i uvježbavanje vještina potrebnih za mijenjanje neprimjerenoga ponašanja i misaonih obrazaca može nadići navedene deficite i dovesti do smanjenja simptoma (Lackner i sur., 2007). Detaljnije informacije o KBT pristupu osobama sa SIC-om nalaze se u poglavlju 3.2.

Važna „tri P” KBT pristupa – predisponirajući, precipitirajući i perpetuirajući čimbenici

Kognitivno-bihevioralni model SIC-a uključuje tri ključna koncepta koji nam pomažu definirati razvoj i održavanje simptoma SIC-a (Hauser i sur., 2014; Wright i sur., 2019). *Prvi* uključuje temeljnu pretpostavku da su biološki, psihološki i socijalni aspekti jednako važni u objašnjenju i razumijevanju bolesti, što se nalazi u osnovi *biopsihosocijalnoga* pristupa. *Drugi* uključuje važnost razlikovanja između **tri P**: **p**redisponirajućih, **p**recipitirajućih i **p**erpetuirajućih čimbenika. Što navedeni pojmovi znače? *Prvi, predisponirajući čimbenici* odnose se na sklonost za razvoj SIC-a (npr. genetičke dispozicije, rana životna iskustva, visok neuroticizam); *drugi, precipitirajući*, odnose se na one čimbenike koji neposredno prethode razvoju SIC-a (npr. stresni životni događaji, crijevne infekcije); i *treći, perpetuirajući*, odnose se na čimbenike koji održavaju simptome jednom kad se pojave (npr. visceralna anksioznost, pristrana pažnja i specifično ponašanje). Posljednji, *treći* koncept uključuje pretpostavku da osobe mogu preuzeti kontrolu nad učincima bolesti mijenjanjem svojih misli i ponašanja, što potom utječe na njihove emocije i prateće fiziološko funkcioniranje. Navedeno sačinjava osnovu kognitivno-bihevioralnih terapijskih pristupa (Deary i sur., 2007).

Potvrdu za navedene pretpostavke pronalazimo u prospektivnome istraživanju autorica Spence i Moss-Morris (2007) u kojemu se pokazalo da su osobe s visokom razinom anksioznosti/neuroticizma i percipiranoga stresa (*predisponirajući i precipitirajući čimbenici*) sklonije razvoju simptoma SIC-a nakon preboljene crijevne infekcije (*gastroenetrilis*). *Precipitirajući* biološki događaj (u ovome je slučaju riječ o crijevnoj infekciji) stupa u interakciju sa psihološkim čimbenicima i dovodi do razvoja SIC-a. Drugim riječima, crijevna infekcija može potaknuti razvoj simptoma SIC-a, ali emocionalna stanja, misli i ponašanja ključni su čimbenici koji pridonose održavanju simptoma tijekom vremena (*perpetuirajući čimbenici*).

U primjeru M. M. (poglavlje 1.1.) možemo prepoznati opisane čimbenike. Predisponirajući čimbenici uključuju rana traumatska životna iskustva i genetičku sklonost bolestima probavnoga sustava; precipitirajući uključuju stres na radnome mjestu, probleme u intimnoj vezi i preboljeli gastroenteritis; i konačno, perpetuirajući čimbenici uključuju osjećaje zabrinutosti i straha te ponašanje izbjegavanja.

Na *Slici 17.* shematski su prikazana ključna „tri P” KBT modela. Iako su u modelu razdvojeni predisponirajući, precipitirajući i perpetuirajući čimbenici, moramo imati na umu da su oni u stalnoj međusobnoj interakciji, što znači da se u kontekstu mehanizama i procesa oni ne mogu i ne smiju odvajati. Na primjer, anksioznost kao ključna komponenta neuroticizma mogući je predisponirajući čimbenik, ali i precipitirajući čimbenik u obliku reakcije na različite stresne događaje. Također, anksiozna osjetljivost i visceralna anksioznost imaju važnu ulogu u održavanju simptoma SIC-a, prema tome, imaju perpetuirajuću ulogu (Hauser i sur., 2014). Iako smo skloni linearnom hijerarhijskom poimanju uzroka i posljedica određene bolesti (genetičke dispozicije – visok neuroticizam – stres – anksioznost – simptomi), u stvarnosti je riječ o cirkularnoj uzročnosti ili nizu povratnih petlji (npr. anksioznost kao uzrok i posljedica simptoma) koje održavaju specifičan obrazac ponašanja tijekom vremena (Borrell-Carrió i sur., 2004).

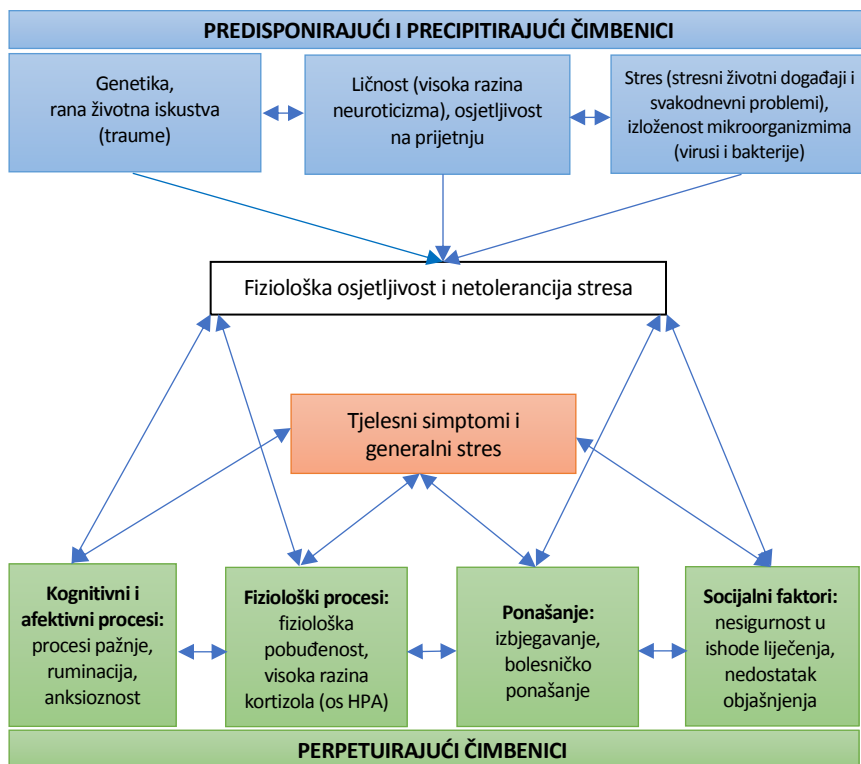
Psihosocijalni čimbenici imaju važnu ulogu u izražavanju simptoma SIC-a, posebno u onih osoba koje traže pomoć u ustanovama tercijarne zdravstvene skrbi (specijalizirane gastroenterološke klinike). Riječ je najčešće o bolesnicima s težim simptomima koji imaju znatno više psihosocijalnih komorbiditeta od onih s blažim simptomima (Weinland i Drossman, 2013). Laird i Lackner (2017) navode da postoje barem četiri načina na koje psihosocijalni čimbenici mogu utjecati na SIC:

1. Psihosocijalni čimbenici poput traume povećavaju rizik za razvoj SIC-a. Istraživanja pokazuju da oboljele osobe znatno češće od usporedne skupine zdravih osoba izvješćuju o doživljenome fizičkome ili spolnom zlostavljanju koje je povezano s ozbiljnijim gastrointestinalnim simptomima i psihološkim stresom (poglavlje 1.4.4.).
2. Stres utječe na crijevne funkcije i kod zdravih osoba i kod oboljelih od SIC-a. Međutim, kod posljednjih se pokazuje veća osjetljivost na stres u odnosu na motilitet crijeva, percepciju visceralnih signala i razinu hormona u osi HPA. Pretpostavlja se da je visceralna anksioznost ili anksioznost povezana s gastrointestinalnim (GI) simptomima endogeni stresor koji održava simptome čak i u odsutnosti vanjskoga stresora (poglavlja 1.4.6.1. i 1.4.6.3.).
3. Neprimjerena ponašanja utječu na zdravstvene ishode kod oboljelih osoba. Povezana su s vjerovanjima o simptomima. Na primjer, osoba može precijeniti prijetnju povezanu sa simptomima (katastrofiziranje) i podcijeniti vlastite sposobnosti kontrole ili suočavanja sa simptomima (niska percipirana samoefikasnost). Često su takva vjerovanja povezana s ponašanjem izbjegavanja onih situacija u kojima se očekuje da bi se simptomi mogli pojaviti (npr. odlazak u novi restoran) ili da bi posljedice simptoma mogle biti neugodne (npr. situacije u kojima je teško doći do

toaleta) (poglavlja 1.4.6.2. i 1.4.6.4.).

4. Četvrti se mehanizam odnosi na socijalno učenje. Istraživanja pokazuju da zaštitnička ponašanja članova obitelji predviđaju simptome i bolesničko ponašanje jer potkrepljuju usvajanje loših strategija suočavanja, uključujući pretjerano izbjegavanje situacija koje su potencijalno prijeteće (poglavlja 1.4.4. i 1.4.6.4.).

Slika 17. Kognitivno-bihevioralni model sindroma iritabilnoga crijeva



Opis *Slike 17*. Slika prikazuje ključne komponente KBT modela SIC-a. Pretpostavka je da individualne komponente modela mogu sačinjavati zatvoreni krug koji pomaže održavanju simptoma (poput samoodržavajuće petlje). Na primjer, urođena sklonost doživljavanju stresa (visoka razina neuroticizma) u kombinaciji s neugodnim ranim životnim iskustvima može povećati broj doživljenih tjelesnih simptoma i sniziti prag za njihovu detekciju. Životni događaji, doživljaj stresa i izloženost infekcijama dovode do fizioloških promjena koje stvaraju još više simptoma, povećavaju osjetljivost i dovode do pristranosti u pažnji (u smislu pretjeranoga obraćanja pažnje na simptome – hipervigilnost). Izostanak objašnjenja za simptome pojačava anksioznost i dovodi do još jačega usmjeravanja pažnje na simptome. Produljeni stres povezan s doživljajem bolesti dodatno aktivira fiziološke mehanizme, stvara još više simptoma, jača osjetljivost, potiče selektivnu pažnju i ponašanje izbjegavanja. Stvara se začarani krug iz kojega osoba ne može izaći (vidi poglavlje 1.4.7. za pojedinosti). Prilagođeno prema Deary, V., Chalder, T. i Sharpe, M. (2007). The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: a theoretical and empirical review. *Clinical Psychology Review*, 27, 781–797.

Genetičke i okolinske faktore koji se odnose na rana životna iskustva, roditeljsko ponašanje, učenje i kulturu opisali smo u poglavlju 1.4.4. U ovome ćemo se poglavlju usmjeriti na ključne psihosocijalne čimbenike – ličnost, odgovor na stres, socijalnu podršku, kognitivne i afektivne aspekte te ponašanje – koji, ovisno o kontekstu, mogu prethoditi pojavi simptoma ili sudjelovati u njihovu održavanju.

1.4.6.1. Crte ličnosti i odgovor na stres osoba sa sindromom iritabilnoga crijeva

Mladenka Tkalčić i Hana Gačal

Ličnost je skup psihičkih osobina (*odnose se na karakteristike ili crte ličnosti po kojima se pojedinci međusobno razlikuju, odnosno po kojima su slični, npr. društven, povučen, emocionalno stabilan*) i mehanizama unutar pojedinca (*proces i obrade informacija u podlozi crta ličnosti*) koji su organizirani i relativno trajni (*trajnost u vremenu i dosljednost u različitim situacijama*) te utječu na interakcije pojedinca i okoline, kao i na adaptivno ili prilagođeno funkcioniranje (Larsen i Buss, 2007). Drugim riječima, crte ličnosti odnose se na uobičajene obrasce razmišljanja, ponašanja i emocionalnih reakcija koje osoba izražava i često su otporne na promjenu te konzistentne kroz situacije i vrijeme (Hyland, 2011; Weinland i Drossman, 2013). Centralno se obilježje naše ličnosti odnosi na adaptivno funkcioniranje – postizanje ciljeva, suočavanje, prilagođavanje i nošenje sa životnim izazovima i poteškoćama.

U kontekstu odnosa između ličnosti i bolesti jedno je od najčešćih pitanja jesu li određeni tipovi ličnosti skloniji obolijevanju od drugih. Drugim riječima, kako su određene karakteristike ili crte ličnosti povezane s razvojem i održavanjem specifičnih bolesti. Ranija su se istraživanja usmjerila na određivanje tipa ličnosti koji se povezuje s točno određenom bolešću (npr. astmom, artritisom, srčanim bolestima i sl.), međutim, metaanalize su pokazale da je obrazac podataka o ličnosti vrlo sličan za različite bolesti (Friedman i Booth-Kewely, 1987). Preciznije, rezultati su uputili na vjerojatno postojanje „ličnosti sklone bolestima” koja uključuje sljedeće komponente: anksioznost, depresivnost te ljutnju/neprijateljstvo, koje se uobičajeno povezuju s dimenzijom neuroticizma (Friedman i Booth-Kewely, 1987). U dispozicijskoj domeni u psihologiji ličnosti, koja se odnosi na identifikaciju najvažnijih crta ličnosti, najpoznatiji je i najviše istraživani petofaktorski model koji pretpostavlja postojanje pet nezavisnih dimenzija ličnosti: *ekstraverzija, ugodnost, savjesnost, emocionalna stabilnost/neuroticizam i otvorenost/intelekt*. Taj model proizlazi iz istraživanja opisa ličnosti kojima se pojedinci

služe u svakodnevnome jeziku. Na primjer, osoba procjenjuje u kojoj je mjeri pričljiva, suzdržana, originalna, pouzdana, svadljiva i sl. Prema tome modelu gotovo sve varijacije u ponašanju mogu se razumjeti u terminima navedenih pet dimenzija. Svaki od pet općih faktora obuhvaća više specifičnih „faceta” koje predstavljaju osnovna obilježja pojedinaca te daju bogatstvo i nijansiranost opisa ličnosti (Larsen i Buss, 2007). Ključne su pridjevske oznake pet faktora sljedeće (Goldberg, 1990):

1. Ekstraverzija – pričljiv, ekstravertiran, asertivan, izravan, otvoren *nasuprot* sramežljiv, tih, introvertiran, plah, inhibiran.
2. Ugodnost – suosjećajan, ljubazan, topao, pun razumijevanja, iskren *nasuprot* nesuosjećajan, neljubazan, grub, okrutan.
3. Savjesnost – organiziran, uredan, praktičan, promptan, pedantan *nasuprot* neorganiziran, neuredan, nepažljiv, površan, nepraktičan.
4. Emocionalna stabilnost / neuroticizam – miran, opušten, stabilan *nasuprot* mrzovoljan, anksiozan, nesiguran.
5. Otvorenost/intelekt – kreativan, maštovit, intelektualan *nasuprot* nekreativan, nemaštovit, neintelektualan.

Istraživanja pokazuju da su među dimenzijama petofaktorskoga modela ekstraverzija i neuroticizam bitno povezane s temeljnim dimenzijama afekta (*afekt* je nadređeni pojam koji obuhvaća emocije, osjećaje i raspoloženja; *afektivni stil* odnosi se na individualne razlike u emocionalnoj reaktivnosti i emocionalnoj regulaciji) – ekstraverzija je visoko povezana s pozitivnim afektom, ali ne i s negativnim, dok je neuroticizam visoko povezan s negativnim afektom, ali ne i s pozitivnim. U podlozi tih dviju dimenzija nalaze se mehanizmi osjetljivosti na nagradu i kaznu. Ekstraverzija je povezana s prvim mehanizmom koji uključuje doživljaj uzbuđenosti i ponašanje približavanja, dok je neuroticizam povezan s drugim mehanizmom koji uključuje doživljaj straha i anksioznosti te ponašanje izbjegavanja (Hyland, 2011). Kad je riječ o ostalim dimenzijama ličnosti iz petofaktorskoga modela, istraživanja pokazuju da su ugodnost, savjesnost i otvorenost za iskustva bitno manje povezane s emocionalnim stanjima nego ekstraverzija i neuroticizam (Kardum i sur., 2007). Kao što smo prethodno naveli, dimenzija neuroticizma posebno je važna iz perspektive odnosa ličnosti i bolesti. Zašto? Mentalna reprezentacija neuroticizma sadrži negativna afektivna stanja, poput depresije, anksioznosti, neprijateljstva, beznadnosti i sl., upravo ona koja su se u ranijim istraživanjima pokazala ključnim komponentama „ličnosti sklone bolestima” (Friedman i Booth-Kewely, 1987). Postoji velik broj istraživanja koja dosljedno pokazuju da su *neuroticizam* kao crta ličnosti i njezine komponente povezane s bolešću i slabim zdravljem (Hyland, 2011;

Suls i Bunde, 2005). Neka su istraživanja uputila na korelaciju između neuroticizma i tjelesnih simptoma, tako da je odnos između neuroticizma i bolesti jedan od najstabilnijih i najdosljednijih odnosa u zdravstvenoj psihologiji (Hyland, 2011; Muscatello i sur., 2016). Dimenzija neuroticizma usko je povezana sa zdravstvenim navikama, tjelesnim pritužbama i zdravstvenim ponašanjima. Pojedinci s visoko izraženom crtom neuroticizma skloni su doživljaju negativnih emocija, nisu u mogućnosti kontrolirati vlastite porive te procjenjuju da nisu u mogućnosti suočavati se sa stresom (Costa i McCrae, 1987).

U skladu s navedenim, velik je broj istraživanja pokazao da osobe sa SIC-om koje traže liječničku pomoć imaju povišene razine neuroticizma kao crte ličnosti u usporedbi s osobama sa SIC-om koje ne traže medicinsku skrb, oboljelima od upalnih crijevnih bolesti i zdravim osobama (Farnam i sur., 2007; Farnam i sur., 2008; Hauser i sur., 2014; Jones i sur., 2013; Muscatello i sur., 2016; Tkalić i sur., 2010; Tošić-Golubović i sur., 2010; van Tilburg i sur., 2013). Neuroticizam je vjerojatni pokazatelj osjetljivosti ili sklonosti za razvoj SIC-a. Drugim riječima, premorbidne osobine ličnosti (osobine ličnosti prisutne prije razvoja bolesti ili poremećaja) osoba koje boluju od SIC-a oblikuju način na koji one percipiraju simptome i na njih reagiraju – prije svega u kontekstu odgovora na stresne situacije koji je popraćen povišenim razinama anksioznosti i depresivnosti. Naime, dimenzija neuroticizma / emocionalne stabilnosti povezana je s načinom na koji se osobe nose sa stresnim situacijama u životu. Osobe s visokom razinom neuroticizma sklone su pretjeranim stresnim reakcijama, a u istraživanjima se pokazalo da oboljeli od SIC-a izvješćuju o češćemu doživljavanju stresa i o njegovu snažnijem utjecaju na svakodnevno funkcioniranje u usporedbi sa zdravim osobama (Pletikosić Tončić i sur., 2018). Oko tri četvrtine oboljelih osoba smatra da stres uzrokuje bol u trbuhu i promjene u pokretima crijeva (Hauser i sur., 2014).

Možemo se sad zapitati što je stres i kako utječe na funkcioniranje crijeva te kakva je povezanost između stresa i sindroma iritabilnoga crijeva. O povezanosti između stresa i SIC-a već se dugo raspravlja, bilo da se stres smatra uzrokom razvoja SIC-a ili pak posljedicom same bolesti. Istraživanja nedvosmisleno pokazuju da stres može pogoršati simptome SIC-a (Lackner, 2007). Iz prethodno opisanoga jasno je da crta neuroticizma (kao predisponirajući čimbenik) određuje odgovor osobe na stresne životne situacije te da su oboljeli od SIC-a koji imaju povišene razine neuroticizma skloniji percipirati vanjske događaje kao stresne i izvještavati o znatno većem broju simptoma od onih s nižom razinom neuroticizma (Hyland, 2011). U istraživanju Whiteheada i suradnika (1992) pokazalo se da oboljeli od SIC-a izvješćuju o znatno većoj doživljenoj količini stresnih životnih

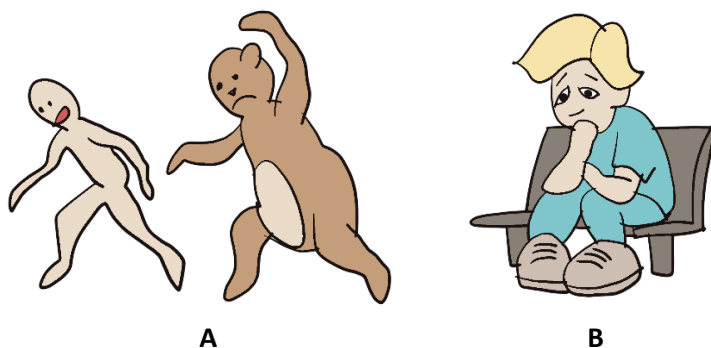
događaja u posljednja tri mjeseca u usporedbi sa zdravim osobama. U istome je istraživanju stres bio povezan s pojavljivanjem crijevnih simptoma, posebno kod oboljelih od SIC-a. U skladu s navedenim, velik je broj osoba sa SIC-om koje su pomoću dnevnika pratile povezanost između simptoma i stresa uočio da se njihovi simptomi pogoršavaju u stresnim situacijama (Lackner, 2007; Pletikosić Tončić i Tkalčić, 2016). Kod većine oboljelih pronađena je relativno visoka pozitivna povezanost između težine simptoma i intenziteta stresa (Pletikosić Tončić i Tkalčić, 2016). Blanchard i suradnici (2008) su u slično provedenome istraživanju pokazali da stres ima važan utjecaj na doživljaj boli u trbuhu, osjećaj nadutosti te mučninu, konstipaciju (zatvor) i dijareju (proljevi).

Znamo da su stresni događaji neizbježan dio ljudskoga iskustva te se svi tijekom svojega života suočavamo s mnogobrojnim stresnim događajima (Kardum i sur., 2005). Stresni događaji mogu biti pozitivni ili negativni, veliki ili mali. Velike je stresore jednostavno opaziti: primjerice, smrt bliske osobe, gubitak posla, razvod braka. Ali stresni mogu biti i pozitivni događaji poput napredovanja na poslu, preseljenja u novu kuću/stan, rođenja djeteta, vjenčanja. Stresni također mogu biti svakodnevni događaji poput dovršavanja poslova u roku, usklađivanja poslovnih i obiteljskih zahtjeva i sl. (Hudek-Knežević i Kardum, 2005). Tijekom vremena stres koji izazivaju povećava se i može negativno utjecati na naše zdravlje. Međutim, ishodi stresnih događaja, u smislu zdravlja ili bolesti, ovise o tome kako se osoba s njima nosi.

Da bismo razumjeli kako stres utječe na probavni sustav i simptome SIC-a, trebamo znati kako tijelo reagira na stres. Stres se odnosi na skup fizičkih i psihičkih promjena koje nastaju pri poremećajima homeostaze ili ravnoteže u organizmu (Pivac, 2008). Kad je tijelo izloženo prijetnji, događa se niz fizioloških promjena koje nazivamo stresnim odgovorom organizma ili, jednostavno, stresom (Pinel, 2009). Svi stresori (podražaji koji dovode do stresnoga odgovora), bilo fizički (npr. dugotrajna izloženost hladnoći), bilo psihološki (npr. gubitak posla), kreiraju slične sržne obrasce fizioloških promjena u organizmu. Dolazi do aktivacije autonomnoga živčanog sustava (AŽS), primarno simpatičkoga dijela i neuroendokrinoga sustava (sustava žlijezda s unutarnjim izlučivanjem). Simpatikus potiče izlučivanje adrenalina i noradrenalina te je usmjeren na mobilizaciju tjelesnih resursa kao odgovor na opasnu ili zahtjevniju situaciju. Obrazac odgovora do kojih dovodi aktivacija simpatikusa naziva se reakcijom „bori se ili bježi” jer priprema tijelo za suočavanje s prijetjećom situacijom (Tkalčić i Šimić, 2020). Neuroendokrini sustav uključuje aktivaciju kore nadbubrežnih žlijezda koje izlučuju kortizol (aktivacija osi HPA). Prema tome, mozak na nepovoljne utjecaje odgovara velikim brojem autonomnih i neuroendokrinih reakcija kojima je svrha

osposobiti organizam da se učinkovito suoči s prijetnjom (Pivac, 2008). Naše je tijelo izvanredno opremljeno za situacije u kojima nam je život u neposrednoj opasnosti (Sapolsky, 1998). Zato se u stresnoj situaciji „isključuju” aktivnosti koje nisu ključne za preživljavanje (npr. probavljanje hrane), a „uključuju” sljedeće životno važne promjene: disanje se ubrzava i pluća dobivaju više kisika, broj srčanih otkucaja i krvni tlak rastu, mišići se napinju, znojenje se pojačava, jetra oslobađa glukozu u krv radi brze opskrbe tijela energijom, krvne se žile sužavaju i smanjuju mogućnost krvarenja, u mozgu se otpuštaju endorfini, tvari koje djeluju kao prirodni analgetici (suzbijaju bol). Kad prijetnja prođe, tijelo se vraća u normalno uravnoteženo stanje (Lackner, 2007).

Slika 18. Stres nekad i danas



Opis *Slike 18*. Zamislimo situaciju u kojoj špiljski medvjed lovi našega pretka. Prvo što naš predak treba učiniti jest otrčati u siguran zaklon. Promjene koje se događaju u njegovu tijelu usmjerene su na mobilizaciju energije kao odgovor na tu životno ugrožavajuću situaciju. Međutim, iste se promjene događaju u tijelu ako samo sjedimo i brinemo se kako ćemo napisati sutrašnji ispit ili hoćemo li stići prijaviti projekt navrijeme (anticipacijski stresni odgovor). Ako takve situacije zabrinutosti traju dugo ili ponavljaju se, postaju potencijalno opasne. Istraživanja pokazuju da se mnoge bolesti povezane sa stresom, među kojima je i sindrom iritabilnoga crijeva, pojavljuju zato što prečesto pokrećemo stresni odgovor organizma koji je evoluirao s ciljem suočavanja s akutnim fizičkim opasnostima.

Danas živimo u svijetu u kojemu više nema fizičkih opasnosti s kojima su se suočavali naši preci. Jako je mala vjerojatnost da ćete naići na medvjeda koji će vas pokušati uloviti (*Slika 18A*). Današnji je stres više psihološki i socijalni, manje fizički – kritika ljutitoga šefa, dugi redovi ispred šaltera, gužva u prometu i cijeli niz drugih situacija koje ne možemo kontrolirati. Ljudi su skloni stvarati cijeli niz stresnih događaja isključivo u svojim glavama (*Slika 18B*). Prema tome, ako samo sjedimo i brinemo se o različitim životnim situacijama, naše tijelo pokreće iste fiziološke odgovore kao i u stvarnim,

opasnim situacijama (Sapolsky, 1998). Percepcija stresora pod utjecajem je genetike, iskustva i ponašanja, odnosno, neke su osobe sklonije različite životne situacije percipirati stresnima (npr. osobe s visokom razinom neuroticizma). Kad određenu situaciju percipiramo potencijalno prijetećom ili opasnom, pojavit će se osjećaj anksioznosti ili tjeskobe i pokrenut će se stresni odgovor organizma. Istraživanja pokazuju da ponovljena aktivacija reakcije „bori se ili bježi”, čija je svrha zaštititi tijelo od fizičkih opasnosti na kratke staze, može uzrokovati „trošenje” tijela kad se kontinuirano uključuje i isključuje tijekom duljega vremenskog razdoblja, odnosno u situacijama kroničnoga stresa (Lackner, 2007). Navedeno može rezultirati trajnim promjenama visceralne osjetljivosti, pridonoseći doživljavanju simptoma SIC-a koji se održavaju tijekom vremena (Weinland i Drossman, 2013). Klinička su istraživanja uputila na uključenost poremećene regulacije osi HPA u patofiziologiju SIC-a u smislu povišenih razina kortizola i pretjeranih odgovora osi HPA na stresore u osoba sa SIC-om (Grundy i sur., 2017).

Dakle, sve opisane promjene povezane sa stresom mogu utjecati na funkcioniranje probavnoga sustava. U prvome smo poglavlju opisali povezanost između crijeva i mozga i naglasili da je riječ o dvosmjernoj komunikacijskoj mreži koja uključuje SŽS, AŽS, os HPA, imunostav i EŽS (vidi *Sliku 5.*). SŽS, posebno os HPA, pod utjecajem je okolinskih faktora, primjerice, stresne situacije. Njezina je aktivnost pod utjecajem limbičkoga sustava koji regulira emocionalne odgovore na stresnu situaciju, stvarajući osjećaj straha i anksioznosti. Paralelno s aktivacijom osi HPA dolazi do stimulacije simpatikusa i otpuštanja adrenalina i noradrenalina. U takvoj situaciji može doći do promjena u funkcioniranju crijeva. Na primjer, napinjanje mišića može mijenjati normalno ritmičko kretanje crijeva, što vodi do promijenjenih crijevnih navika, u smislu zatvora ili proljeva, ili pak žgaravice (Burstall i sur., 2006). Kod nekih osoba dolazi do pojavljivanja izraženijih probavnih simptoma za vrijeme stresnih situacija (engl. *gut responders* – osobe koje na stres reagiraju probavnim tegobama). Dvije od tri osobe koje nemaju SIC izvještavaju da psihološki stres kod njih izaziva iste promjene u funkcioniranju crijeva kao kod osoba sa SIC-om (Lackner, 2007). Razlika je između tih dviju skupina u trajanju i jačini stresnoga odgovora, kao i u nekim drugim čimbenicima uključenima u BPS model SIC-a. Tako se kombinacija psihološki stresne situacije i povećane fiziološke osjetljivosti koja dovodi do crijevne infekcije opaža kod četvrtine pacijenata sa SIC-om u vrijeme pojavljivanja simptoma (Weinland i Drossman, 2013).

Prethodno smo naglasili da ishodi stresnih događaja, u smislu zdravlja ili bolesti, ovise o tome kako se osoba s njima nosi. Mnoge bi osobe sa SIC-om trebale naučiti kako upravljati stresom, bez obzira je li riječ o negativnome (veliki životni događaji, nezaposlenost, poremećeni obiteljski odnosi i sl.) ili

pozitivnom stresu (izazovi novoga posla, anksiozno iščekivanje svojega vjenčanja i sl.). Upravljanje stresom ovisi o vrsti i uzrocima stresa – prvo, postoje stresne situacije koje ometaju normalno funkcioniranje crijeva i tad govorimo o direktnome učinku stresa na probavni sustav, što smo prethodno opisali; drugo, određene stresne reakcije posljedica su crijevnih simptoma i tad govorimo o indirektnome učinku stresa. Najbolji je primjer te posljednje vrste stresa strah od fekalne inkontinencije (nemogućnosti zadržavanja stolice) na javnome mjestu koji je čest kod onih osoba sa SIC-om kod kojih prevladava proljev kao jedan od simptoma iritabilnoga crijeva. Prema tome, sami simptomi izazivaju stres, koji povratno utječe na pogoršanje simptoma i osoba se nađe u „začaranome krugu” crijevnih simptoma, tjelesnih i psihičkih promjena i stresa. Istovremeno, suočavanje sa simptomima koji se mogu pojaviti kad se najmanje očekuju postaje sve teže i teže (Lackner, 2007). Međutim, postoje načini kako naučiti kontrolirati stres i posredno kontrolirati simptome SIC-a, koji su opisani i objašnjeni u posljednjemu dijelu ove monografije.

U suočavanju sa stresom važnim se pokazuje i percipirana socijalna podrška (percepcija osobe da će joj drugi pružiti pomoć kad joj je potrebna). Pretpostavlja se da podrška drugih utječe na promjenu gledanja i emocionalnoga reagiranja na stresnu situaciju (proces kognitivnoga restrukturiranja), bilo putem podržavajućega ponašanja drugih osoba, bilo putem percepcije dostupnosti podrške drugih (Hauser i sur., 2014; Hudek-Knežević i Kardum, 2005). Istraživanja pokazuju da je viša percepcija socijalne podrške povezana s manjim brojem simptoma kod oboljelih od SIC-a (Lackner i sur., 2010). Čini se važnim da se članovi obitelji, prijatelji i suradnici na poslu upoznaju s osnovnim značajkama ovoga poremećaja da bi mogli pružiti razumijevanje i podršku oboljelim osobama. Budući da je riječ o kroničnome poremećaju, podržavajuća okolina može pomoći oboljelim osobama u suočavanju i prilagodbi na bolest te posredno pozitivno djelovati na različite zdravstvene ishode (Hudek-Knežević i Kardum, 2005).

1.4.6.2. Uloga pažnje i spoznajnih procesa u sindromu iritabilnoga crijeva

Mladenka Tkalčić i Sanda Pletikosić Tončić

KBT model SIC-a pretpostavlja da kombinacija psiholoških (npr. kognicije i ponašanja), socijalnih (npr. učenje po modelu, podrška) i fizioloških čimbenika (npr. grčevi, nadimanje) utječe na pojavljivanje i održavanje gastrointestinalnih (GI) simptoma (Kennedy i sur., 2012). U ovome ćemo se poglavlju usmjeriti na ulogu nefunkcionalnih kognitivnih procesa koji mogu održavati ili pogoršavati probavne simptome.

Kognitivni ili spoznajni procesi odnose se na načine na koje ljudi obrađuju informacije o sebi i svijetu. Razlikujemo četiri glavne kategorije kognitivnih funkcija (Lezak i sur., 2012): *receptivne* funkcije (sposobnost odabira, stjecanja, klasificiranja i integriranja informacija), *pamćenje i učenje* (pohrana i dosjećanje informacija), *mišljenje* (mentalna organizacija i reorganizacija informacija) i *ekspresivne* funkcije (priopćavanje i djelovanje). Svaka se funkcionalna kategorija sastoji od niza odvojenih aktivnosti, npr. prepoznavanje, neposredno pamćenje, govorenje, pisanje, rezoniranje, prosudba i druge. Kao posebne se kategorije izdvajaju pažnja i izvršne funkcije koje imaju ključnu ulogu u vođenju i kontroli spoznajnih procesa. Osobe s promijenjenim kognitivnim funkcioniranjem mogu pokazivati poteškoće u koncentraciji, donošenju odluka, pamćenju i učenju (Lam i sur., 2019). Sve je veći broj istraživanja koja se bave ulogom spoznajnih faktora u održavanju simptoma SIC-a (Lam i sur., 2019). Iako još nisu jasni mehanizmi u podlozi veze između probavnih simptoma i kognitivnih funkcija, pretpostavka je da poremećena regulacija unutar osi mozak – crijeva – mikrobiota može rezultirati promijenjenim kognitivnim funkcioniranjem osoba sa SIC-om (Kennedy i sur., 2012; Lam i sur., 2019; Wong i sur., 2019). U kontekstu poremećene regulacije navedene osi, ključnim se pokazuju stresom potaknuti poremećaji u osi HPA i simpatičkome dijelu AŽS-a kao mogući neurobiološki mehanizmi u podlozi promjena u spoznajnim procesima kod oboljelih od SIC-a (Kennedy i sur., 2012; Kennedy i sur., 2014). Kennedy i suradnici (2014) pokazali su da bolesnici sa SIC-om izražavaju deficit u vidno-prostornome epizodičkome ili autobiografskom pamćenju (sposobnost svjesnoga dosjećanja činjenica i događaja koje je osoba doživjela, kao i vremenskih i prostornih asocijacija za navedene događaje) zbog negativnoga utjecaja promijenjene regulacije osi HPA na hipokampus (područje mozga ključno za epizodičko pamćenje). Pokazalo se da su određena područja mozga, uključujući već spomenuti hipokampus, zatim prefrontalno područje (PFC, prema engl. *Prefrontal Cortex*) i amigdala, jako osjetljivi na učinke akutnoga i kroničnog stresa posredovanoga osi HPA. Istraživanja pomoću fMRI-ja (prema engl. *functional Magnetic Resonance Imaging*) uputila su na odstupajuće funkcioniranje u onim područjima mozga koja su povezana s emocionalnom regulacijom (Icenhour i sur., 2019; Seminowicz i sur., 2010). Unutar tih neuronskih krugova, PFC je područje s najkonzistentnijim funkcionalnim promjenama u domeni regulacije i kontrole ponašanja (PFC je sjedište izvršnih funkcija). Wong i suradnici (2019) pokazali su da oboljeli od SIC-a pokazuju oštećenu pažnju i izvršne funkcije. Navedene su promjene u kognitivnome funkcioniranju bile povezane sa simptomima anksioznosti i depresije. Aizawa i suradnici (2012) također su pokazali da pojedinci sa SIC-om imaju oštećene izvršne funkcije i s njima

povezanu promijenjenu aktivnost mozga (primarno PFC-a) u usporedbi sa zdravim osobama. Specifičnije, bila je riječ o poteškoćama u inhibiranju neprimjerenih misli i ponašanja, što kod oboljelih osoba rezultira katastrofiziranjem (*Tablica 13.*). Budući da su katastrofiziranje te hipervigilnost i somatizacija tri ključne disfunkcionalne kognitivne funkcije prisutne kod bolesnika sa SIC-om (Kennedy i sur., 2012), kratko ćemo ih opisati.

Hipervigilnost se odnosi na selektivno obraćanje pažnje na one informacije koje su u skladu s vlastitim vjerovanjima o poremećaju i ignoriranje nekonzistentnih informacija. Npr. istraživanja su pokazala da se oboljele osobe dosjećaju znatno više riječi koje se odnose na probavni sustav u odnosu na druge kategorije (Gibbs-Gallagher i sur., 2001), da pretjerano obraćaju pažnju na riječi koje opisuju bolne senzacije u probavnome sustavu i druge GI simptome (Chapman i Martin, 2011) te na riječi koje se odnose na potencijalno prijeteće situacije (Lam i sur., 2019; Martin i Chapman, 2010; Tkalčić i sur., 2014). U našem smo istraživanju pokazali da su anksioznost kao crta ličnosti (koja se povezuje s dimenzijom neuroticizma) i visceralna anksioznost (osjećaj zabrinutosti povezan s probavnim simptomima) povezane s bržim odgovorima na potencijalno prijeteće socijalne situacije (npr. odlazak u kino, restoran, na izlet i sl.) kod osoba sa SIC-om u usporedbi sa zdravim osobama (Tkalčić i sur., 2014). Zabrinutost da će se simptomi pojaviti u neprimjereno vrijeme i u neprimjerenim situacijama može povećati osjetljivost za visceralne signale i kontinuirano održavati simptome. Posljedično, takva su vjerovanja često povezana s ponašanjem izbjegavanja onih situacija u kojima se očekuje da bi se simptomi mogli pojaviti ili da bi posljedice simptoma mogle biti neugodne. Istraživanja pokazuju da centralni mehanizmi (područja mozga uključena u regulaciju pobuđenja, pažnje i kognicije) koji dovode do jačega odgovora na interoceptivne informacije (npr. bolni signali iz probavnoga sustava) imaju ključnu ulogu u održavanju i pogoršavanju simptoma, posebno kod žena sa SIC-om (Kilpatrick i sur., 2010). Naime, pojačano usmjeravanje pažnje prema potencijalno prijetećim neugodnim visceralnim podražajima zbog aktivnijih limbičkih područja u mozgu (amigdala i hipokampus) karakteristika je žena koje pate od SIC-a, dok oboljeli muškarci pokazuju smanjenje aktivnosti u prefrontalnim područjima mozga (PFC) koje upućuje na lošiju kontrolu ponašanja povezanih s kontrolom boli (Kilpatrick i sur., 2010). Tako Wong i suradnici (2019) naglašavaju da oštećenja izvršnih funkcija, uključujući održavanje pažnje i radno pamćenje, utječu na silazne putove regulacije boli. Oštećena inhibicija odgovora povezana je s poteškoćom odmicanja pažnje od nevažnih

podražaja i predodžbi, što vodi k hipervigilnosti i katastrofičnomu razmišljanju.

Somatizacija se odnosi na sklonost pritužbama na različite tjelesne simptome koji se ne mogu povezati s jasnim organskim uzrocima (često se nazivaju *medicinski neobjašnjivim simptomima*) i čije je izražavanje pod utjecajem različitih čimbenika poput stresa i negativnih emocija. Tjelesni su simptomi prilično stresni i povezani s pretjeranim i nesrazmjernim mislima, osjećajima i ponašanjima koji traju više od 6 mjeseci (Van Oudenhove i sur., 2016; van Tilburg i sur., 2013). Riječ je o promijenjenim kognitivno-afektivnim procesima (npr. pretjerana zabrinutost povezana s bolešću, preokupacija tijelom) koji pridonose održavanju simptoma, ali su istovremeno i njihova posljedica. Pretpostavlja se da somatizacija može objasniti česte „ekstraintestinalne” ili izvancrijevne simptome (poput glavobolje, slabosti, vrtoglavice) kod oboljelih od SIC-a, kao i uobičajena preklapanja SIC-a s drugim funkcijskim poremećajima (Mudipalli i sur., 2007; Whitehead i sur., 2002). Spiegel i suradnici (2005) pokazali su da znatan broj bolesnika sa SIC-om pokazuje sklonost somatizaciji (somatizacija kao crta) koja se izražava kroz pojačane kognitivne (npr. hipervigilnost), afektivne (npr. strah) i ponašajne (npr. traženje liječničke pomoći) odgovore na tjelesne senzacije.

Katastrofiziranje se odnosi na sklonost usmjeravanju na bolne podražaje i preuveličavanje njihove potencijalne opasnosti za osobu. Odnos je između kognicije i boli recipročan, što znači da kognitivni procesi mogu utjecati na bol i percepciju boli, ali i bol može ometati normalno kognitivno funkcioniranje (Kennedy i sur., 2012; Sullivan i sur., 2001). Hunt i suradnici (2009) pokazali su da bolesnici sa SIC-om katastrofiziraju o funkcionalnim i socijalnim posljedicama probavnih simptoma znatno više nego oboljeli od upalnih crijevnih bolesti. Katastrofiziranje je bilo povezano s visokim razinama visceralne anksioznosti koja se izražavala putem emocija (npr. strah, tjeskoba), kognicija (npr. zabrinutost) i ponašanja (npr. izbjegavanje) kao odgovor na GI senzacije i simptome te situacije u kojima se mogu pojaviti. Katastrofiziranje je jedno od ključnih *perpetuirajućih* kognitivnih procesa koje se često izražava u obliku automatskih misli. Oboljele osobe vjeruju da im planiranje i usmjeravanje pažnje na moguće negativne ishode pomaže da budu bolje na njih pripremljene. Iako je određena količina planiranja korisna, suočavanje pomoću usmjeravanja na negativne katastrofične ishode može dovesti do lošijih zdravstvenih ishoda. Primjeri su katastrofizirajućih misli *Užasno je i osjećam da nikad neće biti bolje; Stalno brinem hoće li to ikad završiti* (Weinland i Drossman, 2013). Osim katastrofiziranja, pojavljuju se i drugi „tipični stilovi” razmišljanja povezanih sa stresom, koji su često praćeni zdravstvenom anksioznošću (opća sklonost brizi o trenutnim i budućim

tjelesnim simptomima) i anksioznošću povezanom sa specifičnim simptomima (npr. visceralna anksioznost). U *Tablici 13.* opisane su uobičajene negativne distorzije u našem razmišljanju (Burstall i sur., 2006).

Tablica 13. Vrste i opis negativnih stilova razmišljanja

Negativni stil razmišljanja	Definicija
<i>Katastrofiziranje</i>	Skлонost razmišljanju u kontekstu najgorih scenarija – često se doživljava kao <i>što ako</i> razmišljanje; osoba preuveličava ozbiljnost simptoma i njihove posljedice i osjeća se bespomoćnom
<i>Crno-bijelo razmišljanje</i>	Razmišljanje da je situacija potpuno dobra ili potpuno loša, s malo toga između
<i>Preuveličavanje/umanjivanje</i>	Skлонost preuveličavanju negativnih događaja i umanjivanju pozitivnih
<i>Hipervigilnost/Selektivna (pristrana) pažnja</i>	Skлонost usmjeravanja pažnje samo na negativne ili stresne aspekte situacije i ignoriranje pozitivnih; pažnja usmjerena prema simptomima i svemu što je sa simptomima povezano
<i>Personaliziranje</i>	Skлонost razmišljanju da su loše stvari odraz nečijega karaktera (osobnosti), a ne rezultat nesretnih okolnosti

U skladu s navedenim, važnim se pokazuje samoopažanje/samonadgledanje s ciljem identificiranja vlastitih misaonih obrazaca, u smislu odgovora na pitanje *Koje mi misli sad prolaze kroz glavu?* Nakon toga slijedi promjena razmišljanja putem kognitivnoga restrukturiranja koje se odnosi na proces mijenjanja ili restrukturiranja vlastitih razmišljanja, što se nalazi u osnovi KBT pristupa SIC-u. Jednom kad se identificiraju vlastita negativna, stresom potaknuta razmišljanja, slijedi suočavanje s njima u obliku odgovora na pitanje *Postoji li drugačiji način razmišljanja o tome? Ako ne mogu promijeniti situaciju, kako mogu s njom živjeti?* i slično. Van Tilburg i suradnici (2013) pokazali su da je najučinkovitiji pristup smanjenju negativnih učinaka nefunkcionalnih kognitivnih procesa na GI simptome smanjivanje somatizacije i katastrofiziranja.

Prethodno smo naglasili da se anksioznost i drugi afektivni poremećaji često povezuju s promijenjenim kognitivnim funkcioniranjem, što je očekivano jer su kognicije i emocije međusobno povezani fenomeni i njihovo je integrirano djelovanje nužno za prilagođeno funkcioniranje (Tkalčić i Šimić, 2020). U kontekstu SIC-a, kognitivno-afektivni procesi odnose se na preklapajuće psihologijske konstrukte koji uključuju zdravstvenu anksioznost, specifičnu GI ili visceralnu anksioznost, pretjerano obraćanje

pažnje na simptome, katastrofiziranje i drugo te su povezani s funkcijskim gastrointestinalnim poremećajima (FGIP) neovisno o psihijatrijskome komorbiditetu (Van Oudenhove i sur., 2016). U sljedećemu ćemo se poglavljju usmjeriti na promijenjeno afektivno (emocionalno) funkcioniranje koje, poput nefunkcionalnih kognitivnih procesa, može održavati ili pogoršavati probavne simptome.

1.4.6.3. Afektivni aspekt sindroma iritabilnoga crijeva

Sanda Pletikosić Tončić, Mladenka Tkalčić i Marko Tončić

U istraživanju afekta i emocija nerijetko se susreće problem velikoga broja sličnih, ali samo djelomično preklapajućih pojmova, odnosno problem neujednačenosti korištene terminologije, što jednostavno možemo ilustrirati ako zamolimo nekoliko ljudi da nam definiraju pojam emocija – gotovo je sigurno da nećemo dobiti jednoznačan odgovor. Stoga je važno započeti ovo poglavlje definiranjem nekoliko ključnih termina koji će biti korišteni u raspravi o ovome važnom aspektu sindroma iritabilnoga crijeva (SIC). Postoji veći broj teorijskih pristupa i konceptualizacija afekta i emocija, ali bez ulaženja u specifične pristupe i pravce, afekt ćemo definirati u najširem smislu, kao nadređeni termin koji obuhvaća i pojedinačne specifične emocije i difuzna stanja poput raspoloženja ili pak afektivne dispozicije (Lempert i Phelps, 2016). S druge strane, emocije ćemo definirati vrlo specifično, kao složena mentalna stanja i procese koji su sastavljeni od sljedećih komponenata: 1. kognitivna (spoznajna) komponenta koja se odnosi na subjektivne misli i osjećaje kao rezultat interpretacije situacije; 2. fiziološka komponenta koja se odnosi na specifične tjelesne promjene koje prate pojedine emocije; 3. motorička komponenta koja se odnosi na oblike djelovanja poput mimike, gesta ili položaja tijela; 4. perceptivna komponenta koja obuhvaća i svjesnu i nesvjesnu percepciju podražaja; 5. komponenta pažnje koja obuhvaća usmjerenost na unutarnje i vanjske događaje i njihovu evaluaciju; te 6. komponenta prethodnih iskustava i sjećanja. Za razliku od emocija, raspoloženja ne moraju imati jasan uzrok, a smatra ih se difuznim afektivnim stanjima slabijega intenziteta i duljega trajanja. Osim prolaznih stanja, afekt se može odnositi i na dispozicije, odnosno tendenciju osobe da često doživljava određena raspoloženja ili sklonost osobe da u određenim situacijama reagira specifičnim emocijama (Tkalčić i Šimić, 2020).

Upravo je dispozicijska anksioznost jedna od istaknutih karakteristika oboljelih od SIC-a. Kao što je opisano u poglavlju 1.4.6.1., anksioznost možemo promatrati kao komponentu jedne od dimenzija petofaktorskoga modela ličnosti – neuroticizma, odnosno jedan od ključnih aspekata „ličnosti

sklone bolestima" (Friedman i Booth-Kewely, 1987). Dispozicijska anksioznost relativno je stabilna sklonost doživljavanju situacija kao opasnih ili prijetećih te reagiranju na te situacije povećanjem intenziteta reakcija svojstvenih anksioznosti kao stanju. Osobe koje imaju visoko izraženu dispozicijsku anksioznost izvještavaju npr. da „previše brinu o zapravo nevažnim stvarima" ili da „nastoje izbjeći suočavanje s poteškoćama" (Spielberger, 2000). Kod oboljelih od kroničnih bolesti dispozicijska anksioznost snažno predviđa različite dimenzije kvalitete života. Specifično, što višu razinu dispozicijske anksioznosti oboljela osoba ima, to ima i lošije socijalno funkcioniranje, mentalno zdravlje, emocionalno funkcioniranje, tjelesno funkcioniranje i opću kvalitetu života povezanu sa zdravljem (Kepka i sur., 2013). Viša dispozicijska anksioznost, na sličan način, pokazala se povezanom s narušenom mentalnom i tjelesnom kvalitetom života kod oboljelih od SIC-a (Tkalčić i sur., 2010). Također, visoka anksioznost predviđa razvoj postinfektivnoga SIC-a i funkcionalne dispepsije (Van Oudenhove i sur., 2016) te razvoj simptoma nalik SIC-u kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva, odnosno Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa (Simren i sur., 2002). Iako oboljeli od upalnih bolesti crijeva u prosjeku pate od težih simptoma nego oboljeli od SIC-a, istraživanja pokazuju da oboljeli od SIC-a imaju više razine dispozicijske anksioznosti unatoč bolje očuvanoj tjelesnoj kvaliteti života (Tkalčić i sur., 2010). Potrebno je istaknuti da, iako istraživanja općenito upućuju na važnost dispozicijske anksioznosti za razvoj, održavanje ili pogoršavanje simptoma različitih funkcijskih gastrointestinalnih poremećaja (FGIP), uključujući i SIC, anksioznost i depresivnost istovremeno mogu predstavljati i posljedicu kronične prirode bolesti, odnosno njezinih simptoma i narušene kvalitete života (Van Oudenhove i sur., 2016).

Oboljeli od SIC-a često uz anksiozne doživljavaju i depresivne smetnje, odnosno imaju povećan rizik od razvoja anksioznih i depresivnih simptoma, ali i poremećaja. Stoga, kad se u kontekstu SIC-a govori o afektivnome statusu, najčešće se misli upravo na anksioznost i depresivnost (Fond i sur., 2014). Anksioznost kao stanje (u nastavku – anksioznost), koja se mnogo češće istražuje u kliničkim populacijama nego dispozicijska anksioznost, karakterizirana je subjektivnim doživljajem zabrinutosti, napetosti, nervoze i pobuđenosti autonomnoga živčanog sustava (Spielberger, 2000). Depresivnost je stanje koje uključuje osjećaje žalosti, krivnje, bezvrijednosti i pesimizma, a karakteriziraju ga stavovi poput samoprigovarjanja, nesklonosti prema sebi i doživljaju neuspjeha te promjene u motivaciji i ponašanju koje uključuju promjene apetita, promjene u obrascu spavanja, gubitak interesa, gubitak energije i suicidalne misli (Beck, Steer i Brown, 2011).

Slično oboljelima od drugih kroničnih poremećaja, oboljeli od SIC-a imaju povišene razine anksioznosti i depresivnosti, no ipak niže od onih

pronađenih kod psihijatrijskih populacija (Creed i sur., 2006; Hood i sur., 2008). Važno je istaknuti da anksiozni poremećaji predstavljaju najčešći psihijatrijski komorbiditet koji se pojavljuje kod 30 do 50 % oboljelih od FGIP-a, dok je depresija prisutna kod oko 30 % oboljelih. Treba imati na umu da formalni izostanak psihijatrijskoga komorbiditeta kod oboljelih od SIC-a ne isključuje ulogu disfunkcionalnih kognitivnih i afektivnih procesa koji nisu zahvaćeni trenutnim psihijatrijskim klasifikacijama, pa tako, primjerice, visoke razine anksioznosti specifične za bolest, koja je od velike važnosti u kontekstu FGIP-a, ne predstavljaju psihijatrijski poremećaj (Van Oudenhove i sur., 2016). Kod osoba koje zadovoljavaju kriterije za anksiozne poremećaje rizik za razvoj SIC-a u sljedeća 3 mjeseca do 8 godina dvostruko je veći nego kod osoba koje ne zadovoljavaju spomenute kriterije, a slično vrijedi i za kriterije za depresivni poremećaj. Međutim, čini se da za predviđanje razvoja SIC-a nije ključna sama psihopatologija, već zajednički aspekti anksioznosti i depresivnosti koji se odnose na opći psihološki stres (Sibelli i sur., 2016).

Mehanizam kojim anksiozni poremećaji mogu potaknuti ili održavati simptome FGIP-a potencijalno uključuje povišeno autonomno uzbuđenje (kao odgovor na stres) koje karakterizira i anksiozne poremećaje i FGIP. Također je moguće da je riječ o neuralnim mehanizmima koji mogu ometati osjetljivost probavnoga sustava i njegovu motoričku funkciju. Moguće je da neotpornost ili vulnerabilnost na anksiozne poremećaje u osnovi dijeli slične putove s vulnerabilnošću na FGIP, posebno one povezane s anksioznom osjetljivošću i sposobnošću tolerancije neugode (Van Oudenhove i sur., 2016).

Pretpostavlja se da emocije imaju izravne efekte na zdravlje jer pokreću fiziološke procese (npr. aktivacija hipotalamičko-pituitarno-adrenokortikalne osi (HPA) i središnjega živčanog sustava (SŽS), koji su opisani u poglavljima 1.1.1. i 1.4.6.1.), ali i neizravne efekte s obzirom na to da utječu na zdravstvena ponašanja putem motivacije i donošenja odluka. Putovi kojima negativne emocije direktno mijenjaju biološke procese otkriveni su i istraženi i na životinjskim modelima i u istraživanjima s ljudima. Na primjer, povišene razine noradrenalina povezane s negativnim emocijama mogu povećati razinu lipida u krvi, krvni tlak i brzinu srčanoga rada te dovesti do vazokonstrikcije (suženja) perifernih krvnih žila. Negativne emocije također mogu promijeniti autonomnu regulaciju rada srca (Kubzansky i Winning, 2016). Primjerice, produljena stanja stresa povezana s negativnim emocijama mogu rezultirati autonomnom neravnotežom u kojoj je simpatički autonomni živčani sustav hiperaktivan (pretjerano aktivan), a parasimpatički hipoaktivan (smanjeno aktivan). U takvome su stanju, zbog produljene dominacije simpatičkoga sustava, energetski zahtjevi previsoki i organizam ih ne može ispuniti (Thayer i sur., 2008). Neravnoteža

karakterizirana smanjenom parasimpatičkom aktivacijom zabilježena je uglavnom u oboljelih od SIC-a s prevladavajućom konstipacijom (Heitkemper i sur., 2001; Lee i sur., 1998), što možemo povezati s ulogom parasimpatičkoga sustava u regulaciji probavne funkcije. Ipak, mehanizmi koji povezuju autonomnu funkciju, crijevnu disfunkciju te emocionalne aspekte SIC-a nisu tako jednostavni. U nekim je istraživanjima smanjena parasimpatička aktivacija (i posljedična autonomna neravnoteža) pronađena samo kod oboljelih koji imaju izrazito teške simptome konstipacije (Heitkemper i sur., 2001), u drugima je zabilježena kod oboljelih s teškim simptomima neovisno o njihovoj vrsti (Burr i sur., 2000), a postoje i nalazi koji kažu da je kod svih oboljelih prisutna neravnoteža, neovisno o težini i vrsti simptoma (Pellissier i sur., 2010). Ono što povezuje autonomnu neravnotežu s negativnim emocionalnim stanjima čini se da nije specifično samo za SIC. Naime, smanjena parasimpatička aktivacija zabilježena je i kod žena s poviješću anksioznih ili depresivnih poremećaja, neovisno o tome boluju li od SIC-a ili ne (Jarrett i sur., 2003), što je moguće rezultat emocionalnih promjena do kojih dolazi u neuralnim krugovima uslijed anksioznosti i depresivnosti. Neuralni krugovi koji sudjeluju u kontroli obrazaca gastrointestinalne funkcije pod utjecajem su informacija koje mozak prima s periferije (somatskih i visceralnih – iz unutarnjih organa), a njihov rad moduliraju strukture centralne za emocionalno funkcioniranje, poput prefrontalnoga, cingularnoga i inzularnog korteksa (Mazurak i sur., 2012). Rezultat te interakcije očituje se kroz aktivaciju osi HPA i autonomnoga živčanog sustava (AŽS), što je detaljnije opisano u poglavlju 1.4.6.1. S vremenom ponavljajuća aktivacija osi HPA i AŽS-a može pokrenuti fiziološke procese povezane s razvojem nekoga poremećaja, uključujući i SIC. Emocije također mogu imati indirektno djelovanje na zdravlje putem efekata na misli, odluke i ponašanja, koji utječu na patofiziologiju poremećaja. Promjenom percepcija rizika emocije mogu utjecati na zdravstvene odluke poput traženja liječničke pomoći ili pretraga, što će u konačnici imati posljedice na fizičko zdravlje (Kubzansky i Winning, 2016). Ponašanje oboljelih od SIC-a detaljno je opisano u poglavlju 1.4.6.4.

Anksioznost kao stanje također predviđa razvoj SIC-a (Nicholl i sur., 2008), a u istraživanjima se konzistentno dobiva da oboljeli od SIC-a imaju višu anksioznost i depresivnost od zdravih osoba (npr. Fond i sur., 2014; Kovacs i Kovacs, 2007; McNaughton i sur., 2020; Tkalić i sur., 2010). S druge strane, kad ih se uspoređuje s oboljelima od upalnih bolesti crijeva, nalazi nisu toliko konzistentni, pa se tako u nekim istraživanjima izvještava da se oboljeli od SIC-a ne razlikuju od oboljelih od upalnih bolesti u razinama anksioznosti, no imaju više rezultate na depresivnosti (Kovacs i Kovacs, 2007, Pace i sur., 2003), a u drugima obratno, da oboljeli od SIC-a imaju više razine

anksioznosti nego oboljeli od upalnih bolesti te da razlike u depresivnosti nema (Tkalčić i sur., 2010). Zanimljivo je da među oboljelima od FGIP-a, uključujući i SIC, postoje spolne razlike, odnosno pokazalo se da žene imaju više razine depresivnosti i anksioznosti (Bouchoucha i sur., 2012) i nešto češće traže liječničku pomoć, iako imaju slične gastrointestinalne (GI) simptome (Alosaimi i sur., 2014), što je u skladu s nalazima o nešto višim razinama anksioznosti kod žena u odnosu na muškarce u općoj populaciji (Spielberger, 2000) (*Vinjeta 4.*). Istraživanja načelno pokazuju da su i anksioznost i depresivnost povezane s kvalitetom života i težinom simptoma oboljelih od SIC-a, uz neke varijacije u nalazima koje su povezane s jačinom povezanosti i aspektima kvalitete života koji su obuhvaćeni (npr. Cho i sur., 2011; Pletikosić Tončić i sur., 2018; Tkalčić i sur., 2010). Preciznije, pokazuje se da oboljeli s visokim razinama anksioznosti i/ili depresivnosti imaju znatno narušenu mentalnu i/ili tjelesnu kvalitetu života i/ili pate od težih simptoma.

VINJETA 4. *Što sad spol ima s tim?*

Podatak o mnogo većoj zastupljenosti žena među oboljelima od SIC-a desetljećima je poznat te se smatra jednom od karakteristika poremećaja. Prema nekim podacima u zapadnim je zemljama omjer žena i muškaraca među oboljelima oko 2 : 1, a oboljele žene traže liječničku pomoć 2 do 3 puta češće nego muškarci, dok je u zemljama Azije traženje liječničke pomoći nešto češće kod muškaraca (Alosaimi i sur., 2014; Camilieri, 2019; Heitkemper i sur., 2003; Thakur i sur., 2015).

Spolne razlike kod oboljelih od SIC-a odnose se na razvoj i zastupljenost SIC-a i njegovih simptoma te na neke psihosocijalne karakteristike, poput ličnosti, afektivnoga statusa, socijalne podrške ili kvalitete života. Nisu sve razlike jednako izražene niti su pronađene konzistentno u svim istraživanjima. Zanimljivo je da se kod muškaraca SIC pojavljuje podjednako u svim dobnim skupinama, dok je broj oboljelih žena veći među mlađim dobnim skupinama, do srednjih četrdesetih, kad se izjednačava s brojem oboljelih muškaraca (Kim i Kim, 2018). Karakteristični simptomi od kojih osoba pati također se razlikuju među ženama i muškarcima. Žene češće pate od SIC-a s prevladavajućom konstipacijom, dok muškarci češće imaju oblik SIC-a povezan s dijarejom, a iako se čini da oba spola doživljavaju podjednak intenzitet abdominalne boli, žene češće izvještavaju o sluzi u stolici, osjećaju nepotpunoga pražnjenja, nadutosti, vjetrovima i tvrdoj stolici (Camilieri, 2019). Žene sa SIC-om češće pate i od drugih kroničnih bolnih stanja, poput fibromialgije, kronične zdjelične boli ili glavobolja migrenskoga tipa (Kim i Kim, 2018).

Spolne razlike povezane sa psihosocijalnim karakteristikama jednim su dijelom zasigurno povezane sa spolnim razlikama u općoj populaciji. Na primjer, više razine anksioznosti i depresivnosti opažaju se kod žena u općoj populaciji (Altemus i sur., 2014), a pojavljuju se i kod oboljelih od SIC-a (Bouchoucha i sur., 2012). Također, spolne razlike u pojavljivanju depresivnosti u općoj populaciji

postaju vidljive u tinejdžerskoj dobi te su prisutne otprilike do menopauze (Chang i Heitkemper, 2002), što odgovara gore spomenutim spolnim razlikama u pojavljivanju SIC-a u različitim dobnim skupinama. Žene oboljele od SIC-a izvještavaju o nižoj kvaliteti života (Lee i sur., 2001; Kim i Kim, 2018), no neki autori navode da to nije jedinstveno za SIC, pa čak ni za FGIP, već je zabilježeno kod različitih kliničkih skupina (Chang i Heitkemper, 2002). Neki autori navode da su žene oboljele od SIC-a češće bile zlostavljane u ranoj životnoj dobi nego oboljeli muškarci (i žene koje nemaju SIC), a one također izvještavaju o većoj težini doživljenih simptoma nego oboljele žene koje nemaju takva iskustva (Camilieri, 2019; Heitkemper i sur., 2003). Moguće je da takva rana traumatska iskustva dovode do fizioloških promjena u odgovorima na stresne situacije te da su češće zastupljene kod žena. Neke su spolne razlike prisutne i u socijalnoj podršci – naime, čini se da muškarci imaju više interpersonalnih problema, odnosno manje socijalne podrške u odnosima s bližnjima (Thakur i sur., 2015). Sličan nalaz dobiven je za opću populaciju, pri čemu muškarci izvještavaju o nižoj socijalnoj podršci, no spolne su razlike prisutne samo kod osoba koje nemaju izraženu crtu neuroticizma (Swickert i Owens, 2010). Neovisno o tome jesu li spolne razlike specifične za SIC ili je riječ o općim spolnim razlikama koje se na sličan način očituju i u populaciji oboljelih, preostaje utvrditi jesu li one rezultat nekih bioloških razlika između muškaraca i žena ili su rezultat sociokulturnih čimbenika. Primjerice, spolne razlike u izvještavanju o simptomima i opterećenju simptomima ili gubitku kontrole nad vlastitim tijelom možemo povezati s rodnim ulogama i sociokulturnim pritiscima prema kojima se žene uči da su tjelesne funkcije (npr. vjetrovi, podrigivanje i nadutost) vrlo privatne i da nije prihvatljivo javno ih pokazivati, odnosno da je sramotno izgubiti kontrolu nad vlastitim tjelesnim funkcijama u javnosti. Muškarcima takvi pritisci nisu nametnuti (Kim i Kim, 2018). S druge strane, budući da bol i nelagoda u području zdjelice nisu nepoznati i atipični simptomi za žene, a jesu za muškarce, žene sa SIC-om možda su usmjerenije i osjetljivije na bolne signale iz toga područja, što potencijalno dovodi do njihove snažnije percepcije (Van Kessel i sur., 2021). Vrlo je vjerojatno da su u spolne razlike kod oboljelih od SIC-a uključeni i spolni hormoni, specifično estrogeni i progesteron, koji imaju određene efekte na crijevnu funkciju, odnosno čije visoke razine usporavaju crijevni tranzit (što može dovesti do konstipacije), mijenjaju procesiranje boli u SŽS-u, mogu utjecati na stresnu reakciju (os HPA), a imaju efekte i na depresivnost i anksioznost (Chang i Heitkemper, 2002). Tomu u prilog govore ne samo opisane spolne razlike, već i razlike u simptomima kod oboljelih žena ovisno o fazi menstrualnoga ciklusa, kao i gastrointestinalne promjene kod zdravih žena ovisno o fazi ciklusa ili, primjerice, tijekom trudnoće (Heitkemper i sur., 2003). Jednoznačnoga odgovora na pitanje o prirodi spolnih razlika kod SIC-a još uvijek nema, no dosadašnji nalazi pružaju novi pogled na mehanizme razvoja i održavanja SIC-a te se u novije vrijeme sve više preporuča prilikom planiranja farmakoterapije i psihološkoga tretmana voditi računa i o spolu (Kim i Kim, 2018; Van Kessel i sur., 2021).

Uz dispozicijsku anksioznost i anksioznost kao stanje, potrebno je istaknuti i anksioznu osjetljivost, konstrukt koji se koristi za procjenu afektivnoga stanja oboljelih od različitih poremećaja te tzv. visceralnu anksioznost (ili gastrointestinalno specifičnu anksioznost), specifičan aspekt anksioznosti koji je karakterističan za osobe oboljele od SIC-a. Anksiozna osjetljivost stabilna je osobina koja se odnosi na specifičan strah od vlastitih simptoma anksioznosti (npr. ubrzan srčani ritam, vrtoglavica, drhtavica, poteškoće disanja). Osobe koje imaju izraženu anksioznu osjetljivost vjeruju (pa se posljedično i boje) da će anksiozni simptomi koje doživljavaju imati za njih štetne posljedice. Tako će izvještavati da ih „plaši kad im srce brzo kuca” ili kad im „ponestane daha” (Jurin i sur., 2011). Često su takve osobe iz istih razloga preosjetljive i na različite tjelesne simptome, što svakako može uključivati i simptome povezane s crijevnom funkcijom (Labus i sur., 2007). Osim što je povezana s anksioznim poremećajima, anksiozna osjetljivost također se povezuje s raznim ovisnostima (o alkoholu, drogama, nikotinu), kao i s depresijom i kroničnim bolnim poremećajima (Jurin i sur., 2011). Za razliku od anksiozne osjetljivosti, visceralna anksioznost obuhvaća i kontekstualne izvore stresa. Drugim riječima, visceralna anksioznost odnosi se na misli, emocije i ponašanja povezane s probavnim sustavom, a koji proizlaze iz straha od gastrointestinalnih osjeta i simptoma te konteksta u kojemu se ti osjeti i simptomi pojavljuju (Labus i sur., 2004). Riječ je o emocijama straha i zabrinutosti, vjerovanjima o slaboj mogućnosti kontrole simptoma te ponašanjima izbjegavanja simptoma i konteksta koji se s njima povezuje, najčešće situacija koje uključuju konzumaciju hrane, kao što su restorani, zabave ili mjesta gdje je pristup toaletu otežan. Osobe s visokom visceralnom anksioznošću reći će da „kad izađu van, vode računa o tome gdje se nalazi najbliži toalet” ili da „nose široku odjeću kad osjećaju da im je trbuh nadut ili povećan” (Labus i sur., 2007).

Uz već spomenuti neuroticizam, anksiozna osjetljivost i visceralna anksioznost dobro razlikuju osobe koje imaju dijagnozu SIC-a od onih koji tu dijagnozu nemaju (Hazlett-Stevens i sur., 2003). Kao što je dispozicijska anksioznost komponenta neuroticizma, slično se može reći i za posljednja dva aspekta anksioznosti, stoga ne čudi njihova povezanost s tom dimenzijom. Oboljeli s višim neuroticizmom skloniji su negativnim procjenama, što posljedično dovodi do povećanja visceralne anksioznosti i do većega opterećenja simptomima poremećaja (McKinnon i sur., 2013). Dispozicijska anksioznost i anksiozna osjetljivost povezane su s mentalnim aspektom kvalitete života oboljelih od SIC-a. Drugim riječima, oboljeli od SIC-a koji su uz opću sklonost anksioznomu reagiranju još i zabrinuti o posljedicama vlastitih simptoma anksioznosti imaju znatno narušenu mentalnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem (Kostrenčić, 2018). I

visceralna se anksioznost povezuje s lošijom mentalnom kvalitetom života, a posebno je zanimljivo da oboljeli s visokom visceralnom anksioznošću imaju znatno teže simptome (Kostrenčić, 2018; McKinnon, 2013) ili doživljavaju veći intenzitet abdominalne boli (Patel i sur., 2016), što govori o bliskoj vezi između psiholoških i tjelesnih aspekata SIC-a. Neki autori smatraju da je upravo visceralna anksioznost mehanizam putem kojega psihološki faktori, poput neuroticizma, dispozicijske anksioznosti i anksiozne osjetljivosti, ostvaruju svoje efekte na simptome SIC-a (Labus i sur., 2007).

Prethodno smo definirali raspoloženja kao difuzna afektivna stanja slabijega intenziteta i duljega trajanja. U najširem smislu raspoloženje možemo promatrati kao dvije dimenzije – pozitivno i negativno raspoloženje. One su u jednome dijelu nezavisne (osoba npr. može biti generalno pozitivnoga raspoloženja, a usto imati varijacije u negativnome raspoloženju koje su povezane npr. s dnevnim stresovima), no na razini jednoga trenutka u načelu su obrnuto proporcionalne (ako razmislite kako se SAD osjećate, vjerojatno nećete reći da ste istovremeno i izrazito pozitivno raspoloženi i izrazito negativno raspoloženi). Pridjevi koje koristimo da bismo opisali pozitivno raspoloženje uključuju npr. vedro, zadovoljno i dobronamjerno, a negativno raspoloženje opisujemo pridjevima kao što su potišteno, razdražljivo i odbačeno (Kardum i Bezinović, 1992). Prethodno spomenuta stanja anksioznosti i depresivnosti možemo opisati korištenjem kombinacije raspoloženja i fiziološke pobuđenosti pa tako depresivnost karakterizira visoko negativno i nisko pozitivno raspoloženje, dok je anksioznost stanje visokoga negativnog raspoloženja i visoke fiziološke pobuđenosti (Clark i Watson, 1991). Raspoloženja su snažno povezana s crtama ličnosti pa tako osobe koje imaju izražen neuroticizam imaju veću sklonost doživljavanju negativnih afektivnih stanja, a osobe s izraženom crtom ekstraverzije imaju već sklonost doživljavanju pozitivnih afektivnih stanja (McFatter, 1994; VanDyke i Gore, 2012).

Kod oboljelih od SIC-a negativno je raspoloženje povezano s narušenom kvalitetom života i težim simptomima (Muscatello i sur., 2016; Pellissier i sur., 2010; Pletikosić Tončić i sur., 2018), što je u potpunosti u skladu s prethodno navedenim nalazima o važnosti psihološkoga stresa za nastanak i održavanje simptoma SIC-a. Kad je promatrano svakodnevno raspoloženje oboljelih od SIC-a, pokazalo se da je smanjeno variranje pozitivnoga raspoloženja povezano sa slabijim odnosom između svakodnevnoga stresa i težine simptoma. Drugim riječima, moguće je da stabilno pozitivno raspoloženje umanjuje svakodnevne negativne efekte stresa na težinu simptoma (Pletikosić, 2015). Ako to povežemo s nalazom da kod oboljelih od SIC-a upravo pozitivno raspoloženje predviđa bolju mentalnu kvalitetu života (Pletikosić Tončić i sur., 2018), čini se da bi usmjeravanje na pozitivna

afektivna stanja u terapijskome procesu i psihološkim intervencijama za SIC moglo biti učinkovito, o čemu više pročitajte u poglavlju 3.2.

Kako je spomenuto na početku ovoga poglavlja, afektivna stanja općenito, pa tako i raspoloženja, nemaju samo ulogu u razvoju, održavanju ili pogoršavanju simptoma različitih tipova FGIP-a, već predstavljaju i posljedicu kronične prirode njihovih simptoma. Istraživanja svakodnevnoga raspoloženja i simptoma upravo podupiru dvosmjernost toga odnosa. Pogoršanje simptoma povezano je sa smanjenjem pozitivnoga i povećanjem negativnoga raspoloženja u sljedećoj točki mjerenja, odnosno pogoršanje simptoma prethodi promjeni u raspoloženju. Također, čini se da na svakodnevnoj bazi pogoršanje simptoma prethodi i psihološkomu stresu, odnosno da sami simptomi za oboljele osobe predstavljaju izvor stresa. Ti su nalazi dobiveni samo za oboljele od SIC-a (s prevladavajućom dijarejom), dok kod zdravih osoba takve povezanosti izostaju (Chan i sur., 2019). Recipročan odnos između afektivno-kognitivnih (raspoloženje), ponašajnih i fizioloških čimbenika (stres) SIC-a i njihova funkcija u održavanju simptoma opisani su u poglavlju 1.4.7.

1.4.6.4. Ponašanje osoba sa sindromom iritabilnoga crijeva

Sanda Pletikosić Tončić, Mladenka Tkalcic i Hana Gačal

Prethodno smo istaknuli da (neprimjerena) ponašanja utječu na zdravstvene ishode kod oboljelih osoba, koja su često povezana s vjerovanjima o simptomima i bolesti. Na primjer, oboljeli od SIC-a mogu precijeniti prijetnju povezanu sa simptomima i istovremeno podcijeniti vlastite sposobnosti suočavanja s njima. Rezultat je ponašanje izbjegavanja onih situacija u kojima se očekuje da bi se simptomi mogli pojaviti ili da bi posljedice simptoma mogle biti neugodne (Laird i Lackner, 2017). Dakako, izbjegavanje bilo kakve neugode, a posebice boli, prirodno je ponašanje koje općenito omogućava preživljavanje pojedinca i opstanak vrste. Izbjegavanje je u tome smislu i potrebno i poželjno. S druge strane, izbjegavanje je ključna karakteristika anksioznih poremećaja (LeDoux i sur., 2017) i gotovo sigurno sudjeluje u razvoju i održavanju anksioznih, kao i gastrointestinalnih (GI) simptoma SIC-a (Hesser i sur., 2021). Osobe oboljele od SIC-a aktivno nastoje smanjiti ili izbjeći pojavljivanje simptoma putem različitih ponašanja i strategija koje uglavnom dugoročno dovode do suprotnih efekata te zapravo održavaju neke aspekte SIC-a umjesto da dovode do njihova smanjenja (Hauser i sur., 2014). U ovome ćemo poglavlju dati pregled mehanizama i nalaza istraživanja o ulozi i funkciji izbjegavajućih ponašanja, ali i ponašanja

poput uspostavljanja kontrole, traženja liječničke pomoći te strategija suočavanja.

Kao što znamo, emocije mogu imati indirektne efekte na zdravlje te je jedan od načina kojima se ti efekti ostvaruju mijenjanje percepcije rizika koja se odražava na zdravstvene odluke poput traženja liječničke pomoći (Kubzansky i Winning, 2016). Riječ je o učestalim posjetima liječnicima uz različite pritužbe na simptome te zahtjeve za pretragama i nalazima. Čini se da oboljeli od SIC-a, u usporedbi s općom populacijom, izvještavaju o višestrukim somatskim pritužbama, percipiraju svoje prehlade i viroze ozbiljnijima te će se vjerojatnije posavjetovati s liječnikom o manje ozbiljnim bolestima (Whitehead i sur., 1982). U nekim je slučajevima riječ o tzv. bolesničkome ponašanju (način na koji osoba prati funkcioniranje svojega tijela, interpretira simptome, poduzima određene aktivnosti i koristi zdravstvene usluge) koje su oboljeli od SIC-a stekli u razdoblju djetinjstva pod utjecajem roditeljskoga ponašanja ili usvojili kasnije u životu pod utjecajem reakcija iz okoline (Weinland i Drossman, 2013). Također, to ponašanje može biti praćeno i simptomima povećane osjetljivosti na bol, umorom, slabošću, smanjenom socijalnom interakcijom i depresivnim raspoloženjem, što se povezuje s neprimjerenim odgovorom osi HPA i povećanjem razine proupalnih citokina (Hellhamer i Hellhamer, 2008). U tome primjeru ponovno uočavamo da je važno sve relevantne čimbenike, psihosocijalne i biološke, promatrati u kontekstu stalne međusobne interakcije koja se odražava u specifičnome obrascu ponašanja tijekom vremena. U prosjeku oboljeli od SIC-a imaju veći broj psihijatrijskih i gastroenteroloških liječničkih pregleda nego osobe koje ne zadovoljavaju kriterije za SIC, međutim, to ne znači da svi oboljeli od SIC-a traže liječničku pomoć niti da to često čine. Različita populacijska istraživanja pokazuju da udio oboljelih od SIC-a koji traže liječničku pomoć varira od samo 10 % do čak 70 % (McNaughton i sur., 2019). Budući da zdravstvene usluge nisu u svim zemljama javno financirane pa prema tome niti dostupne svima kao u Republici Hrvatskoj, a znamo da postoje i određene međukulturne razlike, teško je izravno uspoređivati podatke prikupljene u različitim zemljama. Konzistentnijima se pokazuju spolne razlike u traženju liječničke pomoći pa je tako zabilježeno da u zapadnim zemljama oboljele žene traže liječničku pomoć 2 do 3 puta češće nego muškarci, dok je u zemljama Azije traženje liječničke pomoći nešto češće kod muškaraca (Alosaimi i sur., 2014; Camilieri, 2020; Heitkemper i sur., 2003; Thakur i sur., 2015).

Karakteristike oboljelih od SIC-a koji traže liječničku pomoć mogu nam nešto reći i o samim mehanizmima poremećaja. Čini se da pomoć češće traže oboljeli s težim simptomima, posebice oboljeli s izraženom boli, kao i oni čiji simptomi dugo traju, odnosno učestalo se pojavljuju (Fan i sur., 2017; Koloski

i sur., 2001). Druga istraživanja jasno pokazuju da karakteristike simptoma nisu dovoljne da bi se razlikovalo osobe koje traže pomoć od onih koje to ne čine, već je istaknuta važnost različitih psiholoških čimbenika poput crta ličnosti, stresa, anksioznih i depresivnih komorbiditeta te povijesti zlostavljanja. Nalazi istraživanja nisu u potpunosti konzistentni, posebno za crtu neuroticizma i povijest zlostavljanja, no čini se da oboljeli s izraženom anksioznošću i depresivnošću zaista češće odlaze na liječničke preglede, čak i kad nije riječ o oboljelima s psihijatrijskim dijagnozama (Fan i sur., 2017; Koloski i sur., 2001). Postoje naznake da je za traženje pomoći zapravo ključna upravo maloprije spomenuta kombinacija ili interakcija tjelesnih simptoma i psiholoških čimbenika. Naime, prisustvo ekstraintestinalnih ili izvancrijevnih simptoma (poput umora, glavobolje, slabosti, vrtoglavice) te izražena anksioznost i depresivnost, uz već prisutne simptome SIC-a, povećava vjerojatnost traženja pomoći. Takav odnos zapravo se opisuje pojmom somatizacije, promijenjenim afektivnim (anksioznost i depresivnost) i ponašajnim (traženje pomoći) odgovorima na tjelesne simptome (McNaughton i sur., 2019), što je detaljnije opisano u poglavlju 1.4.6.2.

Ponašanja izbjegavanja u evolucijskome su smislu potrebna i poželjna ponašanja. Ona proizlaze iz osjećaja straha koji se pojavljuje kad smo u opasnosti. Međutim, izbjegavanje se može razviti i održavati čak i kad osjećaj straha izostaje. U tome je slučaju riječ o ponašanju izbjegavanja koje je postalo navika, a razvijalo se kroz dulji vremenski period putem operantnoga uvjetovanja, odnosno potkrepljivanja bolesničkoga ponašanja (vidi poglavlje 1.4.1.) ili putem klasičnoga uvjetovanja. Potonje se odnosi na uparivanje različitih senzacija iz GI trakta sa simptomima SIC-a (bol, nadutost), koje se počinje doživljavati kao prijetnja, odnosno oni postaju izvor straha i anksioznosti. Da bi osoba izbjegla prijetnju, razvija niz ponašanja izbjegavanja (izbjegavanje druženja, česti posjeti toaletu), a ta se ponašanja učvršćuju tako što ponekad dovode do uklanjanja averzivnoga podražaja, npr. ponekad dolazi do smanjenja boli i izostaje nelagoda povezana s javnim doživljavanjem simptoma. Riječ je o mehanizmima negativnoga potkrepljenja koji rezultiraju povećanjem učestalosti onih ponašanja koja dovode do uklanjanja ili izostanka averzivnoga podražaja. Dugoročno, kad takva ponašanja izbjegavanja prijeđu u naviku, ona zapravo onemogućavaju gašenje reakcije na prijetnju i povećavaju usmjerenost na simptome (i GI senzacije), čime sama sebe održavaju (Bonnert i sur., 2018; LeDoux i sur., 2017). Detaljniji model održavanja simptoma SIC-a opisan je u poglavlju 1.4.7.

Ponašanja koja oboljeli od SIC-a koriste u svrhu izbjegavanja GI senzacija i simptoma možemo podijeliti na ponašanja izbjegavanja i ponašanja uspostavljanja kontrole. Cilj je obiju vrsta ponašanja izbjegavanje prijetnje

(npr. GI senzacije ili nezgoda u javnosti), ali je način ostvarivanja toga cilja više usmjeren na čisto izbjegavanje ili na uspostavljanje kontrole (npr. nad vlastitim tijelom, izgledom, probavnom funkcijom). Ponašanja izbjegavanja odnose se na izbjegavanje različitih aktivnosti poput vježbanja ili spolnih odnosa te situacija poput odlaska na posao, izlazaka ili drugih oblika druženja te izbjegavanje konzumiranja određene hrane. Ponašanja uspostavljanja kontrole uključuju nošenje široke odjeće prilikom doživljavanja nadutosti, nepotrebno uzimanje lijekova tijekom putovanja ili jednostavno prilikom izlaska iz kuće te provjeravanje stolice za slučaj pojave krvi (Kinsinger, 2017; Reme i sur., 2010). Takva su ponašanja prilično česta u oboljelih od SIC-a, a na gore opisani način mogu održavati anksioznost i dodatno pogoršati doživljaj simptoma (Kinsinger, 2017; Reme i sur., 2010). Istraživanja pokazuju da su izražena ponašanja izbjegavanja i uspostavljanja kontrole povezana s težim simptomima te izraženom anksioznošću i depresivnošću (Reme i sur., 2010; Bowers i sur., 2020). Prema kognitivno-bihevioralnome (KBT) modelu SIC-a (vidi poglavlje 1.4.6.) te općenito KBT pristupu u psihoterapiji kognitivni i ponašajni aspekti ključni su za održavanje poremećaja, iz čega slijedi da promjena u kognicijama i/ili ponašanjima može dovesti do smanjenja simptoma i poboljšanja kvalitete života. Pokazalo se da KBT terapija dovodi do smanjenja ponašanja izbjegavanja i uspostavljanja kontrole te smanjenja neprimjerenih kognicija, a te promjene prethode smanjenju anksioznih simptoma i simptoma SIC-a (Reme i sur., 2011).

Posljednja skupina ponašanja koju ćemo opisati ranije je spomenuta u okviru poglavlja 1.4.6.1., povezano s odnosom stresa i sindroma iritabilnoga crijeva. Već je istaknuto da stres može imati efekte na zdravlje, koji ovise o načinu na koji se osoba s njim nosi, odnosno ovise o njezinim strategijama suočavanja sa stresom. Riječ je o kognitivnim i ponašajnim strategijama koje osoba koristi da bi se nosila s povećanim zahtjevima koje pred njezine kapacitete i resurse postavljaju neke unutarnje ili izvanjske okolnosti, odnosno izvori stresa (Knowles i sur., 2016). Ako osoba koristi adaptivne (dobro prilagođene) strategije, stres neće imati negativne posljedice na njezino zdravlje, no korištenje maladaptivnih ili neprimjerenih strategija načelno dovodi do negativnih zdravstvenih posljedica (Jones i sur., 2006). Izvori stresa kod oboljelih od SIC-a prethodno su opisani, a u prvome se redu odnose na simptome SIC-a te strah/anksioznost od pojave simptoma. Strategije suočavanja možemo grupirati u dvije skupine s obzirom na fokus ili usmjerenost samoga suočavanja. Riječ je o strategijama usmjerenima na problem i strategijama usmjerenima na emocije. U prvu se skupinu ubrajaju adaptivne ili konstruktivne strategije koje su usmjerene direktno na izvore stresa, poput traženja informacija, rješavanja problema ili planiranja, dok drugoj skupini pripadaju maladaptivne strategije poput samokritiziranja,

izbjegavanja, brige ili ruminacije (Surdea-Blaga i sur., 2012). Iako je odnos strategija suočavanja i ishoda SIC-a složen, nalazi istraživanja upućuju da oboljeli od SIC-a češće koriste emocijama usmjerene strategije i suočavanje izbjegavanjem te da u manjoj mjeri koriste problemu usmjereno suočavanje i ponovnu pozitivnu procjenu, odnosno češće koriste maladaptivne strategije, a rjeđe adaptivne strategije suočavanja (Jones i sur., 2006; Knowles i sur., 2016). Maladaptivne strategije suočavanja, poput izbjegavanja i samokritiziranja, povezane su s većom depresivnošću, anksioznošću i negativnim raspoloženjem, kao i s narušenom kvalitetom života (Knowles i sur., 2016; Pellissier i sur., 2010). Čini se da su uvjerenja i očekivanja o SIC-u u bliskoj vezi s maladaptivnim strategijama, koje oboljeli od SIC-a koriste čak i kad simptomi nisu prisutni, što ponovno možemo povezati sa začaranim krugom samoodržavanja anksioznih simptoma i ponašanja koji dovode do negativnih ishoda SIC-a.

Iz navedenoga je jasno da je najistaknutije ponašanje karakteristično za oboljele od SIC-a ponašanje izbjegavanja, bilo da je definirano kao strategija suočavanja ili kao naučeno ponašanje proizašlo iz uvjetovanja anksioznosti. Terapija usmjerena na ponašanja (i kognicije) može dovesti do smanjenja afektivnih i GI simptoma SIC-a. Novija istraživanja pokazuju da korištenje terapije izlaganja (engl. *exposure therapy*) u okviru KBT pristupa, pri čemu je terapijski proces usmjeren na ponašanja izbjegavanja, ima obećavajuće rezultate, i to posebno za one oboljele koji učestalo koriste velik broj izbjegavajućih ponašanja (Hesser i sur., 2021; Kinsinger, 2017), što je detaljno opisano u poglavlju 3.2.

1.4.7. Začarani krug – putovi recipročne povezanosti psihosocijalnih procesa i poremećene crijevne funkcije

Mladenka Tkalić i Sanda Pletikosić Tončić

*Uhvaćen si u začaranome krugu, okružen lažnim prijateljima,
vrtiš se u začaranome krugu, i kao da mu nema kraja.*

Lou Reed

KBT model SIC-a predstavlja okvir za razumijevanje samoga poremećaja, ali i stalno ponavljajućega (perpetuirajućeg) ciklusa pojavljivanja simptoma i njihova održavanja. Od ranih razvojnih stadija međudjelovanje genetičkih i okolinskih čimbenika oblikuje emocionalno pobuđenje i regulaciju, osjetljivost na stresore, strategije suočavanja sa stresom, visceralnu osjetljivost i osjetljivost na bolne senzacije, kao i na percepciju simptoma, bolesničko ponašanje, svakodnevno funkcioniranje, kvalitetu života i u

konačnici na zdravstvene ishode (Muscatello i sur., 2016). U središtu KBT modela nalazi se „začarani” krug koji podrazumijeva stalnu, ponavljajuću interakciju između različitih aspekata održavanja simptoma, s njima povezanoga stresa i poremećenoga funkcioniranja (Deary i sur., 2007). Preciznije, riječ je o samoodržavajućemu obrascu interakcije između afektivno-kognitivnih, ponašajnih i fizioloških čimbenika jedinstvenih za svaku osobu sa SIC-om. Zato bi za svaku oboljelu osobu trebalo kreirati vlastiti model koji će obuhvatiti jedinstvene obrasce interakcije između ključnih čimbenika uključenih kako u razvoj, tako i u održavanje simptoma SIC-a.

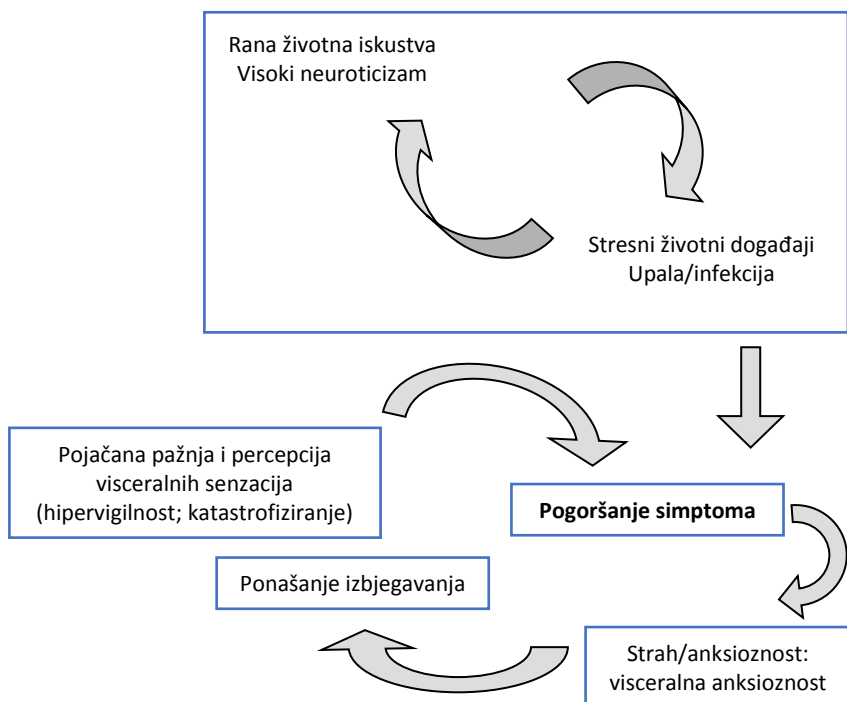
Nije jednostavno identificirati i odvojeno promatrati sve relevantne čimbenike, poput pretjerane osjetljivosti, pristrane pažnje, vjerovanja, atribucija i ponašanja povezanih s bolešću, te ih izolirati jedne od drugih i od ostalih bitnih procesa (Deary i sur., 2007). Primjerice, pretjerana osjetljivost može biti povezana s pažnjom koja je pod utjecajem vjerovanja o bolesti, koja pak utječu na ponašanje, i *vice versa*. Trebamo imati na umu da je riječ o cirkularnome modelu uzročnosti u kojemu svaka pojedina komponenta, u stalnome međuodnosu s drugim komponentama, može istovremeno biti i uzrok i posljedica (Borrell-Carrió i sur., 2004).

Na *Slici 19.* prikazan je recipročan odnos između perpetuirajućih komponenti KBT modela i njihova funkcija u održavanju simptoma SIC-a.

Vodeći se rezultatima istraživanja, pretpostavili smo da su pojačana pažnja prema visceralnim senzacijama i različite manifestacije anksioznosti, primarno visceralna anksioznost, ključne komponente modela koje vode do pogoršanja simptoma (primarno boli u trbuhu). Anksioznost posreduje između održavanja simptoma i promijenjene pažnje koja vodi do pojačane percepcije visceralnih senzacija i ponašanja izbjegavanja. Navedeno se događa onim osobama sa SIC-om koje imaju izraženiju crtu neuroticizma te su sklonije tumačiti čak i blage tjelesne promjene kao ozbiljne i u takvim situacijama reagirati anksioznošću. Prema tome, povišena anksioznost može voditi pojačanoj pažnji i percepciji visceralnih signala (hipervigilnost; katastrofiziranje) i u konačnici pogoršanju simptoma (Hauser i sur., 2014). Na sličan način, Van Oudenhove i suradnici (2016) opisuju posebnu ulogu visceralne anksioznosti u percepciji i održavanju gastrointestinalnih (GI) simptoma. Navode da je visceralna ili GI specifična anksioznost važan perpetuirajući čimbenik SIC-a, karakteriziran hipervigilnošću i zabrinutošću oko GI senzacija koje se kreću od normalnih tjelesnih funkcija (glad, sitost, prisutnost plinova) do simptoma povezanih s postojećim poremećajem (abdominalna bol, proljev, osjećaj hitnosti). Hipervigilnost i zabrinutost često se generaliziraju u strah da će se simptomi pojaviti u neprimjereno vrijeme i na neprimjerenome mjestu, što može rezultirati izbjegavajućim ponašanjem koje nadilazi jačinu doživljenih simptoma. Mnoge osobe sa SIC-om anksiozne

su i zabrinute kad trebaju izaći u restoran ili na druga javna mjesta zbog negativnih iskustava povezanih s probavnim simptomima i rezultirajućom neugodom. Jones i suradnici (2013), u longitudinalnome ispitivanju osoba sa SIC-om i funkcijskom dispepsijom, pokazali su da rana traumatska iskustva mogu voditi do poremećaja raspoloženja u odrasloj dobi posredstvom visoko izraženoga neuroticizma. Poremećaji raspoloženja povezani su s izraženijom

Slika 19. Perpetuirajući model sindroma iritabilnoga crijeva



Opis *Slike 19.* Genetičke sklonosti (koje mogu uključivati nekoliko mogućih genskih polimorfizama), crte ličnosti (poput neuroticizma) i rani stresni životni događaji mogu stvoriti osnovu za pretjeranu osjetljivost koja može dovesti do razvoja različitih poremećaja i bolesti, pa tako i SIC-a. Preosjetljivost na stres koja se izražava kroz aktivaciju struktura limbičkoga sustava može biti izravno povezana s pojačanom percepcijom i reakcijom na visceralne senzacije. Precipitirajući čimbenici, često stresni životni događaji, pokreću pojavljivanje ili pogoršavanje simptoma i s njima povezane afektivne promjene (različiti aspekti anksioznosti, posebno visceralna anksioznost) koje utječu na kognitivne interpretacije simptoma mijenjajući vjerovanja o bolesti i u konačnici dovode do ponašanja izbjegavanja. Bolesnici nastoje smanjiti neugodu i negativne osjećaje izbjegavajući one situacije koje smatraju prijetnjama. Navedene afektivne i kognitivne promjene mogu voditi pogoršanju simptoma i njihovu dugotrajnom održavanju. Prilagođeno prema Hauser, G., Pletikosić, S. i Tkalčić, M. (2014). Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), 6744–6758.

abdominalnom boli i ometaju svakodnevno funkcioniranje. Pretpostavili su da neprimjereni odgovori na bol, uključujući katastrofiziranje, mogu voditi do stalnoga prožimanja (ispreplitanja) anksioznosti i održavanja abdominalnih simptoma. Kennedy i suradnici (2006) pokazali su da su GI povezane kognicije i ponašanja ključni čimbenici održavanja simptoma. Na temelju predloženoga modela može se pretpostaviti da je mijenjanjem ponašanja ili kognicije u okviru različitih psihoterapijskih pristupa, primarno KBT pristupa, moguće mijenjati afektivna stanja koja u konačnici mogu voditi do smanjenja simptoma i poboljšanja kvalitete života oboljelih osoba (Windgassen i sur., 2019). Preciznije, mijenjanjem kognicije (npr. reinterpretacija simptoma ili preusmjeravanje pažnje), ponašanja (npr. izlaganje prijetecim podražajima ili situacijama nakon kojega slijedi pozitivan ishod) ili obojega može se smanjiti anksioznost i postići opće poboljšanje (Weinland i Drossman, 2013). Craske i suradnici (2011) pokazali su da je korištenje KBT-e usmjerene na interoceptivne znakove (ključeve), u smislu anksioznih odgovora na visceralne simptome (visceralna anksioznost), učinkovitije od drugih tipova KBT pristupa. Visceralna anksioznost primarni je afektivni poremećaj i posreduje između drugih rizičnih čimbenika (npr. neuroticizam, anksioznost kao crta, zabrinutost) i simptoma SIC-a (Labus i sur., 2005). Navedeno snažno podupire pretpostavku o ključnoj ulozi visceralne anksioznosti u održavanju simptoma.

Koji su potencijalni neurofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju povezanost između psihosocijalnih procesa, psihološkoga/psihijatrijskoga komorbiditeta i simptoma funkcijskih crijevnih poremećaja? Kao što je u prvome poglavlju navedeno, ključnu ulogu imaju dvosmjerni signalizacijski putovi između probavnoga sustava i središnjega živčanog sustava, uključujući centralne procese koji moduliraju visceralne aferentne signale, kao i utjecaj eferentnih signala na motoričku i imunosnu funkciju GI trakta. Dakako, posebno treba istaknuti važnost dvosmjerne komunikacije između crijeвне mikrobiote i mozga. Prisjetimo se, mozak i crijeva zajedno sa svojom mikrobiotom i imunosustavom pokazuju recipročnu povezanost u zdravlju i bolesti. S jedne strane, mozak putem AŽS-a i osi HPA utječe na pokretljivost crijeva i izlučivanje tekućina, propusnost crijeva, imunosnu funkciju i sastav mikrobiote, čija je poremećena regulacija zabilježena kod oboljelih od SIC-a. S druge strane, neke od navedenih perifernih promjena mogu utjecati na strukturu i funkciju mozga, bilo razvojno, bilo kao odgovor na akutne smetnje, čineći podlogu za cirkularnu (kružnu) regulacijsku petlju između mozga i crijeva (Enck i sur., 2016). Kao dodatak ulozi u dvosmjernoj komunikaciji s crijevima, mozak prati i procjenjuje istaknutost (salijentnost) primljenih ili očekivanih interoceptivnih informacija, određujući hoće li se informacija pojačati ili smanjiti, u kojoj je mjeri oblikovana afektom i hoćemo

li interoceptivne informacije iz crijeva svjesno percipirati (Enck i sur., 2016). U normalnim fiziološkim uvjetima većina interoceptivnih signala koji se prenose između crijeva i mozga ne dopire do razine svijesti. Međutim, subjektivni doživljaj boli rezultira iz svjesne percepcije istaknutih visceralnih signala potaknutih štetnim podražajima. U mozgu se ti signali obrađuju u različitim područjima koja su uključena u održavanje ravnoteže u organizmu (npr. inzula i anteriorni cingularni korteks) i koja su pod utjecajem emocionalno-pobuđujućih (npr. amigdala) i kortikalno-modulacijskih (npr. prefrontalna kora mozga) neuronskih krugova. Prema tome, percepcija visceralne boli proizlazi iz složenih psihobioloških procesa putem kojih kognitivni i afektivni čimbenici utječu na percepciju GI simptoma kod osoba koje boluju od SIC-a i drugih funkcijskih poremećaja probavnoga sustava. Drugim riječima, kako naglašavaju Van Oudenhove i suradnici (2016), poremećena funkcija tih regulacijskih sustava može omogućiti da se fiziološki podražaji (koji nisu štetni, već uobičajeni) percipiraju kao bolni ili neugodni (visceralna preosjetljivost), što u konačnici vodi do kronične visceralne boli, glavne značajke funkcijskih crijevnih poremećaja. Nekoliko je istraživanja pokazalo da se povećana tendencija izvještavanju o boli, koja može biti potaknuta hipervigilnošću, nalazi u podlozi sniženoga praga za bolnu osjetljivost kod oboljelih od SIC-a (Dorn i sur., 2007). Jedan od najbolje ispitanih ponašajnih aspekata centralne obrade informacija povezanih s crijevima kod oboljelih od SIC-a odnosi se na katastrofiziranje koje je snažno povezano s težinom bolnih simptoma i primarni je cilj kognitivno-bihevioralnih terapija (vidi poglavlje 1.4.6.2.). Također, povišene razine anksioznosti i depresivnosti povezane su s izvještajima o intenzivnoj boli izazvanoj napuhavanjem balona u rektumu (vidi poglavlje 1.1.1.). Važnim se pokazalo istraživanje Coena i suradnika (2011) koje je pokazalo da je visoki neuroticizam povezan s aktivacijom onih područja u mozgu koja su odgovorna za emocionalnu i kognitivnu procjenu za vrijeme očekivanja boli. Nadalje, oslikavanja mozga pokazuju razlike u funkcijskim i strukturnim aspektima specifičnih neuronskih mreža koje pružaju neurobiološki supstrat opaženim kognitivnim i afektivnim značajkama SIC-a (Enck i sur., 2016). Mozak integrira interoceptivne signale s emocionalnim i kognitivnim domenama na nelinearan način i producira simptome (Mayer i sur., 2019). Hubbard i suradnici (2015) potvrdili su da mozgovu osobu sa SIC-om pokazuju specifična odstupanja u funkcioniranju mreže za pažnju koja mogu biti u podlozi visceralne anksioznosti, hipervigilnosti i visceralne preosjetljivosti. Na temelju tih neurobioloških nalaza može se kreirati jasan patofiziološki model SIC-a, koji uključuje promjene u procjeni i selektivnoj pažnji interoceptivnih signala, centralnoj senzornoj obradi interoceptivnih informacija i uključenje emocionalno-pobuđujuće mreže povezane s iskustvom i očekivanjem

crijevnih senzacija (Enck i sur., 2016). Međutim, buduća bi istraživanja trebala odrediti smjer uzročnosti između promjena u mozgu i poremećene crijevne funkcije (npr. jesu li promjene u mreži za pažnju odgovor na kronično pojačanu percepciju visceralnih signala ili je riječ o primarnoj abnormalnosti koja je odgovorna za generiranje neprimjerene regulacije boli) i odgovoriti na pitanje jesu li te neurobiološke značajke različite za pojedine podskupine bolesnika sa SIC-om (žene/muškarci, postinfektivni SIC, trajanje i težina simptoma, prevladavajući simptomi i dr.).

Stalno trebamo imati na umu postojanje individualnih razlika koje se odnose na predisponirajuće, precipitirajuće i perpetuirajuće čimbenike održavanja simptoma te je nužna integrativna analiza sveukupnih bioloških i psihosocijalnih čimbenika za svakoga oboljeloga ponaosob, kao dio sustavnoga kliničkog pristupa (Hellhamer i Hellhamer, 2008; Jones i sur., 2013). Polazeći od činjenice da se obrasci događaja koji uzrokuju i održavaju poremećaj ne pojavljuju slučajno, možemo razlikovati pojedine podskupine bolesnika sa specifičnom funkcionalnom interakcijom rizičnih čimbenika (Hellhamer i Hellhamer, 2008). Rezultati istraživanja snažno podupiru postojanje podskupina bolesnika sa SIC-om koje, bez obzira na sličnost crijevnih simptoma, treba razlikovati prema kliničkoj i patofiziološkoj slici (Enck i sur., 2016). SIC je složen i heterogen poremećaj koji traži multidisciplinarni, integrirani pristup različitih, no istovremeno komplementarnih disciplina. Jasniji uvid u patofiziološke mehanizme u podlozi grupiranja simptoma i kliničkoga izražavanja SIC-a zasigurno će pridonijeti kreiranju učinkovitijih tretmana i u konačnici boljoj kvaliteti života oboljelih osoba (Muscatello i sur., 2016).

1.4.8. Kako vidim svoju bolest – percepcija i razumijevanje bolesti u kontekstu zdravstvenih ishoda i kvalitete života

Mladenka Tkalić i Sanda Pletikosić Tončić

Možemo razmjenjivati informacije o iskustvima, ali nikad iskustva sama.

Aldous L. Huxley

Engel (1977; 2003) stavio je osobu u središte biopsihosocijalnoga (BPS) modela – njezin doživljaj i percepciju vlastite bolesti, kao i utjecaj bolesti na ukupnu kvalitetu života osobe. U prethodnim smo poglavljima naglasili da su percepcija i značenje bolesti za osobu posebno važni u situaciji nedostatka valjanoga objašnjenja same bolesti i s njim povezanim osjećajem nesigurnosti, što je karakteristika sindroma iritabilnoga crijeva (SIC) i drugih funkcijskih poremećaja u kojima se ne nazire jasna organska podloga. Zato i

jest važno uzeti u obzir bolesnikov subjektivni doživljaj i razumijevanje vlastite bolesti, zajedno s ostalim relevantnim faktorima koji sačinjavaju osnovu BPS modela.

Knowles i suradnici (2016) uputili su na postojanje snažne veze između težine SIC-a, psihološke dobrobiti i kvalitete života oboljele osobe. Istraživanja su pokazala da percepcija bolesti posreduje u odnosu između simptoma SIC-a i kvalitete života (Kalantari i sur., 2012; Knowles i sur., 2016). Jedan od najpoznatijih i najviše istraživanih modela percepcije bolesti zdravorazumski je model reprezentacije bolesti (engl. *common sense model of illness representation*) koji su predložili Leventhal i suradnici (1992; 2016). Taj model predviđa da su prilagodba na bolest (npr. na simptome SIC-a) i zdravstveni ishodi (npr. kvaliteta života) posredovani percepcijom bolesti. Prema tome modelu percepcija se bolesti odnosi na mentalne reprezentacije ili vjerovanja koja oboljele osobe imaju o svojoj bolesti ili poremećaju. Pokazalo se da su te percepcije važne odrednice ponašanja i da su povezane s mnogobrojnim ishodima bolesti (Petrie i sur., 2007). Naime, ishodi se bolesti, poput razine funkcioniranja, intenziteta patnje i kvalitete života oboljele osobe, mogu predvidjeti na temelju kognitivne reprezentacije koju osobe stvaraju o svojoj bolesti, o njezinu trajanju, simptomima, uzrocima, mogućnosti kontrole i ozbiljnosti posljedica bolesti (Knowles i sur., 2017; Rutter i Rutter, 2002). Percepcija bolesti sadrži nekoliko sržnih komponenti: identitet (naziv bolesti i simptomi povezani s bolešću), trajanje/tijek (vjerovanje o tome koliko će dugo bolest trajati i kako će se razvijati), posljedice (percepcija učinaka bolesti na svakodnevni život i funkcioniranje bolesnika i njegove obitelji), uzroci (pacijentova vjerovanja o mogućim uzrocima bolesti) i kontrola (količina kontrole koju osoba misli da ima nad bolešću i stupanj u kojemu smatra da liječenje može pomoći) (De Gucht, 2015; Moss-Morris i sur., 2002; Petrie i sur., 2007). Tim se temeljnim komponentama još pridodaju i aspekti razumijevanja bolesti ili komponenta koherentnosti bolesti te bolesnikov emocionalni odgovor na bolest ili komponenta emocionalne reprezentacije bolesti (Petrie i sur., 2007). U *Tablici 14.* donose se primjeri tvrdnji kojima se ispituju ključne komponente razumijevanja bolesti.

Tablica 14. Hipotetski odgovori dvoje bolesnika sa SIC-om, A i B, na primjere tvrdnji iz revidiranoga *Upitnika percepcije bolesti* (IPQ-R, engl. *Illness Perception Questionnaire*, Moss-Morris i sur., 2002)

Komponenta	Primjeri tvrdnji	Osoba A	Osoba B
Identitet	<i>Ovaj je simptom povezan s mojom bolešću – bol, umor, glavobolja, gubitak snage i dr.</i>	Bol i grčevi	Bol i grčevi
Trajanje/tijek bolesti	<i>Moja će bolest trajati dugo.</i>	DA	DA
	<i>Moje će se stanje s vremenom poboljšati.</i>	NE	DA
Posljedice	<i>Moja bolest ima ozbiljne posljedice na moj život.</i>	DA	NE
	<i>Moja bolest nema velik utjecaj na moj život.</i>	NE	DA
Uzroci	<i>Stres ili brige.</i>	DA	NE
	<i>Nasljeđe – bolest je prisutna u mojoj obitelji.</i>	DA	NE
	<i>Posljedica infekcije – crijevne upale.</i>	NE	DA
Kontrola	<i>Ono što činim može odrediti hoće li se moja bolest poboljšati ili pogoršati.</i>	NE	DA
	<i>Terapija koju koristim može držati moju bolest pod kontrolom.</i>	NE	DA
Koherentnost	<i>Ne razumijem svoju bolest.</i>	DA	NE
	<i>Imam jasnu sliku ili jasno razumijem svoje stanje.</i>	NE	DA
Emocionalna reprezentacija	<i>Ova me bolest čini tjeskobnim.</i>	DA	NE
	<i>Osjećam strah zbog svoje bolesti.</i>	DA	NE

Usporedimo li odgovore osoba A i B, možemo pretpostaviti da osoba A vjeruje da su bol i grčevi u trbuhu ključni simptomi njezina stanja, da njezina bolest traje dugo i poprima kronični tijek, da u velikoj mjeri utječe na njezin život i život njezine obitelji, da je primarni uzrok psihološke prirode (traumatska iskustva, stres na poslu), da ima slabu kontrolu nad bolešću te da bolest snažno utječe na njezino emocionalno funkcioniranje (osjećaj straha i zabrinutosti). Osoba B s istom dijagnozom SIC-a također vjeruje da su bol i grčevi prevladavajući simptomi njezina stanja, da je bolest kronična, ali da je primarni uzrok crijevna upala (postinfektivni SIC). Za razliku od osobe A, vjeruje da dobro kontrolira svoju bolest te da se uz podršku liječnika, obitelji i prijatelja dobro suočava sa svojim stanjem koje joj ne predstavlja bitan teret. Prema tome, očito je da će različite osobe s istom dijagnozom (SIC) različito percipirati i razumjeti svoju bolest.

Pokazalo se da su temeljne komponente reprezentacije bolesti međusobno povezane. Tako su ozbiljne posljedice SIC-a snažno povezane s identitetom bolesti, vjerovanjem da SIC uzrokuju psihološki čimbenici, vjerovanjem da će bolest dugo trajati i da osoba ima malo kontrole nad ishodima bolesti (Rutter i Rutter, 2002). Istraživanja pokazuju da osobe koje boluju od SIC-a i drugih funkcijskih poremećaja procjenjuju da imaju manje kontrole nad svojim simptomima, a time i manju vjerojatnost uspješnoga upravljanja simptomima i smanjenja njihove težine, u usporedbi s oboljelima od organskih bolesti (Surdea-Blaga i sur., 2012). Pokazalo se da broj simptoma koje osoba povezuje sa svojim poremećajem ili bolešću predviđa buduće korištenje zdravstvenih usluga u razdoblju od sljedećih 6 mjeseci (Petrie i sur., 2007). Metaanaliza koja je obuhvatila 45 istraživanja pokazala je da je, primjerice, vjerovanje o dugotrajnosti bolesti povezano s većom razinom stresa, lošijim društvenim funkcioniranjem i nižom vitalnošću. S druge strane, vjerovanje o većoj kontroli povezano je s boljim društvenim funkcioniranjem i dobrobiti, manjim stresom i većom vitalnošću (Broadbent i sur., 2015).

Eksperimentalna su istraživanja pokazala da percepcija bolesti utječe na ponašanje, tako da intervencije kreirane s ciljem promjene percepcije bolesti mogu poboljšati zdravstvene ishode. Pritom su komponente *osobne kontrole* i *vjerovanja o uzrocima bolesti* najpodložnije promjeni (Broadbent i sur., 2015). Ta je spoznaja izuzetno važna jer se pokazalo da su snažna vjerovanja o mogućnosti kontrole pozitivno povezana s visokom razinom kvalitete života (Rutter i Rutter, 2002). Chilcot i Moss-Morris (2013) pokazali su da promjene negativnih percepcija SIC-a posreduju u poboljšanjima potaknutima liječenjem – ublažavaju simptome i utječu na bolju socijalnu prilagodbu na bolest u razdoblju od sljedećih 6 mjeseci.

Zastanite na trenutak i odgovorite na sljedeća pitanja:

Kako biste procijenili kvalitetu svojega života? Koliko uživate u životu? Smatrate li da je vaš život smislen? Koliko ste zadovoljni svojim zdravljem? Imate li dovoljno energije za svakodnevne aktivnosti? U kojoj vas mjeri tjelesna bol sprječava u obavljanju željenih aktivnosti?

Sva se ta pitanja odnose na pojedine aspekte kvalitete života. Kvaliteta života određena je percepcijom tjelesnoga, psihološkoga i emocionalnog zdravlja, stupnjem samostalnosti (osobne nezavisnosti), društvenim odnosima i vrstom interakcija unutar okruženja osobe (Irtelli i Durbano, 2020). Metaanaliza je uputila na vezu između percepcije bolesti i kvalitete života povezane sa zdravljem, kao i s psihološkom dobrobiti, kod različitih bolesti i poremećaja (De Gucht, 2015). Tako je jedan od najkonzistentnijih nalaza da osobe sa SIC-om doživljavaju znatno sniženje kvalitete života

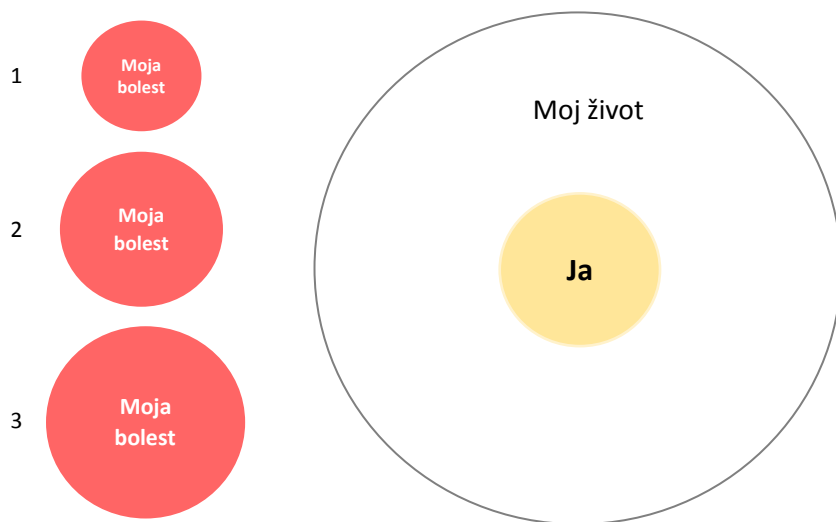
povezane sa zdravljem, koja se može usporediti s onom u drugih ozbiljnih kroničnih organskih bolesti (De Gucht, 2015; Enck, 2016; Ong i Wang, 2016; Wong i Drossman, 2010; Tkalčić i sur., 2010). Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL, prema engl. *Health-Related Quality of Life*) široki je koncept koji obuhvaća bolesnikovu percepciju, doživljaj bolesti i funkcionalni status povezan s medicinskim stanjem. Pod utjecajem je socijalnih, kulturnih i psiholoških faktora povezanih s bolešću (Wong i Drossman, 2010). Za SIC je HRQoL vrlo važna mjera zdravstvenoga statusa jer, kao što znamo, ne postoji objektivna komponenta (npr. strukturna patologija) koju je moguće izmjeriti. Pacijenti pomoću mjera HRQoL-a izražavaju kako bolest utječe na njihove živote, a liječnik može koristiti HRQoL kao alat u opisu bolesnikove razine funkcioniranja i objektivno pratiti bolesnikovo funkcioniranje kao mjeru odgovora na liječenje. Prema tome, HRQoL je mjera utjecaja bolesti na pacijenta i njezinih posljedica na funkcioniranje i ponašanje osobe. HRQoL se može mjeriti na različite načine. U osnovi postoje tri metode za mjerenje HRQoL-a. Najjednostavnija je globalna mjera koja obično sadrži jedno pitanje koje uključuje različite komponente koje pridonose HRQoL-u, npr. *Kako ste danas?* ili *Na koji način vaša bolest utječe na vas?* Riječ je o valjanim pitanjima, međutim, ne znamo koje su komponente HRQoL-a uključene u odgovor. Drugim riječima, osobe mogu uzeti u obzir vrlo različite faktore pri odgovaranju na postavljeno opće pitanje. Zato se češće koriste mjere HRQoL-a koje sadrže velik broj pitanja i neovisne su o specifičnoj bolesti ili specifičnome aspektu bolesti. Prednost je korištenja takvih mjera mogućnost primjene na širok raspon bolesti i usporedbe HRQoL-a između njih, a nedostatak je što se ne usmjeravaju na specifične načine na koje određena bolest utječe na nečiji život. Na primjer, u kontekstu SIC-a opća će se mjera odnositi npr. na uključivanje u društvene aktivnosti općenito, a ne na specifične aspekte jedinstvene za SIC, npr. na potrebu da se bude u blizini toaleta (Wong i Drossman, 2010). Korištenje općih mjera HRQoL-a pokazalo je da oboljeli od SIC-a imaju lošiji zdravstveni status u usporedbi s općom populacijom i oboljelima od drugih kroničnih bolesti (Wong i Drossman, 2010). U usporedbi s općim mjerama, specifične mjere evaluiraju specifične simptome i područja na koja bolest ima utjecaj. Na primjeru SIC-a specifična će mjera HRQoL-a sadržavati pitanja koja se odnose na abdominalnu bol, navike povezane s pražnjenjem crijeva te na koji način navedeno utječe na kvalitetu života oboljele osobe. Ključno je da su kliničari svjesni važnosti mjerenja HRQoL-a jer razumijevanje faktora koji dovode do oštećenja HRQoL-a pomaže u kreiranju individualiziranoga tretmana i postupanja s osobom na cjelovit način i u konačnici dovodi do većega zadovoljstva oboljele osobe (Liang i Tien, 2016).

Rutter i Rutter (2002) pokazali su da članovi grupe za podršku za oboljele od SIC-a, koji percipiraju velik broj posljedica bolesti i pripisuju svoje simptome psihološkim, a ne tjelesnim uzrocima, izvještavaju o nižoj sa zdravljem povezanoj kvaliteti života (HRQoL) te o višoj anksioznosti i depresivnosti. Također, kao što smo već konstatali, percepcija slabe kontrole nad bolešću i razmišljanje da će SIC biti teško liječiti povezana je i s nižom kvalitetom života i višom razinom depresije. Naliboff i suradnici (2012) pronašli su da težina simptoma, osim direktnoga utjecaja, ima i indirektni utjecaj na HRQoL putem kognitivnih i afektivnih reprezentacija koje oboljeli imaju o svojoj bolesti. Mnogobrojna su kvalitativna istraživanja, koja su ispitala utjecaj SIC-a na način kako ga oboljele osobe vide i opisuju, uputila na činjenicu da SIC mijenja, odnosno ometa mnogostrukie aspekte života: tjelesno funkcioniranje, socijalno funkcioniranje / aktivnosti / odnose, kao i psihološku dobrobit. Na primjer, bolesnici se osjećaju stigmatizirano jer imaju bolest koja nema jasan organski uzrok te se osjećaju posramljeno i neugodno zbog simptoma (npr. nadutost i prevladavajući proljev). Dodatno, mnogobrojna su pogrešna vjerovanja (miskonceptije) povezana s posljedicama SIC-a, npr. vjerovanje da SIC može voditi razvoju upalnih bolesti crijeva ili raka, što uzrokuje pojavljivanje anksioznosti i straha u pacijenata. Također, utjecaj SIC-a na tjelesno funkcioniranje i društvene aktivnosti stvara prijetnju osobnomu identitetu i slici o sebi te može biti odgovoran za depresivno raspoloženje (Naliboff i sur., 2012). Sve navedeno upućuje na to da oboljeli od SIC-a doživljavaju znatnu razinu patnje, stanje izraženoga stresa izazvanoga događajem/stanjem koji predstavlja prijetnju osobnomu integritetu. Ono uključuje negativna afektivna i kognitivna stanja te nedostatak kapaciteta za suočavanje s prijetnjom (Chapman i Gavrin, 1999). Istraživanja pokazuju da su kod oboljelih od SIC-a povišene razine anksioznosti i zabrinutosti povezane s višim stupnjem patnje (Lackner i Quigley, 2005). Pletikosić Tončić i Tkalčić (2017) pokazale su, koristeći mjeru slikovne reprezentacije bolesti i pojma o sebi (PRISM, engl. *Pictorial Representation of Illness and Self-Measure*, Klis i sur., 2008) kao mjeru patnje, da oboljeli od SIC-a koji svoju bolest percipiraju manjom i odvojenom od vlastitoga pojma o sebi / vlastitoga života imaju manje izražene simptome, nižu visceralnu anksioznost i višu kvalitetu života. Drugim riječima, bolest im ne predstavlja veliko opterećenje u životu i samim time ne izaziva visoku razinu patnje. Zato korištenje te slikovne mjere, uz standardne mjere kvalitete života, može pomoći u otkrivanju onih bolesnika koji zbog bolesti jako pate i imaju znatno narušenu kvalitetu života.

Na *Slici 20.* prikazan je način ispitivanja uloge bolesti u životu osobe sa SIC-om.

Npr. ako osoba smatra da joj bolest predstavlja velik problem, odabrat će krug pokraj brojke 3. Zatim će nacrtati krug koji je veličinom što sličniji krugu pokraj brojke 3 unutar bijeloga kruga koji predstavlja njezin život. Ako smatra da se bolest nalazi u središtu njezina života i da je bitno opterećuje, krug će smjestiti tako da zauzima velik dio njezina života i nje same.

Slika 20. Slikovna reprezentacija bolesti i pojma o sebi (PRISM)



Bijeli krug predstavlja vaš sadašnji život, a žuti krug predstavlja vas. Tri crvena kruga predstavljaju vaš sindrom iritabilnoga crijeva.

Odaberite onaj crveni krug koji prema vašemu mišljenju najbolje predstavlja vašu bolest te zaokružite brojku pokraj odabranoga crvenog kruga. Unutar kruga koji predstavlja vaš život nacrtajte krug koji predstavlja vašu bolest, na mjesto koje smatrate da ona zauzima u vašem životu. Krug možete nacrtati bilo gdje unutar vašega života, čak i djelomično ili u potpunosti preko kruga koji predstavlja vas (JA). Nacrtani krug ne smije prelaziti granice kruga koji predstavlja vaš život.

Prilagođeno prema Klis, S., Vingerhoets, A. J. J. M., de Wit, M., Zandbelt, N. F. i Snoek, J. (2008). Pictorial representation of illness and self measure revised II (PRISM-RII) — a novel method to assess perceived burden of illness in diabetes patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6(104).

Zaključak prvoga dijela

U prethodnim smo poglavljima predstavili biopsihosocijalni pristup funkcijskim gastrointestinalnim poremećajima (FGIP), među kojima središnje mjesto zauzima sindrom iritabilnoga crijeva (SIC). Općenito je prihvaćeno da su FGIP rezultat složenih recipročnih interakcija između bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika. Znamo da genetički i okolinski čimbenici (npr. sklonost bolestima, rana životna iskustva, učenje, kultura) mogu utjecati na kasnije psihosocijalno i fiziološko funkcioniranje osobe, kao i na razvoj bolesti, putem recipročnih odnosa unutar osi mozak – crijeva. Potonje se odnosi na složenu integriranu mrežu neurona koja prenosi informacije između središnjega živčanog sustava (SŽS) i enteričkoga živčanog sustava (EŽS). Poremećena regulacija tih dvaju sustava, SŽS-a i EŽS-a, može stoga objasniti promijenjen motilitet, abdominalnu bol i druge probavne simptome povezane s FGIP-om. Drugim riječima, os mozak – crijeva neuroanatomski je i neurofiziološki supstrat za kliničku primjenu biopsihosocijalnoga modela.

BPS model značio je prekretnicu u razumijevanju, dijagnozi i liječenju funkcijskih poremećaja probavnoga sustava. Sindrom iritabilnoga crijeva smatra se biopsihosocijalnim poremećajem čiji je razvoj i tijek određen odnosom između velikoga broja bioloških i psihosocijalnih čimbenika koji, između ostaloga, uključuju poremećaje motiliteta, promijenjenu visceralnu osjetljivost, crijevnu upalu i infekciju, promijenjenu obradu osjetnih informacija u mozgu, psihološki stres i afektivne poremećaje te nedostatnu socijalnu podršku. Predloženo je nekoliko specifičnih BPS modela s ciljem opisa i objašnjenja SIC-a, među kojima se ističe *kognitivno-bihevioralni model* koji pruža opći okvir za razumijevanje samoga poremećaja, posebice uloge psihosocijalnih faktora, istovremeno nudeći učinkovit način njegova liječenja. Kognitivno-bihevioralni model SIC-a uključuje tri ključna koncepta koji nam pomažu definirati razvoj i održavanje simptoma SIC-a. *Prvi* uključuje temeljnu pretpostavku da su biološki, psihološki i socijalni aspekti jednako važni u objašnjenju i razumijevanju bolesti. *Drugi* uključuje važnost razlikovanja između predisponirajućih, precipitirajućih i perpetuirajućih čimbenika. Predisponirajući se čimbenici odnose na sklonost za razvoj SIC-a (npr. genetičke dispozicije, rana životna iskustva, visoki neuroticizam), precipitirajući se odnose na one čimbenike koji neposredno prethode razvoju SIC-a (npr. stresni životni događaji, crijevne infekcije), a perpetuirajući se odnose na čimbenike koji održavaju simptome jednom kad se oni pojave (npr. visceralna anksioznost, pristrana pažnja i specifično ponašanje). Posljednji, *treći* koncept uključuje pretpostavku da osobe mogu preuzeti kontrolu nad učincima bolesti mijenjanjem svojih misli i ponašanja, što potom utječe na njihove emocije i prateće fiziološko funkcioniranje.

Kognitivno-bihevioralni model predstavlja okvir za razumijevanje samoga poremećaja, ali i stalno ponavljajućega ili perpetuirajućeg ciklusa pojavljivanja simptoma i njihova održavanja. Od ranih razvojnih stadija, međudjelovanje genetičkih i okolinskih čimbenika oblikuje emocionalno pobuđenje i regulaciju, osjetljivost na stresore, strategije suočavanja sa stresom, visceralnu osjetljivost i osjetljivost na bolne senzacije, kao i na percepciju simptoma, bolesničko ponašanje, svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života. U središtu KBT modela nalazi se „začarani” krug koji uključuje samoodržavajući obrazac interakcije između afektivno-kognitivnih, ponašajnih i fizioloških čimbenika jedinstvenih za svaku osobu sa SIC-om. SIC je složen i heterogen poremećaj koji traži multidisciplinarni, integrirani pristup različitih, no istovremeno komplementarnih disciplina. Stoga će jasniji uvid u patofiziološke mehanizme u podlozi grupiranja simptoma i kliničkoga izražavanja SIC-a zasigurno pridonijeti kreiranju učinkovitijih tretmana i u konačnici boljoj kvaliteti života oboljelih osoba.

Budući da je još uvijek jedan od ključnih problema u istraživačkoj i kliničkoj praksi SIC-a nedostatak jasnoga teorijskog pogleda koji bi objedinio prethodno opisane biološke i psihosocijalne čimbenike SIC-a te objasnio mehanizme u podlozi navedenih čimbenika koji dovode do pojavljivanja simptoma, u tekstu koji slijedi predložili smo i opisali novu teorijsku perspektivu koja bi trebala omogućiti razumijevanje funkcijske interakcije između ključnih čimbenika unutar biopsihosocijalnoga (BPS) pristupa, temeljenu na modelu *prediktivnoga kodiranja interoceptije*.

II. DIO

ULOGA INTEROCEPCIJE U RAZUMIJEVANJU SINDROMA IRITABILNOGA CRIJEVA: MODEL PREDIKTIVNOGA KODIRANJA

Male stvari

Možda će biti

Velike stvari od sutra

Ili jučer

Abdellatif Laâbi

U ovome ćemo dijelu promovirati novu teorijsku perspektivu koja bi trebala omogućiti opisivanje funkcijske interakcije između ključnih čimbenika unutar biopsihosocijalnoga (BPS) pristupa, temeljenu na modelu prediktivnoga kodiranja interoceptije, dominantnome teorijskom okviru unutar područja suvremene neuroznanosti. Nakon kratkoga sumiranja ključnih čimbenika BPS modela SIC-a, opisat ćemo i objasniti osnovne pojmove povezane s modelom prediktivnoga kodiranja interoceptije. Također ćemo prikazati jednostavan model procesa interoceptivnoga prediktivnoga kodiranja, kao i njegovu računalnu inačicu. Korištenjem simulacija pokušat ćemo opisati temeljne mehanizme u podlozi patogeneze SIC-a te raspraviti o načinu djelovanja psiholoških tretmana za SIC.

2. Uloga interocepcije u razumijevanju sindroma iritabilnoga crijeva: model prediktivnoga kodiranja

Hideki Ohira, Mladenka Tkalčić i Marko Tončić

*Najviše što ljudsko biće može postići jest naučiti razumjeti
jer razumjeti znači biti uistinu slobodan.*

Baruch Spinoza

U prethodnim smo poglavljima detaljno opisali sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) te naglasili da je SIC kronični funkcijski poremećaj probavnoga sustava, karakteriziran bolovima u trbuhu uz poremećaj pražnjenja crijeva (Mearin i sur., 2016). Procjenjuje se da je prevalencija SIC-a u svijetu 11,2 % (Enck i sur., 2016), a u zapadnim zemljama varira u rasponu od 10 do 20 % (Thompson i sur., 2002).

SIC se često pojavljuje u kombinaciji s drugim kroničnim bolnim sindromima i dijeli s nekima od njih nekoliko sličnosti (npr. glavobolja i fibromijalgija), obično uključuje visoke troškove zdravstvenih usluga i sniženu kvalitetu života. Kvaliteta života osoba sa SIC-om slična je onoj kod oboljelih od srčanih bolesti i dijabetesa (Lea i Whorwell, 2001). Zbog svega navedenoga postoji snažna potreba za pronalaženjem učinkovitih načina liječenja. Dakako, specifični biološki uzroci toga poremećaja još uvijek nisu jasni i ne postoji biološki marker za SIC (Mayer i sur., 2014), tako da je primjena lijekova u liječenju SIC-a uglavnom ograničena, dočim se nekoliko psiholoških intervencija, prije svega kognitivno-bihevioralne terapije, terapija temeljena na meditaciji usredotočene svjesnosti (engl. *mindfulness*) i hipnoza usmjerena na probavni sustav pokazuje učinkovitima u smislu povećanja kvalitete života oboljelih osoba (Hetterich i Stengel, 2020; Laird i sur., 2016; 2017). Jasno je da je SIC biopsihosocijalni poremećaj koji, kao i drugi bolni sindromi, rezultira iz recipročne interakcije između bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika (Enck i sur., 2016), što je detaljno opisano i objašnjeno u prethodnim poglavljima.

Jedan je od ključnih problema u istraživačkoj i kliničkoj praksi nedostatak jasnoga teorijskog pogleda koji bi objedinio biološke i psihosocijalne čimbenike SIC-a te objasnio mehanizme u podlozi navedenih čimbenika koji dovode do pojavljivanja simptoma. Stoga je cilj ovoga poglavlja predložiti teorijsku perspektivu koja će omogućiti opisivanje funkcijske interakcije između ključnih čimbenika unutar biopsihosocijalnoga (BPS) pristupa, temeljenu na modelu prediktivnoga kodiranja interocepcije, dominantnome teorijskom okviru unutar područja suvremene neuroznanosti (Petzschner i sur., 2021; Seth i Friston, 2016). Interocepcija se odnosi na procese putem

kojih središnji živčani sustav (SŽS) prima signale iz unutrašnjosti tijela i tako regulira tjelesna stanja. Prediktivno kodiranje podrazumijeva da mozak stvara svoje unutarnje ili internalne modele pomoću kojih generira predviđanja unutarnjih (interoceptija) i vanjskih (eksteroceptija) osjetnih signala. Dodatno, mozak izračunava razlike između predikcija i dolaznih osjetnih signala (predikcijska pogreška ili pogreška predikcije) i tako regulira percepciju, motoričke odgovore i tjelesna stanja u svrhu prilagodbe, minimizirajući pogreške predikcije. Ta perspektiva pruža širok uvid u mehanizme odnosa između mozga i tijela, kao i razumijevanje mentalnih i tjelesnih bolesti koje nastaju kad se taj odnos poremeti. U ovome ćemo poglavlju, nakon kratkoga sumiranja ključnih čimbenika BPS modela SIC-a, opisati i objasniti osnovne pojmove povezane s modelom prediktivnoga kodiranja interoceptije. Također ćemo prikazati jednostavan model procesa interoceptivnoga prediktivnoga kodiranja, kao i njegovu računalnu inačicu. Korištenjem simulacija pokušat ćemo prikazati temeljne mehanizme u podlozi patogeneze SIC-a te raspraviti o načinu djelovanja psiholoških tretmana za SIC.

2.1. Biopsihosocijalni čimbenici povezani sa SIC-om

Znamo da je važan biološki čimbenik SIC-a dvosmjerni komunikacijski sustav između crijeva i mozga, tzv. os mozak – crijeva (Mayer i sur., 2014). Aferentni živčani putovi zajedno s endokrinim signalima prenose informacije iz gastrointestinalnoga (GI) trakta do SŽS-a (vidi *Sliku 5.*). Pristigle se informacije obrađuju u različitim područjima mozga, uključujući nekoliko jezgri talamusa, amigdala, inzulu, anteriorni cingularni korteks i prefrontalnu moždanu koru. Ta područja mozga povratno šalju signale do crijeva. Poremećena regulacija te osi vodi do promijenjene pokretljivosti crijeva, crijevne imunosne reakcije, promijenjene propusnosti crijeva, što sve može uzrokovati upalni odgovor koji pridonosi visceralnoj preosjetljivosti (Soares, 2014). Znamo da i crijeva mikrobiota ima važnu ulogu u patofiziologiji SIC-a jer je izgledno da je mikrobiom oboljelih od SIC-a promijenjen u usporedbi sa zdravim osobama (Pigrau i sur., 2016). U IV. Rimskim kriterijima jasno se navodi da je SIC poremećaj odnosa između mozga i crijeva (Drossman i sur., 2016). Bliski odnos između mozga i crijeva također objašnjava preklapanje između SIC-a i psihijatrijskih poremećaja poput anksioznosti i depresivnosti (Creed i sur., 2005).

Povezano sa psihološkim čimbenicima, u prethodnim smo poglavljima naglasili da su neke crte ličnosti poput neuroticizma i anksioznosti kao crte te depresivnoga raspoloženja i katastrofizirajućih misli važne za razvoj SIC-a, najvjerojatnije putem strategija suočavanja sa stresom koje mogu olakšati

razvoj poremećaja (Van Oudenhove i sur., 2016). Također, različiti su psihosocijalni čimbenici poput ranih životnih iskustava, traume, stresa, kulture i socijalne podrške povezani sa SIC-om. Negativni se životni događaji smatraju važnim rizičnim faktorom za razvoj SIC-a. Osobe koje su doživjele teške ili ponovljene štetne životne događaje češće obolijevaju od SIC-a i imaju teži oblik poremećaja (Drossman, 2011).

Kombinacija širokoga raspona biopsihosocijalnih čimbenika SIC-a omogućuje nam zaključivanje o potencijalnim uzrocima poremećaja i o učinkovitosti psiholoških pristupa liječenju SIC-a u odnosu na terapiju lijekovima koja se pokazuje manje efikasnom. Postojanje osi mozak – crijeva sugerira da je jedan od mogućih uzroka SIC-a bilo koji deficit u putovima koji prenose informacije od crijeva do mozga. Na primjer, ako su signali iz crijeva previše „glasni“, mozak ih može percipirati kao signale bilo kojega abnormalnog stanja poput boli ili neugode. Druga je mogućnost da je mozak preosjetljiv ili pogrešno interpretira inače normalne signale iz crijeva kao abnormalne. Budući da je os mozak – crijeva dvosmjerna komunikacijska mreža, mozak može neprimjereno regulirati stanje u crijevima temeljeno na „preglasnim“ ili pogrešno interpretiranim procjenama događaja u probavnome sustavu, što u konačnici može voditi poremećenom funkcioniranju crijeva. Riječ je o začaranome krugu koji se uspostavlja između mozga i crijeva u smislu stalnoga generiranja patoloških simptoma. Nadalje, postojanje različitih psihosocijalnih predisponirajućih i precipitirajućih čimbenika SIC-a, od ranih životnih iskustava do akutnih stresnih situacija, upućuje na uključenost naučenih načina percepcije i kognitivnih procesa koji mogu utjecati na stanje u crijevima. Psihološki su tretmani stoga učinkoviti jer mogu mijenjati ili oblikovati neke od ovdje opisanih čimbenika. Na primjer, kognitivno-bihevioralne terapije (KBT) mogu utjecati na promjenu pristranosti u percepciji ili na promjenu nefunkcionalnih kognitivnih procesa. Također, mogu utjecati na povećanje repertoara ponašanja, što dovodi do smanjene visceralne anksioznosti. Kao dodatak KBT pristupu, terapija temeljena na meditaciji usredotočene svjesnosti pokazala se učinkovitom u smanjenju stresa povezanoga s kroničnom boli, iako ta terapija ne smanjuje direktno intenzitet tjelesne boli. Vjerojatno dolazi do promjene u načinima interpretacije percipiranih bolnih signala. Smatramo da je teorija prediktivnoga kodiranja sposobna integrirati takve pojedinačne nalaze i uvide proizašle iz istraživanja s ciljem objašnjenja mehanizama u podlozi kako patogeneze, tako i učinaka psiholoških tretmana SIC-a.

2.2. Prediktivno kodiranje

Mozak nije pasivan organ koji samo odgovara na dolazne signale iz osjetnih organa, već aktivno konstruira percepciju temeljenu na unutarnjim ili internalnim modelima i predviđa buduće ulazne signale na osnovi izračunanih razlika između predviđanja i ulaznih signala. Dobivena se razlika naziva pogreškom predikcije, a takav način funkcioniranja mozga „prediktivnim kodiranjem” (Friston, 2010; Friston i sur., 2006). Drugim riječima, mozak stvara unutarnje modele na temelju iskustva, a ti mu modeli omogućuju predviđanje budućih događaja, izbor najboljih radnji za suočavanje s nadolazećim događajima i predviđanje njihovih posljedica (Tkalčić i Šimić, 2020).

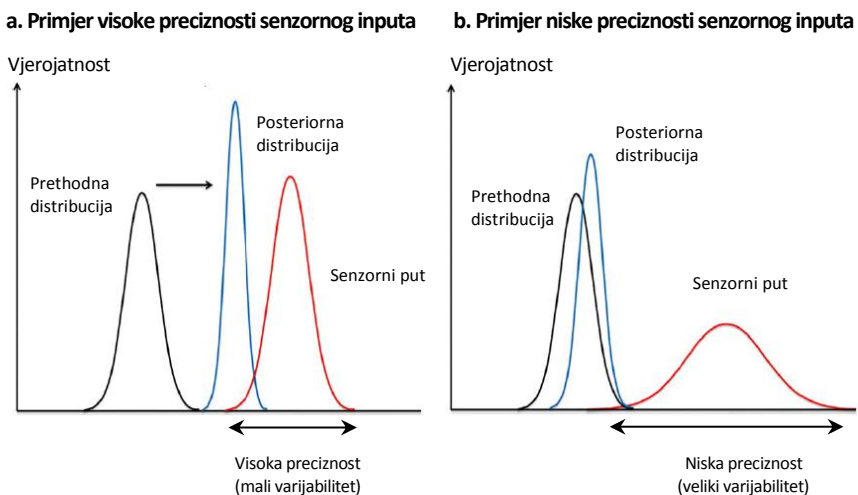
U teoriji prediktivnoga kodiranja perceptivni se procesi u mozgu objašnjavaju pomoću analogije s principima tzv. Bayesove statistike (*Slika 21.*, prilagođeno prema Ainley i sur., 2016). Predviđanje percepcije pomoću unutarnjega modela predstavljeno je kao probabilistička distribucija (distribucija vjerojatnosti). To odgovara prethodnoj distribuciji (engl. *prior distribution*) u Bayesovoj statistici. Osjetni ili senzorni ulazni signali također se mogu predstaviti u obliku probabilističke distribucije, a predikcijska pogreška računa se kao razlika između distribucija predviđanja i senzornih ulaznih signala. Senzorni ulazni signali odgovaraju opažanjima ili vjerojatnosti u Bayesovoj statistici, a naknadna (engl. *posterior distribution*) distribucija izračunava se na temelju ažuriranja po Bayesovu teoremu. Naša subjektivna iskustva percepcije odražavaju svijest o računalnim procesima naknadne distribucije temeljene na prethodnoj distribuciji i senzornim ulaznim signalima. U takvome se okviru predviđanje odnosi na obrasce spontane aktivnosti neuronskih mreža u mozgu. Treba naglasiti da je predviđanje čisto biološki fenomen, a ne rezultat mentalne aktivnosti ili svjesnoga, namjernog pripisivanja značenja pristiglim signalima.

Jedan je od važnih čimbenika koji određuje iskustvo percepcije preciznost ili točnost predviđanja i senzornih ulaznih informacija. Preciznost se odnosi na varijancu (variranje) probabilističke distribucije i predstavljena je širinom distribucije (*Slika 21.*). Preciznost unutarnjega modela viša je za one događaje koje često doživljavamo, a niža za one koje rijetko susrećemo. Obraćanje pažnje na cilj (metu) povećava preciznost senzornih ulaznih informacija (skraćeno: senzorni input). Uzimajući udaljenost između srednjih vrijednosti predikcije i senzornih ulaznih signala, subjektivno će iskustvo biti otprilike u centru (sredini) između predikcije i senzornoga inputa kad je preciznost predikcije i senzornoga inputa na istoj razini (*Slika 21a*). Kad je preciznost predikcije visoka, a preciznost senzornoga inputa niska, subjektivno će iskustvo biti gotovo u potpunosti ovisno o predikciji i bit će

različito od stvarnoga senzornog inputa (*Slika 21b*). Visoka preciznost prethodnih i naknadnih distribucija rezultirat će jasnijim iskustvom percepcije.

Pretpostavlja se da su takvi bayesovski izračuni uključeni u procesiranje bilo kojega modaliteta percepcije i motoričkih funkcija. Ti se izračuni provode hijerarhijski, od najnižih razina u osjetnim organima (npr. procesiranje signala u mrežnici oka) do najviših razina u asocijacijskim područjima kore mozga (npr. cilju usmjereno procesiranje u prefrontalnoj moždanoj kori). Organizmi, uključujući i ljude, konstruiraju i održavaju integrirane i konzistentne slike o sebi i svijetu minimizirajući ukupan broj predikcijskih pogrešaka otkrivenih u takvim hijerarhijskim izračunima. Da bi minimizirao pogreške predikcije, organizam će ili ažurirati unutarnji model ili aktivno oblikovati senzorni input promjenom ponašanja. Organizmi, dakako, dinamički koriste obje metode da bi smanjili ukupan broj predikcijskih pogrešaka.

Slika 21. Principi prediktivnoga kodiranja



Opis *Slike 21*. Prethodna distribucija predstavlja predikciju percepcije koju kreira unutarnji model. Jednom kad senzorni signali pristignu, računa se pogreška predikcije (razlika između predikcije i senzornoga inputa). Temeljena na Bayesovu teoremu, prethodna se distribucija ažurira kao naknadna distribucija. Pretpostavlja se da subjektivno iskustvo percepcije proizlazi iz serije tih procesa.

U (a) i (b) predikcija je jednaka, kao i pogreška predikcije (udaljenost između srednjih vrijednosti predikcije i senzornih signala). Međutim, preciznost senzornih signala niža je u (b) nego u (a). Kad je preciznost senzornoga inputa niska, subjektivno iskustvo percepcije gotovo je u potpunosti određeno predikcijom, nezavisnom od stvarnoga senzornog inputa. Vidi tekst za pojedinosti. Prilagođeno prema Ainley, V., Apps, M. A. J., Fotopoulou, A. i Tsakiris, M. (2016). 'Bodily precision': a predictive coding account of individual differences in interoceptive accuracy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 371, 20160003.

2.3. Prediktivno kodiranje interoceptije: implikacije za os mozak – crijeva

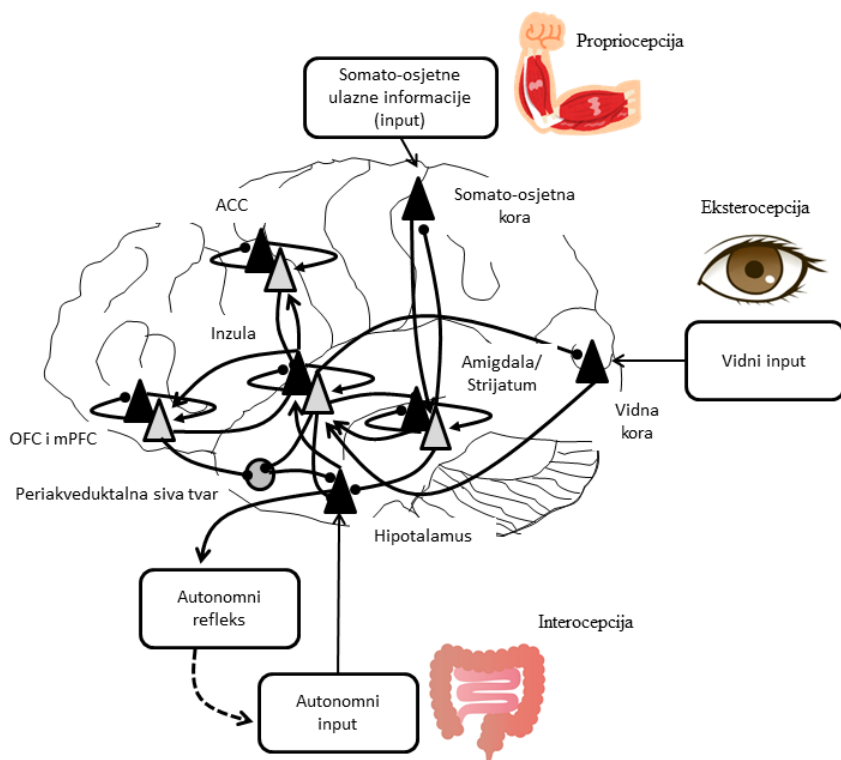
Feldman-Barrett i suradnici pretpostavili su da se, kao dodatak eksteroceptiji (npr. vid i sluh) i proprioceptiji (percepcija smještaja ili lokacije tijela i tjelesnih pokreta), interoceptija, koja se odnosi na percepciju unutarnjih tjelesnih stanja poput stanja unutarnjih organa i krvnih žila, uspostavlja pomoću principa prediktivnoga kodiranja (Ainley i sur., 2016; Barrett i sur., 2015; 2016; Seth i Friston, 2016). Organizmi moraju primjereno regulirati tjelesna stanja s ciljem održavanja ravnoteže ili homeostaze. Da bi se navedeno postiglo, mozak reprezentira trenutno stanje organizma i njegovo željeno stanje (cilj) i konstruira unutarnji model da bi zadovoljio postavljeni cilj. Model određuje poželjne raspone stanja, uključujući krvni tlak, razinu glukoze u krvi, koncentraciju hormona i koncentraciju citokina povezanih s imunofunkcijom, ovisno o specifičnim situacijama. Kad tijelo prima ulazne signale, oni se uspoređuju s predviđanjima unutarnjega modela te se razlike između njih smatraju predikcijskim pogreškama. Organizam ažurira unutarnje modele i mijenja tjelesna stanja da bi minimizirao pogreške predikcije.

Važno je istaknuti da se senzacije iz unutrašnjosti tijela koje subjektivno doživljavamo smatraju svjesnim računalnim procesiranjem naknadne probabilističke distribucije tjelesnih stanja proizašlima iz prethodne distribucije i senzornoga inputa iz tijela. Npr. peristaltika (pokreti crijeva) vrlo se rijetko svjesno osjeća. To je stoga što je predikcijska pogreška između predviđenih i stvarnih pokreta crijeva mala. Međutim, upala crijeva uzrokovana infekcijom povećat će pogrešku predikcije koja će se povratno percipirati kao neugoda i bol u crijevima. Nadalje, u takvoj situaciji preciznost senzornih signala iz crijeva povećat će se radi obraćanja pažnje na događaje u crijevima, a percepcija crijeva postat će osjetljivija (na signale). Kao rezultat svega navedenoga, osoba će postati svjesna čak i neznatnih crijevnih pokreta, koje će ponekad percipirati kao bol. U tome će slučaju osoba možda masirati i pritiskati trbuh da bi potvrdila osjećaj neugode i smanjila bol, a te se aktivnosti interpretiraju kao pokušaji aktivnoga minimiziranja predikcijskih pogrešaka.

Jedna je od ključnih struktura mozga uključena u prediktivno kodiranje interoceptije inzula. Inzula je područje kore mozga smješteno u temporalnome ili sljepoočnom režnju koje prima signale iz svih dijelova tijela. Inzula se uobičajeno dijeli na prednji ili anteriorni dio i stražnji ili posteriorni dio, koji prima interoceptivne signale iz tijela (tu završavaju putovi koji prenose informacije o boli, temperaturi, visceralnim i okusnim senzacijama). Potonji ima guste živčane projekcije iz medijalnoga dijela prefrontalne moždane kore (mPFC, prema engl. *medial Prefrontal Cortex*) i

orbitofrontalne kore (OFC, prema engl. *Orbital Frontal Cortex*). Takve anatomske karakteristike sugeriraju da anteriorna inzula, mPFC i OFC mogu konstruirati unutarnje modele tijela, dok se predikcijska pogreška izračunava u posteriornoj inzuli (Barrett, 2017; Barrett i sur., 2015; 2016). Nadalje, amigdala, strijatum i anteriorna cingularna kora (ACC, prema engl. *Anterior Cingular Cortex*) također imaju važne uloge u podešavanju računanja predikcija i pogrešaka predikcije, kao i u povezivanju tih parametara s ponašanjem. Zaključno, ta područja mozga mogu predstavljati čvorove u neuronskim mrežama za izračune prediktivnoga kodiranja s ciljem optimalne regulacije funkcija mozga i tijela u određenim situacijama (Slika 22.).

Slika 22. Neuralni mehanizmi prediktivnoga kodiranja



Opis *Slike 22.* Trokuti na slici predstavljaju grupe piramidnih neurona (jedna od najčešćih vrsta neurona koji sačinjavaju 80 % neurona kore mozga). Sivi su trokuti neuroni koji računaju predikciju, dok su crni trokuti neuroni koji računaju predikcijske pogreške. Inzula, orbitofrontalna kora (OFC) i medijalna prefrontalna kora (mPFC), anteriorni cingularni korteks (ACC) i amigdala/strijatum, područja mozga koja uključuju obje vrste neurona, glavni su čvorovi uključeni u prediktivno kodiranje. Osjetna ili senzorna područja, poput vidne i somato-osjetne kore, uključena su u primanje senzornih signala i računanje pogrešaka predikcije. Područje periakveduktalne sive tvari podešava preciznost interoceptivnih signala. Vidi tekst za pojedinosti. Prilagođeno prema Seth, A. i Friston, K. J. (2016). Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 371, 20160007.

VINJETA 5. Računalni model crijevne interocepcije – za one koji žele znati više

Predložen je jednostavan računalni model koji objašnjava dinamičke funkcije prediktivnoga kodiranja interocepcije (Ohira, 2020), inspiriran radom Stephana i suradnika (2016).

Na slici je prikazan interni model trenutnoga stanja crijeva (x_t). Debelo i tanko crijevo pokazuju stalne i složene peristaltičke pokrete i pokrete segmenata crijeva. Obrasci tih crijevnih pokreta ne bi trebali biti, iz trenutka u trenutak, pod kontrolom mozga, već unaprijed programirani i automatski regulirani. Pretpostavimo da su obrasci crijevnih pokreta predstavljeni unutarnjim modelom mozga. Radi jednostavnosti, specifična vrijednost unutarnjega modela predstavlja specifično stanje crijevnih pokreta: npr. ritam i intenzitet pokreta. Taj je interni model izražen kao probabilistička distribucija (normalna distribucija) sa srednjom vrijednošću μ_t i varijancom π_t^{-1} u vremenskoj točki t (π je preciznost, recipročna vrijednost varijance; vrijedi i drugdje u tekstu). Srednja je vrijednost μ_t predviđanje stanja crijeva u toj vremenskoj točki i može funkcionirati kao fiksna vrijednost (engl. *set point*) stanja crijeva. Stvarno stanje crijeva u toj vremenskoj točki izražava se kao x_t . Ta vrijednost predstavlja stanje koje je „preneseno” mozgu pomoću hiperboličke funkcije s normalno distribuiranom pogreškom e_1 (Normal $\sim (0, \pi_{tijelo}^{-1})$) pa se tako formira neuralna reprezentacija stanja crijeva u toj vremenskoj točki, y_t . Usporedbom predviđanja μ_t i neuralne reprezentacije stanja crijeva y_t računa se predikcijska pogreška $y_t - \mu_t$. Cilj je principa prediktivnoga kodiranja smanjivanje pogreške predikcije. U skladu s navedenim u sljedećoj se vremenskoj točki $t + 1$ srednja vrijednost (μ_{t+1}) i preciznost (π_{t+1}) ažuriraju korištenjem Bayesova teorema:

$$\text{Srednja vrijednost: } \mu_{t+1} = \mu_t + \frac{\pi_{tijelo}}{\pi_t + \pi_{tijelo}} * (y_t - \mu_t), \quad (1)$$

$$\text{Preciznost: } \pi_{t+1} = \frac{\pi_t + \pi_{tijelo}}{\pi_t * \pi_{tijelo}}, \quad (2).$$

Istovremeno, određena se aktivnost a pojavljuje u tijelu s ciljem smanjenja pogreške predikcije. Na primjer, aktivnost eferentnoga vagusnog živca (iz dorzalne vagusne motoričke jezgre) može promijeniti stanje u crijevima. Taj se učinak izražava pomoću sljedeće hiperboličke funkcije $f(a)$:

$$f(a) = \tanh\left(\frac{\pi_t}{\pi_t + \pi_{tijelo}} * -(y_t - \mu_t)\right), \quad (3).$$

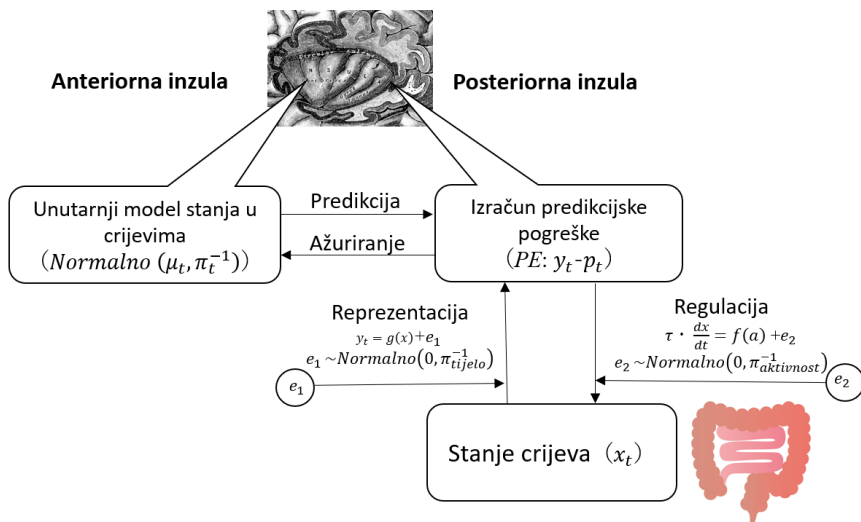
Pomoću toga učinka stanje se u crijevima stalno mijenja s određenim vremenskim zaostatom (kašnjenjem). Taj se proces izražava putem sljedeće diferencijalne jednadžbe: τ je vremenska konstanta koja kontrolira kašnjenje (ovdje $\tau = 5$), a e_2 je šum izražen normalnom distribucijom sa srednjom vrijednošću 0 i varijancom $\pi_{aktivnost}^{-1}$.

$$\frac{dx}{dt} = f(a) + e_2, \quad (4)$$

$$f(a) = (1 - e^{-a(t)/\tau}), \quad (5)$$

Pretpostavlja se da je u stvaranje takvih predikcija interocepcije uključena anteriorna inzula, dok izračun predikcijske pogreške provodi posteriorna inzula (Slika 23.).

Slika 23. Model prediktivnoga kodiranja interocepcije crijeva



Opis Slike 23. Anteriorna inzula uključena je u stvaranje predikcija interocepcije, a posteriorna inzula u izračun pogrešaka predikcije. *Normal* = normalna distribucija; PE = pogreška predikcije; *e* = šum. Vidi tekst za pojedinosti. Prilagođeno prema Barrett i Simmons (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(7), 419–429.

2.4. Simulacija zdravoga i patološkog odnosa između mozga i crijeva

Pomoću simulacije, korištenjem računalnoga modela opisanoga u Vinjeti 5., uspoređuju se karakteristike interocepcije i regulacije crijevne funkcije kod zdravih osoba i osoba sa SIC-om. U tome su modelu preciznost unutarnjega modela crijeva, signali iz crijeva i signali povezani s crijevnom aktivnošću ključni faktori povezani s crijevima. Ako je preciznost unutarnjega modela u regulaciji crijevne funkcije neprimjereno mala, utjecaji signala iz crijeva bit će preveliki i rezultirati generiranjem vrlo nestabilnih predviđanja o crijevnoj funkciji, kao i neprimjerenom regulacijom crijeva. S druge strane, ako je preciznost signala iz crijeva premala, dolazni će signali imati jak šum, što će rezultirati nestabilnom (i vjerojatno neugodnom) percepcijom crijevne funkcije.

Zamislite situaciju u kojoj zdrava osoba doručkuje u vremenu ① na Slici 24A. Da bi se predstavio taj događaj, vrijednost od + 0,4 ulazna je vrijednost stanja crijeva (x_t u modelu). Također je pretpostavljeno da je preciznost

unutarnjega modela viša od preciznosti tjelesnih signala da bi regulacija tjelesnih procesa bila moguća. Preciznost modela i tijela postavljena je na 100, odnosno na 25. Porast vrijednosti crijevne funkcije (srednji panel) pokazuje refleksno povećanje crijevnoga motiliteta. Takva promjena stanja u perifernim dijelovima tijela (crijeva) rezultira predikcijskom pogreškom (donji panel) te osoba percipira pogrešku predikcije kao promjenu u svojem abdomenu. Ta se predikcijska pogreška postupno smanjuje, bilo ažuriranjem unutarnjega modela u mozgu (gornji panel), bilo silaznom regulacijom crijevne funkcije. Kad se pogreška predikcije približi nuli (0), svjesna se percepcija stanja u abdomenu gubi (dolazi do navikavanja ili habituacije). Bitno je naglasiti da u isto vrijeme crijeva pokazuju pojačane peristaltičke pokrete povezane s probavom, iako mi gotovo uopće ne osjećamo pokretanje u crijevima.

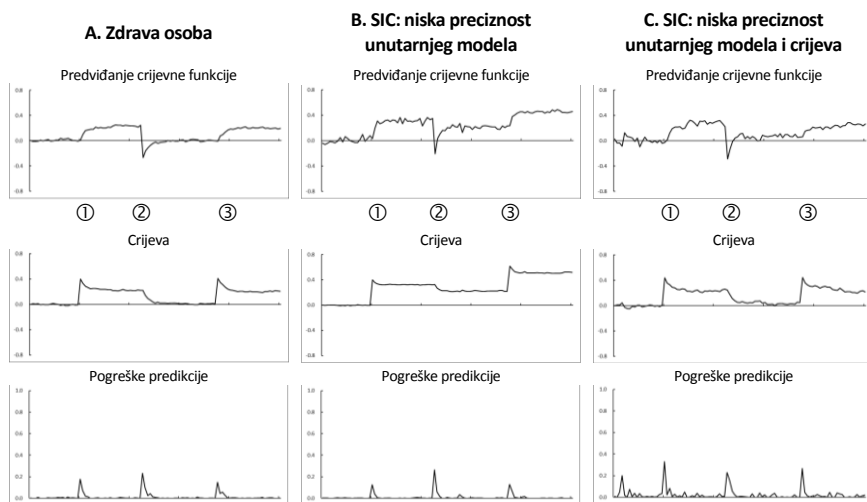
Zatim zamislite da osoba započinje sa svojim poslom u vremenu ② na *Slici 24A*. Vrijednost od $-0,5$ dodaje se vrijednosti unutarnjega modela (μ_t u modelu). Osoba se usmjerava na neki vanjski zadatak te dolazi do dominacije simpatikusa, a potiskivanja parasimpatikusa. U toj situaciji mozak premješta predviđanja crijevne funkcije na niže vrijednosti. Predikcijska pogreška raste, potiskuje se motilitet crijeva. Nakon toga osoba ruča u vremenu ③ na *Slici 24A* (ponovno je input $+0,4$ za x_t). Dolazi do ponovnog porasta pokreta crijeva povezanih s probavom hrane i takvo se stanje najvjerojatnije nastavlja tijekom odmora. To je primjer tipičnoga svakodnevnog odnosa između mozga i crijeva kod zdravih osoba. Stanje probavnoga sustava primjereno se regulira putem predviđanja koje stvara unutarnji model u mozgu.

Da bismo simulirali karakteristike odnosa između mozga i crijeva kod osobe sa SIC-om, najprije se preciznost unutarnjega modela smanji sa 100 na 30, dok se drugi parametri zadržavaju. Kao što je prikazano na *Slici 24B*, predviđanja crijevne funkcije postaju nestabilna jer su utjecaji šuma u tjelesnim signalima relativno visoki zbog niske preciznosti unutarnjega modela. Neki teoretičari smatraju da takve nestabilne predikcije mogu voditi do anksioznosti, posebno visceralne anksioznosti (Paulus i sur., 2019). To je mogući razlog pritužaba na anksiozna stanja kod oboljelih od SIC-a. Dodatno, mozak sve slabije regulira crijeva. Kao što je prikazano na *Slici 24B* (srednji panel), crijevna funkcija pokazuje manju reaktivnost kad se osoba usmjerava na vanjski zadatak (započinje s poslom). Navedeno može upućivati na oštećenu alostatsku regulaciju tjelesnih stanja. Alostaza se odnosi na sposobnost preoblikovanja predviđenih tjelesnih stanja koje je stvorio unutarnji model pomoću visoke razine kognitivne aktivnosti, uključujući evaluaciju trenutnoga stanja u okolini i u organizmu. U ovome se slučaju to odnosi na kognitivnu procjenu da je organizmu potrebna biološka energija da bi obavljao/izvršavao trenutne zadatke te se energija namijenjena

probavnim funkcijama smanjuje. Rezultat simulacije pokazuje tromost tih regulacijskih funkcija, što moguće rezultira tjelesnim smetnjama (npr. previše crijevnih pokreta u neprimjerenim situacijama).

Zatim se, da bismo predstavili teže slučajeve SIC-a, preciznost crijevnih signala smanjuje s 25 na 10 (*Slika 24C*). U tome slučaju predviđanja koja stvaraju unutarnji model (gornji panel) i crijevni pokreti (srednji panel) postaju nestabilna. Navedeno je rezultat manje učinkovite dvosmjerne komunikacije između mozga i crijeva. Za taj je primjer važno da se pogreške predikcije (donji panel) kronično pojavljuju čak i kad nema specifičnih podražaja. Pretpostavka je da tjelesni signali prepuni šuma koji pristižu u mozak i nestabilne fluktuacije u interoceptiji mogu dovesti do subjektivnoga osjećaja anksioznosti (Farb i sur., 2015; Stewart i sur., 2001). Po svoj prilici, u slučaju SIC-a takve neriješene predikcijske pogreške mogu uzrokovati neugodne osjećaje u trbuhu i pojačanu percepciju boli i stanja anksioznosti.

Slika 24. Simulacija stanja crijeva



Opis *Slike 24*. A. Primjer zdrave osobe: konzumacija hrane (①) podiže razinu crijevnoga motiliteta zbog probave. Ti su crijevni odgovori regulirani unutarnjim modelom i predikcijama koje model stvara i ažuriraju se u opisanoj situaciji. Započinjanjem s radom (②) snižava se razina crijevne pokretljivosti da bi se energija preusmjerila na izvršavanje vanjskoga zadatka. Ponovno, konzumacija hrane (③) povećava crijevu pokretljivost. B. Primjer osobe sa SIC-om koja ima nižu preciznost unutarnjega modela: pojavljuju se nestabilne predikcije. C. Primjer osobe sa SIC-om koja ima nižu preciznost crijevnih signala i unutarnjega modela: dolazi do stvaranja stalnih predikcijskih pogrešaka. Vidi tekst za pojedinosti.

2.5. Mehanizmi u podlozi psiholoških tretmana SIC-a

Posljednjih se godina teorijski okvir prediktivnoga kodiranja sve više koristi za opis i razumijevanje psihijatrijskih i psihosomatskih poremećaja (Owens i sur., 2018; Paulus i sur., 2019). Taj okvir otvara prostor novim načinima razumijevanja zašto su psihoterapijski pristupi učinkoviti u smanjenju simptoma psihijatrijskih i psihosomatskih poremećaja, uključujući i SIC (Smith i sur., 2021a; Smith i sur., 2021b). Budući da su modeli unutar prediktivnoga kodiranja predstavljeni u jasnim i logičkim matematičkim terminima, moguće je proizvesti konkretne i eksperimentalno provjerljive hipoteze o učincima psihoterapija za SIC.

Manjaly i Iglesias (2020) raspravili su o mehanizmima učinaka terapije temeljene na meditaciji usredotočene svjesnosti (MUS), koja se pokazuje učinkovitom za SIC (Hetterich i Stengel, 2020). Jedna od terapijskih strategija MUS-a naziva se „ovdje i sada“, a karakterizira je sposobnost da se dopusti bilo kojoj senzaciji da se pojavi, bez potrebe za njezinim prosuđivanjem ili promjenom (Segal, 2013). Iz perspektive prediktivnoga kodiranja taj se stav može razumjeti kao promjena u relativnome odnosu preciznosti predikcija i senzacija. Specifično, ta strategija „ovdje i sada“ odgovarat će situaciji kad su prethodna vjerovanja smanjena (proces odozgo prema dolje), a percepcijom dominiraju utjecaji čistih senzacija (proces odozdo prema gore), uključujući senzacije iz unutrašnjosti tijela (interocepcija). U teoriji prediktivnoga kodiranja navedeno se smatra efektom pažnje: preciznost se osjetnih kanala na koje se obraća pažnja povećava, dok se preciznost kanala na koje se ne obraća pažnja smanjuje (Feldman i sur., 2010).

Strategija „ovdje i sada“ učinkovita je za SIC jer ona može podesiti preciznost signala iz crijeva na višu razinu, a pretpostavka je da je preciznost tih signala kod osoba sa SIC-om jako smanjena (*Slika 24C*). Kao rezultat toga, mozak može nadgledati stvarna trenutna stanja probavnoga sustava bez mnogo predikcijskih pogrešaka te dolazi do smanjenja neugodnih osjećaja. Vjerojatno i druge psihoterapije koje su potencijalno učinkovite za SIC, poput relaksacije i hipnoterapije (Hetterich i Stengel, 2020), dijele slične mehanizme. Međutim, treba naglasiti da previše precizni tjelesni signali unutarnjih modela vode do snažnijih tjelesnih senzacija, tako da interocepcija može postati preosjetljiva i moguće rezultirati pojačanom percepcijom bolnih signala. Zato se smatra da psihoterapije mogu biti učinkovite za SIC kad modificiraju preciznost signala iz crijeva unutar primjerenoga raspona. Druga je terapijska strategija MUS-a „decentriranje“, sposobnost doživljaja misli i percepcija jednostavno kao događaja u umu koji dolaze i prolaze. Manjaly i Iglesias (2020) smatraju da se to može prikazati kao smanjena preciznost viših razina unutarnjega modela koje se odnose na vjerovanja o

vlastitim sposobnostima i kapacitetima kontrole. Izgleda da i druge psihoterapijske strategije poput kognitivnoga restrukturiranja iz KBT pristupa dijele zajedničke mehanizme.

Iz perspektive modela predloženoga u ovome poglavlju čini se da postoji prikladan raspon preciznosti unutarnjega modela za regulaciju tijela, uključujući i crijeva. Kao što je prikazano u simulaciji (*Slika 24B i 24C*), preniska preciznost unutarnjega modela može voditi nestabilnim predviđanjima o stanju u probavnome sustavu, rezultirajući manjkavom regulacijom crijevnih funkcija. S druge strane, ako je preciznost unutarnjega modela previsoka i ako su fiksne razine (srednja vrijednost predikcije) neprimjereno pristrane, bilo koji signal iz crijeva može se percipirati na pristran način, rezultirajući neugodnim osjećajima. Dodatno, smanjenjem predikcijskih pogrešaka, crijevna se funkcija može podesiti na pristran način, rezultirajući abnormalnom crijevnom pokretljivošću koja može stvoriti već spomenuti začarani krug između mozga i crijeva. Zato tretmani koji koriste kognitivno restrukturiranje mogu biti učinkoviti ako oblikuju preciznost unutarnjega modela unutar idealnoga raspona.

Treba se osvrnuti i na ograničenja perspektive prediktivnoga kodiranja za psihoterapijske pristupe SIC-u. Prvo, zasad je teško evaluirati idealni raspon preciznosti unutarnjega modela crijeva i signala iz crijeva. Zato, iako je teorijska perspektiva opisana u ovome poglavlju korisna za objašnjenje patogeneze SIC-a i učinaka psihoterapija za SIC, ona ne može predložiti konkretne tehnike za tretman SIC-a. Drugo, računalni model predložen u ovome poglavlju jednostavan je i apstraktan, bez detaljne reprezentacije fizioloških procesa u mozgu i crijevima. Zato ne može predvidjeti konkretne aktivnosti specifičnih područja mozga i obrasce crijevnih pokreta kod zdravih osoba i osoba sa SIC-om. Međutim, autori smatraju da uvođenje računalne perspektive u istraživanja i kliničku praksu za SIC može dati novi pogled na taj složeni poremećaj te potaknuti buduće pokušaje razumijevanja poremećaja i razvoja novih psiholoških pristupa liječenju.

Zaključno, u ovome smo poglavlju opisali glavne pojmove teorijskoga okvira prediktivnoga kodiranja, predložili računalni model s ciljem objašnjenja procesa patogeneze i razvoja simptoma SIC-a te raspravili o mehanizmima putem kojih psihoterapije, uključujući KBT i terapiju temeljenu na meditaciji usredotočene svjesnosti, djeluju na oboljele osobe. U okviru perspektive interoceptivnoga prediktivnoga kodiranja mogući su uzroci SIC-a odstupanja u procesima putem kojih mozak stvara predviđanja unutarnjih tjelesnih stanja, posebno crijeva, te aktivno kreira subjektivna iskustva tjelesnih stanja kroz minimizaciju predikcijskih pogrešaka. Predloženo je da su odstupanja u preciznosti unutarnjega modela crijeva i signala iz crijeva moguće kritični faktori patogeneze SIC-a. Premala preciznost unutarnjega

modela crijeva može voditi preosjetljivosti na crijevne signale i oštetiti regulaciju crijevne funkcije. Premala preciznost crijevnih signala znači previše šuma u crijevnim signalima, što može izazvati kronične i stalne predikcijske pogreške o stanju u crijevima, rezultirajući neugodnim osjećajima i anksioznošću. Ako su takva razmišljanja razložna, psihoterapije za SIC mogu biti učinkovite jer poboljšavaju predikcije unutarnjega modela i crijevnih signala. Specifično, npr. pažnja usmjerena na trenutno stanje u crijevima kroz kognitivne terapije i meditaciju usredotočene svjesnosti može modificirati i povećati preciznost procjene stanja u crijevima. Također, predloženi je model hipotetski i jednostavan te ne pruža objašnjenja i predviđanja za konkretna psihološka i fiziološka stanja crijeva. Usto, predloženi je model jedan od mogućih kandidata koji objašnjavaju patogenezu psihijatrijskih i psihosomatskih bolesti, uključujući SIC. Nedavno su predloženi i drugi modeli s ciljem opisa bolesti i učinaka psihoterapija. Npr. Nakamura i suradnici (2021) predložili su analitički mrežni model s ciljem objašnjenja mehanizama regulacije emocija putem terapije temeljene na meditaciji usredotočene svjesnosti. Smith i suradnici (2021) uveli su Bayesov inferencijski model da bi opisali učinke KBT za fobiju od paukova. Ti modeli imaju različite karakteristike i vrijednosti, tako da trebamo ispitati koji je tip modela najprimjereniji za objašnjenje i opise psihijatrijskih i psihosomatskih bolesti, kao i načine njihova liječenja.

Bez obzira na to, perspektiva prediktivnoga kodiranja u kombinaciji s računalnim modelom mogla bi biti korisna u pružanju integriranoga opisa funkcija mozga i tijela u odnosu na SIC te u integriranju i objašnjenju prikupljenih empirijskih nalaza o SIC-u. Posebno je računalni model koristan za ilustriranje kako abnormalnosti u mozgu i tijelu stvaraju simptome, na koji način psihoterapije mogu smanjiti simptome te kako kreirati i razviti nove potencijalno učinkovite psihoterapije.

Zaključak drugoga dijela

SIC je kronični funkcijski poremećaj probavnoga sustava sa širokim rasponom prethodno opisanih simptoma. Jedan je od problema u istraživanjima i kliničkoj praksi za SIC nedostatak teorijskih pogleda koji mogu objasniti mehanizme kojima biološki i psihološki čimbenici stvaraju simptome SIC-a. U ovome smo poglavlju predložili novu perspektivu s ciljem objašnjenja funkcionalnih interakcija između mozga i crijeva temeljenu na prediktivnome kodiranju interoceptije, dominantnome teorijskom okviru u suvremenoj kognitivnoj neuroznanosti. Nadalje, predložili smo računalni model s ciljem opisa dinamičkih interakcija između mozga i crijeva te proveli simulacije koje predstavljaju zdrave osobe i osobe oboljele od SIC-a. Rezultati sugeriraju da preciznost (točnost) unutarnjega modela koji regulira crijeva i preciznost signala iz crijeva imaju ključnu ulogu u patogenezi SIC-a. Dodatno, sugerirali smo da psihoterapije poput kognitivno-bihevioralnih terapija i terapije temeljene na meditaciji usredotočene svjesnosti mogu djelovati s ciljem smanjenja težine simptoma SIC-a kroz poboljšanje preciznosti unutarnjega modela i signala iz crijeva.

III. DIO

PRIMJENA SPOZNAJA: INTEGRACIJA TEORIJE, EMPIRIJE I PRAKSE U LIJEČENJU I UPRAVLJANJU SINDROMOM IRITABILNOGA CRIJEVA

*Beskraj je u nama
Štoviše mi smo mu izvor*

Abdellatif Laâbi

U posljednjemu dijelu ove monografije slijede poglavlja u kojima ćemo govoriti o praktičnim temama koje su od velike važnosti za sindrom iritabilnoga crijeva (SIC). Započet ćemo temom o odnosu između liječnika i bolesnika, gdje ćemo pojasniti važnost partnerskoga odnosa i načine kako liječnici mogu potaknuti njegovo ostvarivanje. Praktičnim smjernicama ilustrirat ćemo vještine i strategije koje liječnici trebaju koristiti u komunikaciji s pacijentima da bi ostvarili kvalitetan i dobar odnos koji će pomoći u postizanju pozitivnih ishoda.

Potom ćemo se usmjeriti na psihološke intervencije i psihoterapijske pristupe, u poglavlju u kojemu se donosi pregled najčešćih nefarmakoloških intervencija koje se koriste u tretmanu SIC-a. Poglavlje nudi odgovore na nekoliko važnih pitanja, poput onoga komu je psihoterapija namijenjena, koliko je učinkovita i što od nje očekivati. Osim opisa korištenih tehnika i pretpostavljenih mehanizama djelovanja, za svaku je intervenciju naveden kratak prikaz njezine primjene, kao ilustracija za sve one koji razmišljaju o uključivanju u psihoterapiju.

Posljednje poglavlje obrađuje teme povezane sa samokontrolom, samonadgledanjem i samopomoći, kroz opis fenomena grupa za podršku. Specifičnost je toga poglavlja što sadrži materijale za samonadgledanje, odnosno različite dnevnike i sheme za strukturirane bilješke o vlastitim simptomima, osjećajima, mislima i ponašanjima. Upravo pomoću samonadgledanja pacijenti mogu zaista upoznati svoj organizam i specifičnosti „svojega” SIC-a, a to je prvi korak na putu k preuzimanju kontrole nad vlastitim simptomima. U zaključnome se poglavlju objedinjuju sve spoznaje iznesene u ovoj monografiji, prenosi ih se u kliničku, odnosno praktičnu primjenu i daje prijedlog smjernica za dijagnostiku i liječenje SIC-a.

3.1. Odnos između liječnika i bolesnika: važnost dobre komunikacije

Goran Hauser

*Jedini i najveći problem u komunikaciji
jest iluzija da se ona doista dogodila.*

George Bernard Shaw

Poglavlje ćemo započeti „crticom” iz liječničke ordinacije.

Na specijalistički gastroenterološki pregled zbog probavnih smetnji dolazi moja bivša profesorica iz srednje škole: žali se na bolove u trbuhu, uz vrlo česte, mekane do vodenaste stolice. Nakon stolice osjeti olakšanje koje traje samo nekoliko sati do ponovnoga naleta grčeva i bolova, koji su praćeni osjećajem neodgodive potrebe za pražnjenjem crijeva. S obzirom na prirodu njezina posla, navedene joj tegobe stvaraju velike probleme jer joj se vrlo često događa da mora prekinuti školski sat zbog iznenadne (urgentne) potrebe odlaska na toalet.

Očekivano, rezultati su svih provedenih pretraga kojima je bila podvrgnuta uredni. Međutim, ona vrlo često izostaje s posla radi odlazaka liječniku, a kad je okolina pita o čemu je riječ, kaže da još ne zna jer su svi nalazi zasad uredni. To izaziva sumnjičavost kod članova obitelji i kolega na poslu koji je indirektno optužuju za zapostavljanje obiteljskih i profesionalnih obveza bez pravoga razloga.

Navedeno joj uzrokuje dodatni stres i osjećaj da je nitko ne razumije. Obratila se meni, kao trećemu gastroenterologu u nizu, jer je smatrala da znam da je „normalna osoba” i da ću razumjeti njezin problem bez da je osuđujem. Dobar smo dio njezina problema riješili dugotrajnim razgovorom, bez potrebe za dodatnim pregledima i lijekovima.

Odnos između liječnika i bolesnika presudan je za dijagnostiku i liječenje svih bolesti, a posebno funkcijskih bolesti i poremećaja. Liječnici koji su u stanju primijetiti patnju oboljele osobe, koji su empatični i usmjereni na osjećaje bolesnika ostvaruju bolje terapijske rezultate. Čak i u slučaju neuspjeha liječenja, nastanka komplikacija ili liječničkih pogrešaka, bolesnici će nastojati razumjeti i prihvatiti navedeno ako im je liječnik unaprijed sve detaljno objasnio i ako su i sami bili aktivno uključeni u postupak odlučivanja o liječenju. O tome liječnici moraju voditi računa jer ako ne uspiju steći povjerenje bolesnika, vrlo je teško očekivati dobru suradnju, a time i uspjeh u liječenju.

Živimo u vrijeme visokotehnologijske ili tzv. *hi-tech* medicine, u vremenu kad složeni medicinski uređaji i algoritmi rješavaju naše dijagnostičke i terapijske nedoumice, što nam se čini vrlo prihvatljivo i učinkovito. Na to nas

djelomično prisiljavaju sve veći zahtjevi koje pred liječnike postavljaju zdravstvene vlasti (primjerice, od liječnika se zahtijeva da pregledaju više bolesnika u manje vremena), ali i nama samima ponekad je lakše osloniti se na uređaj, napisati svežanj uputnica, nego samostalno promišljati i „uživjeti” se u ono što nam osoba koja je pred nama govori. Naravno, to uzrokuje nezadovoljstvo bolesnika, poskupljuje zdravstvenu zaštitu i dovodi do prekomjernoga i nepotrebnog korištenja zdravstvenih resursa.

Komunikacija u medicini

Komunikaciju možemo definirati kao proces odašiljanja, prenošenja i primanja poruka, signala ili informacija između dviju ili više osoba. Dijeljenje životnoga prostora s drugima, a samim time dijeljenje i razmjena informacija, jedno je od bitnih svojstava ljudskih bića (Skelac, 2015). Stoga je komunikacija društveni fenomen bez kojega čovječanstvo ne bi postojalo ni napredovalo. Temeljni je oblik društvene komunikacije govor ili verbalna komunikacija. Međutim, postoje i različiti načini neverbalnoga komuniciranja kao nadopuna verbalnoj (npr. izražavanje emocija, izražavanje odnosa prema drugoj osobi u komunikaciji, davanje uzvratnih reakcija i sl.).

Komunikacija je u medicini izuzetno važna. Prije svega zato što kvalitetna komunikacija između liječnika i bolesnika pridonosi boljoj skrbi o bolesniku te povećava zadovoljstvo, suradnju i kvalitetu života (Đorđević i Braš, 2011). Učinkovita komunikacija između bolesnika i liječnika podrazumijeva obostrano poštivanje. Liječnik koristi svoje znanje i vještine s ciljem razumijevanja i učinkovitoga odgovaranja na potrebe bolesnika i preferencije za liječenje (Drossman i Rudy, 2021).

U odnosu liječnika i bolesnika bolesnici su usmjereni ne samo na ono što im govorimo, nego i na to kako im govorimo, na koji ih način gledamo, kako gestikuliramo. Znati primjereno komunicirati jedna je od najvažnijih osobina liječnika. Pretpostavlja se da liječnik tijekom karijere „odradi” oko 200 000 razgovora s bolesnicima i njihovim obiteljima (Lipkin, 1995).

U medicinskoj komunikaciji obično preuzimamo ulogu onoga tko pomaže bolesniku, dok je bolesnik onaj tko traži pomoć. Posljedica je toga da zdravstveno osoblje smatra da je u superiornome položaju u odnosu na bolesnika: bolje su informirani, bolje educirani te bolesnik na određeni način ovisi o njima. Zbog takva neravnopravnog položaja liječnik će možda doći u iskušenje zauzeti dominantan stav koji utječe na razgovor. Takvi se stavovi izražavaju kao, primjerice, arogantni: *Znam, pacijent ne sluša preporuke, bolje da radi ono što kažem*; ili pokroviteljski: *Ja to mogu, vi (bolesnik) ne; ja ću se za Vas pobrinuti ako me budete poslušali* i sl.

Globalno, bolesnici su vrlo nezadovoljni odnosom s liječnikom. U jednome ispitivanju koje je bilježilo komentare bolesnika navodi se da je 54 % ispitanika svoj odnos s liječnikom prikazalo kao *negativan*, 11 % kao *pozitivan*, a 35 % kao *neutralan*. Najčešće su spominjane opaske poput *Trebam više empatije i slušanja, SIC narušava moj život* ili *Moj mi liječnik ne može pomoći*. Interesantno je navesti da je 53 % pacijenata izjavilo da su slušanje, empatija i pojašnjavanje njihova stanja najviše pridonijeli njihovu povjerenju u liječnika (Halpert i Godena, 2011).

Partnerski odnos između liječnika i bolesnika

Na temelju se prikazanih rezultata liječnicima preporuča uspostava partnerstva utemeljenoga na uzajamnome poštovanju. Bolesnici su svjesni onoga što mi znamo i ne treba ih omalovažavati niti dovoditi u podređeni položaj. Još su neke uloge koje liječnici povremeno prihvate sporne i mogu naštetiti dobromu odnosu. To je uloga „znanstvenika” gdje u kratkome vremenu iznesemo veliku količinu bolesniku nerazumljivih informacija, zatim uloga učitelja koji „poučava”, a zapravo patronizira pacijenta. Također nije dobra ni uloga „prijatelja”, čak ni u situaciji kad nam je oboljela osoba doista prijatelj u privatnome životu. Kad je riječ o profesionalnome odnosu, potrebno je i s prijateljima zadržati distancu.

Presudnu ulogu u komunikaciji ima odabir rječnika. Liječnik mora biti svjestan koju količinu informacija pacijent može razumjeti i tomu treba prilagoditi način izražavanja. Pristalica sam što jednostavnijega načina izražavanja, čak i kad su mi pacijenti kolege. Iz iskustva znam da je za liječnike osobito stresno kad se nađu u ulozi pacijenta, možda čak i više nego za ostale, stoga je zlatno pravilo: jednostavnije je preciznije, manje je više.

Ako tijekom razgovora s bolesnicima liječnik pokaže empatiju, to kod bolesnika može ublažiti tjeskobu i zabrinutost (Bertram i sur., 2001). Empatija je uživljavanje u emocionalna stanja druge osobe i razumijevanje njezina položaja (npr. patnje) na osnovi percipirane ili zamišljene situacije u kojoj se osoba nalazi (Petz, 1992). Na koji način djeluje u odnosu između liječnika i bolesnika?

Empatija ima četverostruki učinak: 1. zauzimanje perspektive ili razumijevanje bolesnikova svijeta; 2. izbjegavanje osuđivanja bolesnika; 3. razumijevanje bolesnikovih emocija; i 4. mogućnost dijeljenja patnje s bolesnikom (Jeffrey i Downie, 2016; Wiseman, 1996).

Treba voditi računa o tome da su bolesnicima bitniji provokativni čimbenici (čimbenici koji dovode do pogoršanja bolesti) nego etiologija bolesti, stoga je učinkovitije vrijeme predviđeno za pregled iskoristiti za

razgovor o „okidačima” tegoba nego pokušavati objasniti složenu patofiziologiju bolesti (Casiday i sur., 2009).

Jedan je od vrlo dobrih načina za započinjanje razgovora postavljanje „otvorenih” pitanja. Otvorena pitanja generiraju odgovore koji nam kasnije omogućavaju formiranje hipoteze i konačno postavljanje „zatvorenih” pitanja kojima potvrđujemo svoje sumnje. Ponekad se liječnici ustručavaju postaviti otvoreno pitanje jer se boje preopširnih odgovora, a ako ih postave prerano (nakon 18 do 23 sekunde razgovora), prekidaju pacijente. Međutim, pokazalo se da ako damo bolesnicima minutu-dvije za odgovor, dobit ćemo gotovo 80 % informacija koje su nam potrebne (Beckman i Frankel, 1984).

Neka su od otvorenih pitanja sljedeća:

- Kakvi su bili vaši početni simptomi?
- Što vas zabrinjava povezano s vašim tegobama?
- Što očekujete od dolazaka liječniku, u kojemu dijelu očekujete pomoć?

Također je važno kako slušamo pacijente, drugim riječima, bitna je i naša neverbalna komunikacija i aktivno slušanje. To se odnosi na postavljanje potpitanja, ponavljanje bolesnikovih odgovora vlastitim riječima, čime potvrđujemo svoju uključenost i razumijevanje problema.

Kao uobičajene razloge nezadovoljstva liječnicima bolesnici navode sljedeće (Brandt, 1993):

- nedovoljno vremena provedenoga s bolesnikom,
- izostanak poštovanja prema bolesniku,
- neiskreni odgovori,
- potpuno nerazumljivo postavljanje pitanja i nerazumljivo objašnjavanje,
- neprijateljski stav.

Te zabrinutosti mogu biti osobito relevantne za bolesnike s kroničnim gastrointestinalnim poremećajima kao što su funkcijski crijevni poremećaji jer se stav i mišljenje liječnika i percepcija bolesnika o funkcijskim bolestima mogu razlikovati, dijelom i zato što je bolesnik možda već doživio frustraciju zbog svojega prethodnoga negativnoga zdravstvenog iskustva. Bitni primjeri neverbalne komunikacije uključuju rukovanje s bolesnikom, sjedenje dok bolesnik govori, zadržavanje kontakta očima, nezauzimanje „obrambenoga” stava (prekrižene noge i/ili ruke).

Drossman i Rudy (2021) predlažu, rukovodeći se principima biopsihosocijalnoga (BPS) pristupa funkcijskim gastrointestinalnim poremećajima (FGIP), da se umjesto tradicionalnoga modela zdravstvene skrbi usmjerenoga na liječnika prihvati model usmjeren na partnerski odnos

liječnika i pacijenta. Usporedba ključnih značajki tih dvaju modela prikazana je u *Tablici 15*.

Tablica 15. Usporedba modela zdravstvene skrbi usmjerenoga na liječnika i na bolesnika

Pristup usmjeren na liječnika	Pristup usmjeren na bolesnika
Liječnik dominira i kontrolira razgovor.	Bolesnik se smatra izvorom informacija.
Sudjelovanje bolesnika ograničeno je ili se ne očekuje.	Sudjelovanje se bolesnika očekuje i liječnik odgovara na ono što bolesnik govori.
Utjecaj bolesti na život bolesnika ne uzima se u obzir.	Evaluacija uzima u obzir BPS model i uključuje psihosocijalne faktore.
Liječnici su u potpunosti odgovorni za medicinske odluke.	Liječnici koriste komunikacijske vještine i pokazuju empatiju.
	Liječnici pružaju opcije liječenja.
	Konačna odluka ovisi o bolesniku.

Pristup usmjeren na liječnika nešto je što bi svakako trebalo izbjegavati te pokušati pacijenta uključiti u postupak odlučivanja i liječenja, pri čemu je liječnik „moderator” i pružatelj adekvatnih informacija na temelju kojih pacijent sudjeluje u donošenju odluka.

Pokazivanje empatije

Prethodno smo već kratko opisali važnost pokazivanja empatije. Liječnik treba pokazati empatiju i provjeriti valjanost poruka upućenih bolesniku. Odnos suradnje liječnika i bolesnika može se uspostaviti upravo empatičnim pristupom u kojemu jasno dajemo do znanja da smo svjesni tegoba koje pacijent ima. Otvaranje razgovora izjavom poput *Pregledao sam vašu dokumentaciju i vidim da imate smetnje već neko vrijeme* pokazuje empatiju i uvjerava pacijente da liječnik ozbiljno shvaća njihovu zabrinutost za vlastito zdravlje.

Potvrda našega stava može se izraziti pokazivanjem razumijevanja utjecaja koji bolest, npr. SIC, ima na živote pacijenata. To se može postići postavljanjem pitanja o obiteljskim odnosima bolesnika, poput *Kako to utječe na vaš obiteljski život?* ili *Razumije li vaš partner vaše stanje?* Takvo pokazivanje empatije i povjerenja može poslužiti ublažavanju neugodnosti u kojoj bi se bolesnici mogli naći raspravljajući o svojim crijevnim tegobama i navikama, a mogu otkriti izuzetno korisne informacije za dijagnostiku i liječenje.

U *Tablici 16*. prikazani su i objašnjeni osnovni pojmovi koji se odnose na značajke komunikacije između liječnika i bolesnika. Prikazano je više elemenata o kojima liječnik treba voditi računa prilikom razgovora s pacijentom. Jedan su od vrlo čestih problema stereotipi koji su velika prepreka stvaranju povjerenja u liječnika. Medicinsko je osoblje ponekad sklono smještati pacijente u određene „pretince”, kao npr. *Svi su pacijenti s*

cirozom jetre alkoholičari ili Svi su pacijenti s funkcijskim probavnim smetnjama simulanti jer su im nalazi uredni. Zato bi vlastite stereotipe trebalo osvijestiti i izbjegavati te svakomu pacijentu pristupiti individualno.

Tablica 16. Osnovni pojmovi povezani s komunikacijom između liječnika i bolesnika

Osnovni koncepti	Objašnjenje
1. Aktivno slušati	Klinička se pitanja postavljaju na temelju bolesnikovih navoda o bolesti.
2. Prihvatiti stvarnost bolesti	Priznati i prihvatiti simptome koje bolesnik navodi kao stvarne i usredotočiti se na upravljanje njima kroz nuđenje podrške i nade.
3. Prilagoditi stil ispitivanja i neverbalne poruke	Nije presudno što vi govorite, nego način na koji govorite.
4. Razumjeti bolesnikov kut gledanja	Shvatiti bolest iz bolesnikove osobne i sociokulturne perspektive. Neka tipična pitanja uključuju <i>Što mislite, od čega bolujete?</i> i <i>Koje brige imate?</i>
5. Raditi na zadovoljstvu bolesnika	Usredotočite se na humani pristup uz dobro i suvereno vladanje temom, ali bez pretjerane biomedicinske usredotočenosti.
6. Izraziti empatiju	Razumjeti bolesnikovu bol i nevolju uz zadržavanje objektivnoga stava.
7. Potvrditi razumijevanje za osjećaje bolesnika	Budite otvoreni i pazite na moguću neugodnost tijekom otkrivanja osobnih podataka.
8. Biti svjestan osobnih misli/osjećaja ili stereotipa koji mogu dovesti do nejednakoga uspjeha liječenja	Prethodna životna iskustva tijekom ranoga života i zdravstvene zaštite mogu uzrokovati da bolesnik bude pretjerano oprezan ili „otporan” na savjete. Također, pripazite na vlastitu pristranost i stereotipe koji često nesvjesno mogu utjecati na interakciju s bolesnikom.
9. Postaviti realne ciljeve liječenja	Pojasniti, pomiriti i postići konsenzus o ciljevima liječenja.
10. Educirati	Uključuje: 1. potvrđivanje razumijevanja; 2. rješavanje nesporazuma; 3. pružanje točnih informacija; i 4. provjeru razumijevanja onoga o čemu se razgovaralo.
11. Potvrditi	Uključuje: 1. utvrđivanje bolesnikovih briga ili nedoumica; 2. njihovo priznavanje; i 3. odgovaranje na specifične probleme.
12. Pregovarati	Treba osigurati mogućnost izbora liječenja, ali konačna je odluka u rukama bolesnika.
13. Pomoći bolesniku u preuzimanju odgovornosti	Poticati bolesnike (a ne liječnike) na preuzimanje odgovornosti za svoju bolest raspravom o mogućim načinima liječenja.
14. Uspostaviti granice	Uravnotežiti (pre)česte zahtjeve bolesnika i osobne ili obiteljske potrebe liječnika.
15. Biti svjestan vremenskih ograničenja	Zakazujte kratke, ali redovite sastanke unaprijed određenoga trajanja.

Prilagođeno uz dopuštenje prema Jayaraman, T., Wong, R. K., Drossman, D. A. i Lee, Y. Y. (2017). Communication breakdown between physicians and IBS sufferers: what is the conundrum and how to overcome it? *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 47(2), 138–141.

Posebnosti komunikacije između liječnika i bolesnika s funkcijskim gastrointestinalnim poremećajima (FGIP)

Funkcijski gastrointestinalni poremećaji, posebno sindrom iritabilnoga crijeva (SIC), često su izvor frustracije za liječnike i bolesnika zbog nedostatka organskoga uzroka koji se može identificirati i zato je u ovome slučaju važnost komunikacije između liječnika i bolesnika posebno izražena. SIC je kronično stanje i bolesnicima je važno da liječnik razumije njihovu svakodnevicu koja se sastoji od čestih bolova, poremećaja ritma stolice i narušene kvalitete života.

Kronični gastrointestinalni poremećaji kao što je SIC simptomima su definirane bolesti koje su poddijagnosticirane s obzirom na učestalost u općoj populaciji, a čak i kad se dijagnoza postavi, liječenje je vrlo neizvjesno i često frustrirajuće. SIC se mora dugoročno, najčešće doživotno liječiti, česti su neuspjesi i vraćanje tegoba. Zato je takva situacija frustrirajuća i za bolesnika i za liječnika. Međutim, ako među njima postoji dobra komunikacija, jasno iznošenje mogućih dobrobiti liječenja i mogućih neuspjeha, postavljanje otvorenih pitanja, aktivno slušanje bolesnika i pokazivanje empatije, dolazi do jačanja uloge kliničara. Te vještine imaju široku primjenu u kliničkoj medicini i može ih se koristiti u poboljšanju komunikacije kliničara i bolesnika koji boluju od drugih kroničnih bolesti te utjecati na učinkovitije liječenje.

Bolesnici se obraćaju liječnicima radi postavljanja ili potvrde dijagnoze, radi liječenja ili ublažavanja simptoma i tegoba. Često bolesnici smatraju dijagnostički postupak zbunjujućim jer liječnici tijekom razgovora koriste komplicirane i nerazumljive termine i ne provjeravaju jesu li bolesnici razumjeli ono što im govore. Bolesnici navode da se liječnici više usredotočuju na testove, a manje na pokušaj razumijevanja njihova stvarnog stanja (Casiday i sur., 2009).

U nekim se istraživanjima pokazala razlika između percepcije bolesnika i liječnika obiteljske medicine s obzirom na prirodu, ozbiljnost, posljedice i etiologiju SIC-a, vrijednosti prehrambenih savjeta i dijagnostičkih kriterija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Bolesnici su očekivali da će njihov liječnik pokazati više znanja, empatije i povjerenja, omogućiti prijenos informacija koje trebaju biti jednostavne i razumljive. Razgovor kod strpljivoga liječnika, susreti u primjerenome okruženju te farmakoterapijsko savjetovanje u 34 % pacijenata dovode do ublažavanja simptoma SIC-a (Bijkerk i sur., 2003).

Nemoguće je prenatragovati važnost odnosa između liječnika i bolesnika u skrbi za oboljele od SIC-a. Kad osoba ima smetnje, bolove, zaduhu, temperaturu i sl., od liječnika očekuje odgovor zašto se to događa. Ako pronađemo neki jasan uzrok (pozitivan nalaz neke pretrage), to je relativno lako približiti bolesniku i objasniti uzrok. Kod SIC-a rezultati pretraga, endoskopski, laboratorijski i drugi (vidi poglavlje 1.4.1.), u pravilu su negativni;

zasad ne postoji jasan biološki biljeg bolesti i liječnici često upadaju u zamku govoreći pacijentu *Nije vam ništa!*

To je rečenica koju se **nikada** ne smije izreći oboljelomu od SIC-a. Pacijenti imaju kronične bolove u trbuhu, poremećaje pražnjenja crijeva, narušenu kvalitetu života i u trenutku kad dođu k liječniku opisane tegobe obično traju i po nekoliko mjeseci. U međuvremenu su vjerojatno nekoliko dana bili odsutni iz škole ili s posla, nisu mogli obavljati obiteljske dužnosti i okolina ih podozrivo gleda. Ako kod liječnika ne nađu razumijevanje, to dovodi do daljnjega pogoršanja tjelesnoga, ali i psihičkog stanja. Pacijenti koji tjednima imaju bolove u trbuhu obično se boje neke „ozbiljne” bolesti, na prvome mjestu raka probavnoga sustava. S takvim očekivanjima nije im dovoljan samo jedan razgovor i brzo rješenje, obično imaju spremnu svoju verziju dijagnostičkoga plana. Ako se plan ne ispuni, nećete biti dobar liječnik.

Zato je, kad se postigne dogovor oko dijagnoze, vrlo bitan sljedeći korak koji se odnosi na zajedničku izradu jasnoga terapijskog plana temeljenu na objašnjavanju osnovnih patofizioloških principa bolesti. Problem u liječenju SIC-a leži u činjenici da bolesnici obično imaju nekoliko vodećih tegoba (npr. bol u trbuhu i zatvor) koje se tijekom vremena izmjenjuju u svojoj učestalosti i važnosti. Terapija je uglavnom simptomatska i nažalost gotovo nikad nije uspješnija od 60 do 70 % slučajeva. Stoga bolesniku treba jasno reći da očekujemo povremene neuspjehe u terapiji ili smanjenu učinkovitost, ali također reći da uvijek postoji alternativa. Nažalost, liječnici, ali i ostalo zdravstveno osoblje, nisu adekvatno educirani na području medicinske komunikacije, tako da je dosta toga prepušteno slučaju i individualnom snalaženju, što nije dobro. U *Tablici 17.* navedene su ključne preporuke za uspostavljanje kvalitetnoga odnosa između liječnika i bolesnika, kao pomoć zdravstvenim djelatnicima.

Tablica 17. Ključne preporuke za uspostavljanje dobrog odnosa između liječnika i bolesnika

Kako uspostaviti dobar odnos između liječnika i bolesnika?

1. tijekom uzimanja anamneze usmjeriti se na bolesnika i njegove potrebe,
 2. napraviti temeljit pregled bolesnika,
 3. odrediti koliko bolesnik poznaje svoju bolest i što ga povezano s bolešću najviše zabrinjava,
 4. objasniti bolesniku prirodu bolesti,
 5. približiti ciljeve liječenja i jasno odrediti bolesnikova očekivanja,
 6. jasno postaviti granice u odnosu prema bolesniku,
 7. uključiti bolesnika u donošenje odluka,
 8. izraditi preporuke vodeći računa o bolesnikovim brigama,
 9. uspostaviti dugoročnu suradnju.
-

Prilagođeno prema Drossman, D. A. i Thompson, W. G. (1992). The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. *Annals of Internal Medicine*, 116(12 Pt 1), 1009–1016.

Zaključno, liječnici bi trebali pružati ohrabrujuća objašnjenja i poticati bolesnike da na SIC gledaju kao na „legitimnu” bolest, iako bez jasne patofiziologije. Liječnici jasno moraju reći bolesnicima da su njihovi simptomi stvarni, iako još uvijek nisu u potpunosti objašnjeni, da postoje načini kako mogu kontrolirati svoju bolest i da u tome nisu sami. Neki bolesnici možda neće biti prijemčivi za taj pristup na samome početku, ali treba osigurati da bolesnik dobije dijagnozu prije nego što se krene s liječenjem i da iz ordinacije ne izađe s više pitanja nego odgovora.

Liječenje SIC-a predstavlja izazov i za liječnika i za bolesnika. Jedno je od najboljih dijagnostičko-terapijskih sredstava uspostava odnosa utemeljenoga na učinkovitoj komunikaciji između liječnika i bolesnika i to može igrati važnu ulogu u rješavanju mnogih izazova tijekom liječenja. Prakticiranje postavljanja „otvorenih” pitanja i pokazivanje empatije može olakšati razvoj terapijskoga odnosa između liječnika i bolesnika te posljedično dovesti do poboljšanja ishoda bolesti, kao i većega zadovoljstva oboljelih osoba. Kao što je komentirala Johannah Rudy, poučena vlastitim iskustvom bolesnice sa SIC-om: *Moje se liječenje promijenilo u onome trenutku kad sam mogla iskreno podijeliti svoje simptome, razmišljanja i osjećaje sa svojim liječnikom i kad sam znala da će me saslušati i pokušati mi pomoći; osjećala sam se prihvaćenom i osnaženom* (Drossman i Rudy, 2021).

3.2. Psihološke intervencije i psihoterapijski pristupi liječenju sindroma iritabilnoga crijeva

Sanda Pletikosić Tončić

Kad više ne možemo promijeniti situaciju – neka nam to bude poticaj da promijenimo sebe.

Viktor E. Frankl

Mnogo je razloga koji mogu potaknuti osobu na traženje psihološke pomoći, a neki od njih zasigurno su osjećaji tjeskobe ili anksioznosti, depresivno raspoloženje te preopterećenost svakodnevnim stresnim događajima. Sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) karakteriziraju upravo ta psihološka obilježja, iako se ona nipošto ne odnose na sve oboljele osobe. Kad potražiti psihološku pomoć? Komu ona može koristiti? Što očekivati od psihološke pomoći? Koji sve oblici intervencija i pristupa postoje? Samo su neka od pitanja na koja ćemo u ovome poglavlju pokušati dati odgovor. Uz prikaz temeljnih značajki i metoda najistaknutijih psihoterapijskih pristupa u

liječenju SIC-a, primjerima ćemo ilustrirati neke od tehnika koje se koriste u tretmanu specifičnih simptoma.

Općenito, psihoterapijski su pristupi proizašli iz temeljnih psiholoških pristupa ili „škola” psihologije, odnosno psihodinamskoga, bihevioralnoga (kasnije kognitivno-bihevioralnoga), humanističkoga te sistemskog pristupa, a u novije se vrijeme pojavljuje i integrativni pristup koji obuhvaća elemente više psihoterapijskih škola. Psihoterapijske pristupe definiraju, a time i međusobno razlikuju njihove teorijske osnove, ciljevi i tehnike koje se koriste u terapijskome procesu te pretpostavljeni mehanizmi koji dovode do terapijske promjene (Boswell i sur., 2010). S druge strane, intervencija se općenito definira kao akcija čiji je cilj stvaranje promjene, a u kontekstu tretmana somatskih stanja intervencijama se smatraju programi, tehnike ili metode specifičnoga sadržaja koje putem predviđenih mehanizama nastoje postići promjenu u ciljanome ishodu (Hodges i sur., 2011). Stoga psihološke intervencije mogu biti psihoterapijske ili uključivati neke psihoterapijske elemente, ali i ne moraju. U literaturi nije rijetkost korištenje tih dvaju termina kao sinonima, no uzimajući u obzir gore opisanu razliku, u ovome ćemo poglavlju uglavnom koristiti termin intervencija kad govorimo o specifičnim programima i protokolima koji se koriste u tretmanu SIC-a, bili oni psihoterapijski ili ne.

U prethodnim je poglavljima više puta naglašena složenost SIC-a, odnosno njegove kliničke slike i mehanizama u podlozi, a jednako je složeno i njegovo liječenje. Ono bi idealno trebalo obuhvaćati primjenu farmakoterapije i psiholoških intervencija, uz promjene prehrambenih i drugih životnih navika (Lackner, 2020). Cjelokupno liječenje SIC-a treba biti individualizirano i prilagođeno svakomu pacijentu, a farmakoterapija koja će se primijeniti ovisi o vodećim simptomima koje pacijent doživljava.

Detaljan pregled farmakoterapije te prehrambenih aspekata tretmana SIC-a prikazan je u poglavlju 1.4.3., a u nastavku ćemo razmotriti koja je poveznica između psihoterapije i SIC-a.

Zašto je psihoterapija dio tretmana za SIC?

Od uvođenja biopsihosocijalnoga (BPS) modela (Engel, 1977) prikupljena je velika količina podataka koji podupiru važnost psihosocijalnih čimbenika za nastanak i održavanje SIC-a, a u posljednjih nekoliko desetljeća sve su jasniji i mehanizmi funkcioniranja osi mozak – crijeva, koju se smatra neuroanatomskom i neurofiziološkom osnovom toga modela. Interakcija različitih komponenata BPS modela (psihološki stres, afektivni poremećaji, nedostatna socijalna podrška, poremećaji motiliteta, promijenjena visceralna osjetljivost, crijevena upala i infekcija, promijenjena obrada osjetnih

informacija u mozgu) čini se posebno istaknutom kod osoba sa psihološkim (neuroticizam, anksioznost, rana traumatska iskustva) i biološkim (genetika, prethodna gastrointestinalna infekcija, promijenjena crijevna mikrobiota) vulnerabilnostima koje pojačavaju fiziološku i emocionalnu reaktivnost, posebice u stresnim okolnostima koje se percipiraju kao nepredvidljive i izvan kontrole. Kombinacija tih čimbenika može dovesti do promjena u osi mozak – crijeva te rezultirati specifičnim simptomima SIC-a (Hauser i sur., 2014; Lackner, 2020). Jasno je da je svakoga pacijenta potrebno promatrati individualno u kontekstu BPS modela, uzimajući u obzir njegovu povijest bolesti, ali i njegove psihosocijalne karakteristike i njegovu cjelokupnu osobnu priču. Npr. moguće je da osoba oboljela od SIC-a ima sasvim prosječne razine anksioznosti i depresivnosti te uz podršku bližnjih ima uspješne strategije za suočavanje sa stresom pa posljedično nema znatno narušenu kvalitetu života. Također je moguće da neka druga oboljela osoba ima izrazito visoku anksioznost, loše se suočava sa svakodnevnim stresom i zbog toga ima snažan osjećaj patnje i narušene kvalitete života. Čak i ako obje osobe imaju slične simptome SIC-a, plan tretmana to dvoje hipotetskih pacijenata trebao bi biti različit. U ovome kontekstu, budući da opisano psihološko funkcioniranje utječe na izražavanje simptoma SIC-a, pretpostavka je da usmjeravanje na neki od psiholoških procesa u njegovoj osnovi može dovesti do poboljšanja cjelokupnoga, a ne samo psihološkog funkcioniranja oboljele osobe (Lackner i sur., 2004; Lackner, 2020).

Nalazi metaanaliza pokazuju da je psihoterapija uspješna u reduciranju različitih psihosocijalnih simptoma oboljelih od SIC-a, uključujući anksioznost, depresivnost, katastrofiziranje, maladaptivne strategije suočavanja, ali da u prvome redu rezultira smanjenjem gastrointestinalnih (GI) simptoma SIC-a (Black i sur., 2020; Hetterich i i Stengel, 2020). Iako je logično pretpostaviti da će pacijenti s najlošijim psihosocijalnim funkcioniranjem imati i najveću korist od psiholoških intervencija, nalazi istraživanja pokazuju miješane rezultate (Hesser i sur., 2021). Neka istraživanja pokazuju da pacijenti s višim razinama stresa imaju pozitivnije ishode na kraju kognitivno-bihevioralnoga (KBT) tretmana (Reme i sur, 2010) ili psihodinamske terapije (Guthrie i sur., 1991), dok druga pokazuju da pozitivnije ishode imaju oni s nižim razinama stresa prije tretmana, ili pak da takva povezanost uopće ne postoji (Hesser i sur., 2021).

Za znatan dio oboljelih od SIC-a efekti farmakoterapije traju samo kratko nakon završetka terapije, neovisno o tome je li riječ o kratkotrajnoj (3 mjeseca) ili dugotrajnoj farmakoterapiji (1 godina). Čak 40 % do polovice pacijenata doživljava ponovno pojavljivanje simptoma unutar 3 mjeseca od završetka tretmana (Evangelista, 2012). Efekti kombinirane farmakoterapije i psihoterapije ili samo psihoterapije traju barem šest mjeseci (Kennedy i sur.,

2006; Reme i sur., 2011), a prema većini novijih istraživanja i metaanaliza efekti psihoterapije traju najmanje godinu dana nakon završetka tretmana (Black i sur., 2020; Evangelista, 2012; Everitt i sur., 2019b; Hetterich i Stengel, 2020; Lackner i sur., 2018). Važno je napomenuti da kod jednoga dijela oboljelih od SIC-a ne dolazi do smanjenja simptoma nakon standardne farmakoterapije, a najčešće je riječ o pacijentima koji imaju izrazito narušenu kvalitetu života, koji izvještavaju o čestome pojavljivanju boli i imaju izražene psihosocijalne smetnje. Kod tih pacijenata najčešće nije moguće potpuno ukloniti simptome, ali je moguće poboljšati kvalitetu života kroz kombinaciju farmakoterapije i psihoterapije (Ford i sur., 2019). Takav pristup liječenju SIC-a preporučen je u nekim nacionalnim stručnim gastroenterološkim smjernicama. Tako, primjerice, britanski Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i skrbi (National Institute for Health and Care Excellence, 2017) preporučuje usmjeravanje pacijenata na psihoterapiju ako ni nakon godinu dana ne reagiraju na primjenu farmakoterapije. Smjernice Japanskoga društva za gastroenterologiju (Fukudo i sur., 2021) također preporučuju korištenje psihoterapije kod pacijenata koji ne pokazuju adekvatno poboljšanje uz standardnu farmakoterapiju. Na sličan način psihoterapiju kao učinkovit tretman za SIC navode i američke gastroenterološke smjernice (American College of Gastroenterology Task Force on IBS, 2018), a posebno je važno istaknuti da je Američka psihološka asocijacija (APA) označila jedan specifičan protokol KBT terapije kao empirijski potvrđen učinkovit tretman za SIC. Ta se oznaka dodjeljuje samo tretmanima koji su se pokazali učinkovitijima od placebo efekta, farmakoterapije i drugih (psiholoških) tretmana, a na temelju nalaza više istraživanja koje su provele najmanje dvije nezavisne skupine istraživača (Lackner, 2020).

Ukratko, uzimajući u obzir individualne karakteristike svakoga pacijenta, psihološke intervencije možemo uglavnom preporučiti svim pacijentima, i to bilo u kojoj fazi tretmana (Fukudo i sur., 2021). Nakon što smo razmotrili zašto je uopće psihoterapija potrebna za tretman SIC-a, usmjerit ćemo se na to komu je namijenjena, odnosno koji će pacijenti imati koristi od uključivanja u psihološke intervencije ili psihoterapiju.

Je li psihoterapija za mene? Kad potražiti psihološku pomoć?

Nekoliko karakteristika SIC-a predstavlja temelj za usmjeravanje na psihološke intervencije u njegovu tretmanu. Te su se karakteristike istaknule u kliničkome radu s oboljelima od SIC-a, ali i kroz nalaze različitih istraživanja, bilo epidemioloških (na općoj populaciji) ili usmjerenih samo na SIC i njegove podtipove. Prvo, velik broj nalaza govori o anksioznim i depresivnim simptomima kod oboljelih od SIC-a. Između 30 i 50 % oboljelih od funkcijskih

gastrointestinalnih poremećaja (FGIP) pati od nekoga anksioznog poremećaja, dok je depresija prisutna kod oko 30 % oboljelih (Van Oudenhove i sur., 2016). Čak i kod pacijenata kod kojih razine anksioznosti i depresivnosti nisu toliko visoke da bi predstavljale poremećaj, one su više od razina koje su karakteristične za opću ili zdravu populaciju (Creed i sur., 2006; Hood i sur., 2008). Također treba istaknuti specifične aspekte anksioznosti, poput anksiozne osjetljivosti i visceralne anksioznosti, koje se smatra ključnima za vezu između psiholoških i tjelesnih simptoma SIC-a (Labus i sur., 2007). Budući da je u tretmanu anksioznosti i depresivnosti ključna psihoterapija, ona se svakako preporučuje oboljelima od SIC-a koji doživljavaju takve simptome (Hetterich i Stengel, 2020; Shah i sur., 2020). Drugo, veza između stresa i SIC-a nedvosmisleno je utvrđena u mnogobrojnim istraživanjima, bilo da je riječ o efektima stresa na pogoršanje simptoma SIC-a (Lackner i sur., 2007; Pletikosić Tončić i Tkalić, 2016) ili o stresu koji stvara sama prisutnost simptoma, što dovodi do „začaranoga kruga” održavanja simptoma i stresa (Lackner i sur., 2007). Tehnike suočavanja sa stresom dio su psihoterapijskih intervencija koje se uspješno mogu primjenjivati i u području tretmana SIC-a (Hetterich i Stengel, 2020). Treće, čini se da su kod oboljelih od SIC-a istaknuti određeni kognitivni procesi koji perpetuiraju simptome, odnosno stilovi razmišljanja povezani sa stresom, poput katastrofiziranja i somatizacije, te se posebna pažnja posvećuje terapijskim pristupima koji se usmjeravaju upravo na neprimjerene kognicije (Lackner i sur., 2004). Četvrto i posljednje, s neprimjerenim kognicijama često se povezuju i neprimjerena ponašanja, poput izbjegavanja ili kontrole, koja oboljeli od SIC-a koriste u nastojanju da izbjegnu ili barem smanje simptome i prateću nelagodu, međutim, dugoročno takva ponašanja imaju suprotan efekt i pridonose održavanju simptoma. Terapije koje se usmjeravaju specifično na takva ponašanja razvijene su tek u novije vrijeme (Ljótsson i sur., 2014). Drugi psihosocijalni čimbenici (detaljno opisani u poglavlju 1.4.6.) također mogu biti indikacija za usmjeravanje pacijenta na psihološke intervencije ili psihoterapiju. Na temelju BPS modela očekuje se da je moguće uspješnije kontrolirati simptome SIC-a ako se pomoću psiholoških tretmana usmjerimo na psihološke procese koji sudjeluju u mehanizmima održavanja simptoma. Očekuje se poboljšanje ne samo u psihološkim simptomima, već i u tjelesnim simptomima, razini funkcionalnosti te kvaliteti života (Lackner i sur., 2004). Važno je ponovno se osvrnuti na pacijente koji ne doživljavaju poboljšanje stanja nakon standardne farmakoterapije te istaknuti važnost njihove rane detekcije radi pružanja adekvatne pomoći (uključujući psihološke intervencije) koja će dovesti do smanjenja njihovih simptoma. Upravo sa svrhom što brže i lakše detekcije takvih pacijenata definirane su takozvane

„žute zastavice”, odnosno niz psihosocijalnih faktora koji ih karakterizira. Žute zastavice tako uključuju jaku bol, klinički značajnu anksioznost i/ili depresivnost, povijest traumatskih iskustava te znatno narušeno svakodnevno funkcioniranje (Lackner i sur., 2012). Detaljan opis žutih zastavica te općenito psihosocijalne procjene možete pročitati u poglavlju 1.4.1.1., dok se smjernice za dijagnostiku SIC-a nalaze u poglavlju 3.4.

Zaključno, psihoterapija bi primarno trebala biti namijenjena oboljelima od SIC-a koji imaju psihijatrijske komorbiditete i onima koji ne pokazuju bitno poboljšanje nakon dulje primjene drugih tretmana (primjerice, farmakoterapije). Pacijentima kod kojih postoji znatna prisutnost psihosocijalnih smetnji (npr. rana traumatska iskustva ili povijest zlostavljanja, depresivno raspoloženje, slaba socijalna podrška, poremećeni socijalni odnosi, maladaptivna ponašanja) psihoterapiju bi trebalo preporučiti već u početnim fazama liječenja (Hetterich i Stengel, 2020; Van Oudenhove i sur., 2016), odnosno, za tretman takvih pacijenata idealna bi bila kontinuirana suradnja gastroenterologa i liječnika opće prakse sa stručnjacima koji se bave mentalnim zdravljem, poput psihologa i psihijatara (Tanaka i sur., 2011).

Što očekivati od psihološke pomoći?

Očekivanja općenito imaju važan utjecaj na iskustvo, a psihoterapijski proces nije iznimka. U psihoterapiji su važna očekivanja o terapijskome procesu, ali i očekivanja o ishodima psihoterapije. Zadatak je terapeuta da kroz objašnjenje terapijskih mehanizama pomogne pacijentu formirati očekivanja o terapiji te da u nastavku terapijskoga procesa koristi tehnike i metode koje su konzistentne s početnim objašnjenjima, a u koje pacijent ima povjerenja (Wampold, 2015). Podaci dobiveni metaanalizom pokazuju da informiranje pacijenata oboljelih od SIC-a o mehanizmima za postizanje terapijskoga učinka zaista poboljšava ishode terapije (Henrich i sur., 2015). Također, dobiveno je da su pozitivnija očekivanja pacijenata o budućim ishodima terapije povezana s boljim terapijskim učinkom. Drugim riječima, što veća očekivanja pacijent ima o nekoj terapiji, to će mu ona više pomoći (Wampold, 2015). Važnost očekivanja o ishodima terapije potvrđena je i specifično za tretman oboljelih od SIC-a. Naime, pokazalo se da pacijenti koji imaju pozitivna očekivanja nakon prve seanse KBT tretmana, kao i pacijenti koji su u većoj mjeri suglasni s terapeutom u odabiru procedura za postizanje terapijskih ciljeva, doživljavaju brzo smanjenje simptoma (već u 5. tjednu tretmana) te se kod tih pacijenata poboljšanje zadržava i 2 tjedna nakon završetka cijele intervencije od 10 tjedana (Lackner i Jaccard, 2021).

Od psihološke pomoći, odnosno uključivanja u psihološke intervencije ili psihoterapiju možemo očekivati poboljšanje psiholoških simptoma, poput anksioznosti i depresivnosti, smanjenje stresa i povećanje kvalitete života. Osim toga, prema BPS modelu i opisanim interakcijama među različitim čimbenicima SIC-a, možemo očekivati da će smanjenjem psiholoških simptoma doći i do smanjenja GI simptoma. Nalazi metaanaliza upravo potvrđuju ta očekivanja i općenito pokazuju da psihološke intervencije imaju pozitivne efekte na bol, crijevnu disfunkciju, psihološki stres (što uključuje i anksioznost i depresivnost) te kvalitetu života, a efekti su posebno izraženi kad simptome SIC-a promatramo kao cjelinu (a ne izdvajamo pojedinačne simptome kao što je bol, nadutost itd.) (Henrich i sur., 2015). Štoviše, kad se u istraživanjima razmatra učinkovitost psiholoških intervencija za tretman SIC-a, kao kriterij se primarno koristi smanjenje GI simptoma kod pacijenata uključenih u terapiju, dok manji broj metaanaliza provjerava njihove efekte i na psihološke simptome (Black i sur., 2020; Ford i sur., 2019; Henrich i sur., 2015). Novije metaanalize pokazuju da su najučinkovitije psihološke intervencije za SIC različite KBT intervencije (KBT s minimalnim kontaktom, standardna individualna KBT, grupna KBT, KBT putem telefona) te hipnoterapija usmjerena na crijeva, koje se pokazuju uspješnijima od uobičajene skrbi i/ili psihoedukacije pacijenata (Black i sur., 2020). Druge intervencije, poput upravljanja stresom, psihodinamske terapije i mišićne relaksacije, također uspješno dovode do smanjenja simptoma SIC-a, no u njihovu uspješnost ne možemo biti dokraja sigurni zbog manjega broja dostupnih nalaza (Black i sur., 2020; Ford i sur., 2019; Laird i sur., 2016). Efekti psihoterapije na GI simptome traju još barem godinu dana nakon završetka terapije (Lackner i sur., 2018; Laird i sur., 2016), a prema nekim metaanalizama (Laird i sur., 2016) odgođeni efekti psihoterapije čak su i veći nego neposredni efekti dobiveni odmah nakon završetka terapije. Efekti psihoterapije na psihološke simptome također traju najmanje godinu dana (Lackner i sur., 2018; Ljótsson i sur., 2011), što je zapravo uobičajeni period praćenja pacijenata. Postoje indikacije da efekti traju i dulje jer je jedno veliko britansko istraživanje pokazalo da se i dvije godine nakon završetka terapije kod 60 – 70 % pacijenata koji su sudjelovali u KBT intervencijama još uvijek održava klinički značajno poboljšanje, dok se takvo poboljšanje održalo kod samo 46 % pacijenata koji su sudjelovali u kratkoj psihoedukaciji (Everitt i sur., 2019b).

Važno je istaknuti da prilikom usporedbe različitih intervencija postoji potencijalni problem koji proizlazi iz grupiranja terapija s istim nazivom (ili predznakom) koje nisu nužno usporedive. Skupini kognitivno-bihevioralnih terapija pripada velik broj intervencija, a aspekti na koje se usmjeravaju te postupci i tehnike kojima se služe nisu isti niti se nužno usmjeravaju na isti mehanizam održavanja simptoma. Npr. prema jednoj vrsti terapije smanjenje

simptoma SIC-a očekuje se nakon poboljšanja depresivnih simptoma, dok se prema drugoj isto očekuje kroz smanjenje visceralne preosjetljivosti (Henrich i sur., 2015). Čak i ako razmatramo dvije terapije koje se usmjeravaju na isti mehanizam (npr. ulogu visceralne anksioznosti u generiranju simptoma), jedna može koristiti izlaganje kao središnju tehniku postizanja smanjenja simptoma, a druga kognitivno restrukturiranje. Poseban su problem intervencije koje obuhvaćaju nekoliko različitih teorijskih pristupa, a označava ih se kao da pripadaju samo jednomu – npr. Ljótsson i suradnici (Hesser i sur., 2021; Ljótsson i sur., 2014) koriste kombinaciju KBT-e i usredotočene svjesnosti, no njihove se intervencije u metaanalizama svrstavaju pod KBT-u. Stoga je važno razmotriti učinkovitost pojedinih terapijskih tehnika za tretman simptoma SIC-a, što može pružiti novi pogled na dostupne intervencije. Tehnike koje istovremeno dovode do poboljšanja psiholoških ishoda (psihološkoga stresa i kvalitete života) i simptoma SIC-a (boli, crijevne disfunkcije i ukupnih simptoma) uključuju opću podršku i empatiju, samonadgledanje simptoma i kognicija, povezivanje zabilježenih simptoma i kognicija, pružanje povratnih informacija, prevenciju relapsa / rješavanje problema, trening asertivnosti te uvježbavanje. Također, čini se da educiranje pacijenata o mehanizmima putem kojih bi trebalo doći do terapijskoga učinka poboljšava ishode terapije (Henrich i sur., 2015; Hetterich i Stengel, 2020).

Iako je poznato da općenito kod nekih pacijenata može doći do pogoršanja stanja nakon psihoterapije, odnosno da i sama psihoterapija potencijalno ima nuspojave, nije jasno kod kojih pacijenata dolazi do takvih efekata, a vrlo je vjerojatno da i drugi čimbenici osim karakteristika pacijenta (npr. karakteristike terapeuta) utječu na takve negativne ishode (Barlow, 2010). Nuspojave su u području psihoterapijskih intervencija za tretman SIC-a vrlo slabo istraživane. Dostupni podaci o KBT terapiji i hipnoterapiji izvještavaju da negativnih posljedica povezanih s terapijskom intervencijom nema (Lackner i sur., 2018; Lindfors i sur., 2012). S druge strane, KBT koja uključuje izlaganje simptomima i averzivnim situacijama nužno dovodi do kratkotrajnoga pogoršanja simptoma i stresa (jer je to dio mehanizma za gašenje naučenih reakcija), ali o njemu izvještava samo manji dio pacijenata (17 % neposredno i 5 % nakon 6 mjeseci) te je uglavnom riječ o pogoršanjima manjega intenziteta, posebice kad govorimo o dugoročnim efektima (Ljótsson i sur., 2014).

Nažalost, psihoterapija ipak neće biti učinkovita u smanjenju simptoma kod svih pacijenata oboljelih od SIC-a. U novije vrijeme kao standard terapijske učinkovitosti uzima se izvještaj pacijenta (i/ili liječnika) da su se simptomi umjereno ili znatno poboljšali u nekome promatranome vremenskom periodu. Prema tome, blago poboljšanje ne tretira se kao klinički relevantno. Udio pacijenata kod kojih dolazi do klinički značajnoga poboljšanja nije jednak

za sve vrste intervencija, pa tako, primjerice, kod KBT intervencija do umjerenoga ili znatnog poboljšanja u simptomima dolazi kod oko 70 % pacijenata, dok kod oko 40 % pacijenata dolazi do potpunoga povlačenja simptoma ili remisije (Everitt i sur., 2019b; Lackner i sur., 2018). Sličan je udio pacijenata koji doživljavaju klinički značajno poboljšanje nakon hipnoterapije – oko 70 % (Gonsalkorale i sur., 2003) ili psihodinamske terapije – 70 % (Guthrie i sur., 1991), a nešto niži kod tehnika usredotočene svjesnosti (50 – 70 %) (Gaylord i sur., 2011; Zernicke i sur., 2012), upravljanja stresom (50 – 60 %) (Ljótsson i sur., 2011) i treninga relaksacije (oko 30 %) (van der Veek i sur., 2007). Nijedna specifična psihoterapijska intervencija ne pokazuje se znatno uspješnijom od drugih (Black i sur., 2020; Ford i sur., 2019; Henrich i sur., 2015; Shah i sur., 2020), no to ne znači da su one jednake, međusobno zamjenjive ili da podjednako dobro odgovaraju svim pacijentima. Važno je istaknuti da su KBT intervencije za SIC najtemeljitije istražene te su nalazi o njihovoj učinkovitosti najkonzistentniji, a u novije vrijeme istraživanja podupiru i učinkovitost specifičnih tehnika koje koristi KBT pristup (Lackner, 2020). Također treba uzeti u obzir da većina psiholoških intervencija za SIC koristi kombinaciju tehnika i metoda iz više različitih psihoterapijskih pristupa (Laird i sur., 2016) te je još uvijek, na temelju dostupnih podataka, nemoguće zaključivati o učinkovitosti pojedinih terapijskih tehnika. Prema BPS modelu ključan je individualni pristup pacijentu da bi se tretmanu moglo pristupiti cjelovito i sveobuhvatno, što će maksimalizirati učinkovitost psihoterapije. Kliničari i pacijenti zajedničkom bi analizom trebali detektirati aspekte funkcioniranja pacijenta kod kojih postoji najviše smetnji ili odstupanja te bi na te aspekte trebalo usmjeriti terapiju. Naravno, treba uzeti u obzir i osobne preferencije pacijenta, prethodno iskustvo s nekim psihoterapijskim pristupima, kao i dostupnost određenoga oblika intervencije. Također treba upamtiti da vjerojatnost uspješnosti bilo koje vrste psihoterapije najviše ovisi o **motivaciji pacijenta** za psihoterapiju i njegovoj otvorenosti prema psihoterapiji (Hetterich i Stengel, 2020).

Koji sve oblici intervencija i pristupa postoje?

Za razliku od lijekova koji imaju vrlo specifično djelovanje na određeni aspekt bioloških funkcija (npr. pokretljivost crijeva), mnoge psihološke intervencije uspješno djeluju na više aspekata karakterističnih za SIC, kao i na komorbidna psihijatrijska (anksioznost, depresivnost) i medicinska stanja (kronična bolna stanja) koja su često prisutna kod pacijenata sa SIC-om. Ipak, ne zahvaćaju sve psihološke intervencije širok spektar mehanizama koji može biti u osnovi SIC-a pa stoga ni njihovi efekti na simptome nisu jednako sveobuhvatni (Lackner, 2020).

Psihološke intervencije koje se koriste u tretmanu SIC-a možemo podijeliti u nekoliko skupina prema tome na koji se mehanizam BPS modela ili osi mozak – crijeva usmjeravaju. Prva skupina uključuje intervencije kroz koje se pacijente direktno poučava i uvježbava kako voljno samoregulirati fiziološko uzbuđenje i tako dovesti do smanjenja simptoma. U toj se skupini nalaze hipnoterapija, trening relaksacije (progresivna mišićna relaksacija), *biofeedback* (tehnika koja koristi povratnu spregu fizioloških funkcija – srčanih otkucaja, disanja i sl.), upravljanje stresom (poučavanje strategijama suočavanja sa stresom) te intervencije usredotočene svjesnosti. Drugu skupinu sačinjavaju biheviornalne intervencije koje su usmjerene na direktno mijenjanje ponašanja kroz vježbe učenja vještina (npr. trening asertivnosti) ili kroz izlaganje simptomima da bi se potaknulo gašenje reakcije straha (npr. terapija izlaganjem). Za razliku od biheviornalnih, kognitivne intervencije usmjeravaju se na promjenu obrazaca mišljenja koji su u osnovi emocionalnih ili fizioloških reakcija povezanih sa simptomima SIC-a. Najistaknutija je terapija koja je usmjerena na kognicije kognitivno-biheviornalna terapija. Valja još spomenuti i psihodinamsku interpersonalnu terapiju, koja je u odnosu na prethodno spomenute intervencije manje direktivna, a usmjerena je na istraživanje interpersonalnih sukoba koji su povezani s crijevnim simptomima i potiču održavanje začaranoga kruga boli, stresa i disfunkcije (Lackner i sur., 2004).

U *Tablici 18.* kratko su opisane najčešće intervencije za tretman SIC-a, koje će u nastavku poglavlja biti detaljnije opisane.

Tablica 18. Psihološke intervencije najčešće korištene u tretmanu SIC-a

Naziv intervencije/terapije	Kratak opis cilja intervencije	Neke tehnike i metode
Psihoedukacija (Lackner, 2020)	Informiranje pacijenta o različitim aspektima SIC-a u kontekstu BPS modela.	Predavanja, pisani i/ili videomaterijali.
Progresivna mišićna relaksacija (Bernstein i sur., 2007)	Putem smanjenja napetosti skeletnih mišića dovesti do smanjenja autonomne aktivacije koja prati anksiozna i bolna stanja.	Niz uzastopnih kontrakcija i opuštanja različitih mišićnih skupina.
Upravljanje stresom (Miechenbaum, 2007)	Upravljanje stresom pomoću adaptivnih strategija suočavanja; uglavnom se postiže kombinacijom psihoedukacije, treninga relaksacije te poučavanja i uvježbavanja strategija rješavanja problema i/ili suočavanja.	Učenje strategija suočavanja, uvježbavanje zamišljanjem (vizualizacijom) i izvođenjem (ponašanjem), samonadgledanje, učenje strategija prevencije relapsa.

Naziv intervencije/terapije	Kratak opis cilja intervencije	Neke tehnike i metode
Hipnoterapija usmjerena na crijeva (Palsson, 2006)	Pomoću sugestija i preusmjeravanja pažnje nastoji postići fiziološku samoregulaciju kod pacijenta.	Hipnoza (trans), relaksacija, korištenje sugestija, vizualizacije i preusmjeravanje pažnje.
Intervencije usredotočene svjesnosti (Gaylord i sur., 2009)	Putem preusmjeravanja pažnje na sadašnji trenutak, i to na neprosuđujući ili prihvaćajući način, cilj je postići voljnu samoregulaciju pažnje.	Sjedeća meditacija, skeniranje tijela, trening relaksacije i joga.
Kognitivno-bihevioralna terapija (Lackner, 2020)	Poučavanje pacijenta praktičnim vještinama za savladavanje specifičnih, aktualnih problema (misli, osjećaja, ponašanja) koji definiraju njegovu svakodnevicu. Uključuje kombinaciju kognitivnih i bihevioralnih tehnika, uz korištenje psihoedukacije te tehnika relaksacije.	Samonadgledanje, psihoedukacija, mišićna relaksacija, kognitivno restrukturiranje, fleksibilno rješavanje problema, modificiranje sržnih vjerovanja, prevencija relapsa.
Terapija izlaganjem (Ljótsson i sur., 2011)	Gašenje ili inhibicija emocionalnoga odgovora na averzivni podražaj putem sustavnoga i ponavljano izlaganja podražajima koji izazivaju averzivne reakcije uz suzdržavanje od ponašanja izbjegavanja i kontrole.	Izlaganje averzivnim GI simptomima i senzacijama te povezanim situacijama; tehnike za suočavanje s averzivnim podražajima (npr. tehnike usredotočene svjesnosti).
Psihodinamska interpersonalna psihoterapija (Guthrie, 1999)	Identificiranje interpersonalnih poteškoća koje izazivaju ili održavaju simptome; u razgovoru s terapeutom dovesti do preoblikovanja osjećaja što će se također odraziti na interpersonalne odnose i simptome.	Razgovor s terapeutom: postavljanje hipoteza, korištenje metafora, reflektiranje, facilitacija izražavanja osjećaja.

Psihoedukacija

Psihoedukacija sama po sebi nije prema definiciji terapija, no pripada psihološkim intervencijama koje ostvaruju efekte na psihosocijalno funkcioniranje pacijenata. Informiranje pacijenta o različitim aspektima SIC-a često je dio različitih terapijskih intervencija, a pokazuje se važnim za pacijentovo formiranje očekivanja o intervenciji (Hetterich i Stengel, 2020). Osim toga, adekvatno informiranje pacijenta poboljšava terapijske ishode (Henrich i sur., 2015), a edukacija može umanjiti osjećaj usamljenosti i

izoliranosti pacijenta te mu pružiti nadu i povjerenje u uspješnost tretmana (Lackner, 2020), kao i smanjiti nepotrebne i ponekad invazivne medicinske pretrage (Hetterich i Stengel, 2020). Informacije koje se pacijentima pružaju najčešće obuhvaćaju podatke o dijagnostičkim kriterijima za SIC, informacije o nastanku i održavanju simptoma SIC-a kroz pojašnjenja interakcije mozga i crijeva te patofiziologije SIC-a. U kontekstu BPS modela, detaljno informiranje pacijenta o SIC-u naziva se psihoedukacija, a iako se najčešće ne koristi kao zasebna intervencija (osim u istraživačkome kontekstu kao intervencija za kontrolnu skupinu pacijenata), vrijednost je psihoedukacije u okviru drugih terapijskih pristupa itekako prepoznata (Lackner, 2020). Osim toga, psihoedukacija se smatra važnom komponentom za stvaranje kvalitetnoga odnosa između liječnika i pacijenta jer je nužna za izradu plana tretmana u dogovoru s pacijentom (Tanaka i sur., 2011). Podaci o učinkovitosti terapijskih intervencija za SIC koje uključuju psihoedukaciju (u okviru KBT pristupa) govore o smanjenju depresivnih i anksioznih simptoma te poboljšanju kvalitete života pacijenata (Hetterich i Stengel, 2020). U nekim je istraživanjima psihoedukacija rezultirala i smanjenjem GI simptoma, i to kod oko 45 % oboljelih od SIC-a. Važno je naglasiti da je to smanjenje bilo manje nego ono dobiveno kod KBT intervencija, kao i da je do klinički značajnoga poboljšanja došlo kod manjega broja pacijenata (Craske i sur., 2011; Everitt i sur., 2019b; Lackner i sur., 2018). Podaci dobiveni kod depresivnih osoba pokazuju da pacijentovo prihvaćanje mehanizama u osnovi terapijske promjene ima nezavisne pozitivne efekte na terapijske ishode, što potvrđuje važnost jasnoga i cjelovitog prenošenja informacija pacijentima, posebno u kontekstu psihoterapije (Ljótsson i sur., 2014).

U nastavku su u *Tablici 19.* prikazane teme koje se obrađuju u dvama psihoedukativnim programima, jednome iz 2001. godine (Payne i Blanchard, 2001) i novijemu iz 2013. godine (Labus i sur., 2013), a njihovom usporedbom možemo primijetiti da oba programa sadrže osnovne informacije o relevantnim pojmovima povezanim sa SIC-om, kao i o psihološkim čimbenicima te patofiziološkim mehanizmima. Programi se ipak u nekim aspektima razlikuju pa tako noviji program pruža jasniji teorijski model u okviru kojega se iznose informacije o SIC-u, a vrijeme se posvećuje i neprimjerenim stilovima suočavanja te selektivnoj pažnji, samoeфикаsnosti i samonadgledanju. Stariji program jednu temu posvećuje obitelji i prijateljima, odnosno njihovu razumijevanju SIC-a, a u okviru teme o farmakoterapiji govori se i o odnosu s liječnicima. Možemo reći da noviji program stavlja naglasak na one informacije i znanja o SIC-u koji osnažuju pacijente i mogu dovesti do bolje samoregulacije i veće samoeфикаsnosti u svakodnevnome funkcioniranju, posebno u kontekstu simptoma SIC-a.

Tablica 19. Teme obuhvaćene programima psihoedukacije za SIC

Psihoedukativne grupe za podršku (Payne i Blanchard, 2001)	Psihoedukativna intervencija (Labus i sur., 2013)
Pojmovi povezani sa SIC-om (proljev, zatvor, abdominalna bol, nadutost, vjetrovi, anksioznost, strah, stres)	BPS model i njegova povezanost sa simptomima (neurobiološki model o interakciji emocija, stresa i abdominalnih simptoma)
Uzroci SIC-a (poremećeni crijevni motilitet, autonomna disfunkcija, disfunkcija osi HPA, prehrana, emocionalni okidači)	Psihološki čimbenici koji pogoršavaju simptome SIC-a (odnos raspoloženja, stresa, simptoma te maladaptivnih stilova suočavanja)
Odnos s liječnicima, medicinske pretrage i lijekovi	Uloga lijekova i prehrane
Zabrinutost o vlastitome zdravstvenom stanju; strah od drugih bolesti	Uloga selektivne pažnje usmjerene na tjelesne senzacije u razvoju simptoma
Hrana i piće koji dovode do pogoršanja simptoma	Samoeфикаsnost i samonadgledanje
Kako obitelj i prijatelji razumiju SIC	

Progresivna mišićna relaksacija

Intervencija koja primjenjuje mišićnu relaksaciju kao primarnu tehniku koristi se za tretman različitih poremećaja i stanja (nesanica, generalizirani anksiozni poremećaj, specifične fobije, hipertenzija, glavobolja), a istraživanja fizioloških mehanizama u osnovi te intervencije započela su već sredinom prošloga stoljeća. Progresivna mišićna relaksacija temelji se na pretpostavci da je kroz smanjenje autonomnoga ili fiziološkog uzbuđenja (koje inače prati sva emocionalna stanja, pa tako npr. i anksioznost ili strah) moguće promijeniti bihevioralne i kognitivne komponente emocionalnoga iskustva, odnosno smanjiti nelagodu u situacijama negativnih emocionalnih iskustava. Specifično, cilj je te intervencije smanjiti autonomnu aktivaciju koja prati anksiozna stanja, i to smanjenjem jednoga od njezinih aspekata – napetosti skeletnih mišića (Bernstein i sur., 2007). U kontekstu SIC-a pretpostavka je da abdominalna bol automatski izaziva napetost mišića te da takva kronična mišićna napetost održava abdominalnu bol i može dovesti do niza drugih simptoma, poput nadutosti, zvukova iz crijeva te nelagode izazvane otežanom probavom (van der Veek i sur., 2007). Cilj je progresivne mišićne relaksacije da pacijent nauči detektirati znakove napetosti prije nego što dođe do pogoršanja simptoma, da primjenom relaksacije smanji mišićnu napetost te posljedično postigne smanjenje GI simptoma. Za optimalno uvježbavanje te vještine potrebna su 2 – 3 mjeseca, iako većina pacijenata već nakon mjesec dana postiže olakšanje simptoma (Lackner, 2020). U *Vinjeti* 6. kratko je prikazan originalni protokol za trening progresivne mišićne

relaksacije, a u *Tablici 20.* nazivi 16 mišićnih skupina s primjerima strategija za stvaranje napetosti.

VINJETA 6. Progresivna mišićna relaksacija (preuzeto iz Bernstein i sur., 2007)

Cilj je progresivne mišićne relaksacije da pacijent nauči smanjiti mišićnu napetost u svom tijelu ispod njezine uobičajene razine, u kojemu god trenutku to poželi. Smanjenje napetosti bit će uočljivije i istaknutije ako mu prethodi povećanje napetosti pa je stoga postupak te intervencije takav da se određeni mišići (i mišićne skupine) stežu ili kontrahiraju, a zatim naglo opuštaju. Tako pacijent može jasno osvijestiti osjećaj napetosti i osjećaj opuštanja u svakoj mišićnoj skupini, koji će biti pojačani međusobnim kontrastom, čime je moguće jasnije percipirati razlike u doživljaju obaju stanja.

Trening relaksacije vodi terapeut koji usmeno daje upute pacijentu u svakome koraku treninga. Idealno će terapeut sa svakim pacijentom razviti niz procedura za stvaranje i opuštanje napetosti za svaku od 16 mišićnih skupina na koje će se usmjeriti trening relaksacije. U *Tablici 20.* nalazi se popis mišićnih skupina te za svaku od njih tipičan primjer strategije stvaranja napetosti.

Tablica 20. Nazivi 16 mišićnih skupina s primjerima strategija za stvaranje napetosti

Mišićna skupina	Način stvaranja napetosti
1. Šaka i podlaktica dominantne ruke	Stisnite šaku dok vam je nadlaktica opuštena.
2. Nadlaktica dominantne ruke	Pritisnite laktom stolicu.
3. Šaka i podlaktica nedominantne ruke	Isto kao kod dominantne.
4. Nadlaktica nedominantne ruke	Isto kao kod dominantne.
5. Čelo	Podignite obrve što više možete.
6. Obrazi i nos	Škiljite očima i naborajte nos.
7. Donji dio lica	Stisnite zube i razvucite usta.
8. Vrat	Suprotstavite mišiće pokušavajući istovremeno spustiti i podignuti čeljust.
9. Prsa, ramena i gornji dio leđa	Udahnite duboko. Zadržite dah i spojite lopatice.
10. Abdomen	Suprotstavite mišiće pokušavajući istovremeno uvući i izbaciti trbuh.
11. Natkoljenica dominantne noge	Suprotstavite velike mišiće s gornje strane noge malim mišićima s donje strane (specifične strategije znatno će se razlikovati).
12. Potkoljenica dominantne noge	Podignite prste prema glavi.

Mišićna skupina	Način stvaranja napetosti
13. Stopalo dominantne noge	Prste usmjerite prema dolje, savijte stopalo i nježno savijte prste.
14. Natkoljenica nedominantne noge	Isto kao kod dominantne.
15. Potkoljenica nedominantne noge	Isto kao kod dominantne.
16. Stopalo nedominantne noge	Isto kao kod dominantne.

Mišićna se relaksacija više desetljeća koristi i u tretmanu SIC-a (npr. Blanchard i sur., 1993), a u novije vrijeme većina psihoterapijskih intervencija uključuje neki oblik treninga relaksacije (van der Veek i sur., 2007). Možda je upravo iz toga razloga malo podataka o učinkovitosti mišićne relaksacije kao samostalne intervencije. Dostupni podaci govore o znatnome smanjenju GI boli (Blanchard i sur., 1993) te općenito GI simptoma SIC-a, kao i o poboljšanju kvalitete života nakon treninga relaksacije kod oboljelih od SIC-a (van der Veek i sur., 2007). Pacijenti koji su završili trening relaksacije imali su znatno niže simptome, bolju kvalitetu života te veći broj dana bez simptoma u usporedbi s pacijentima u kontrolnoj skupini, i to čak i 12 mjeseci nakon završetka intervencije. Ipak, treba naglasiti da je kliničko smanjenje simptoma postignuto kod samo 23 % pacijenata, a da je prosječno smanjenje (težine i brojnosti) simptoma iznosilo 34 % (van der Veek i sur., 2007). U istraživanju u kojemu je korišteno nekoliko tehnika relaksacije (progresivna mišićna relaksacija, tehnike disanja i vođena vizualizacija) pokazalo se da su one kratkoročno uspješne u poboljšavanju anksioznih i depresivnih simptoma, a depresivnih simptoma i kvalitete života i dugoročno, odnosno, poboljšanje je zadržano 10 tjedana nakon završetka intervencije. Međutim, u tome istraživanju trening relaksacije nije doveo do poboljšanja GI simptoma (Thakur i sur., 2017). U općoj kliničkoj populaciji negativni efekti treninga relaksacije nisu uobičajeni, a među zabilježenima se spominju neželjene misli, strah od gubitka kontrole, uznemiravajuća osjetna iskustva te grčevi u mišićima. Oko 30 % pacijenata s generaliziranim anksioznim poremećajem izvještava o povećanoj napetosti tijekom prakticiranja progresivne mišićne relaksacije (Bernstein i sur., 2007), dok o nuspojavama specifično kod oboljelih od SIC-a nema dostupnih podataka. Nije jasno je li smanjenje napetosti mišića samo po sebi dovoljno da dovede do promjena koje su zabilježene nakon progresivne mišićne relaksacije, već je moguće da tijekom same intervencije dolazi do promjena u kognitivnim procesima, poput usmjeravanja pažnje ili stvaranja ugodnih misli, koje također mogu imati ključnu ulogu u promjeni autonomne aktivacije. Postoje i druge intervencije kojima je cilj postizanje duboke opuštenosti djelovanjem na iste

mehanizme autonomne pobuđenosti, poput *biofeedbacka*, dubokoga (dijafragmatskog) disanja, autogenoga treninga ili relaksacije istezanjem (Bernstein i sur., 2007). Zbog složenosti i duljine trajanja treninga tradicionalni protokoli progresivne mišićne relaksacije (*Vinjeta 6.*) ponekad se zamjenjuju nekima od spomenutih intervencija ili korištenjem skraćenih protokola. Iako su tehnike relaksacije korisne za smanjenje fiziološke aktivacije te povećanje samoeфикаsnosti pacijenata, važno ih je implementirati tako da ne potiču i ne održavaju neprimjerena ponašanja s ciljem preusmjerenja pažnje te izbjegavanja ili potiskivanja neugodnih iskustava jer takva ponašanja dugoročno mogu dovesti do pogoršanja GI simptoma (Lackner, 2020).

Upravljanje stresom

Poznato je da stres igra važnu ulogu u nastanku i održavanju simptoma SIC-a, ali i da sami GI simptomi ili pak strah od pojavljivanja simptoma za pacijente predstavljaju izvor stresa te se tako zatvara „začarani krug” iz kojega je pacijentu nemoguće izaći. Dodatno, dugoročna priroda SIC-a dovodi do sve težega suočavanja sa simptomima koji se pojavljuju iznenadno i na neočekivanim mjestima (Lackner i sur., 2007). Upravljanje stresom kod pacijenata oboljelih od SIC-a temelji se, dakle, na pretpostavci da će bolje suočavanje sa stresom dovesti do smanjenja simptoma jer su stres i GI simptomi u međusobnoj interakciji (Ljótsson i sur., 2011).

Suočavanje sa stresom odnosi se na kognitivne i ponašajne strategije (opisane u poglavlju 1.4.6.4.) o kojima ovisi hoće li stres koji doživljavamo imati posljedice na naše zdravlje. Specifično, adaptivnima se uglavnom smatraju strategije usmjerene na izvore stresa, odnosno tzv. problemu usmjerene strategije suočavanja, poput traženja informacija, rješavanja problema ili planiranja. Maladaptivnim se strategijama općenito smatraju one usmjerene na emocije, poput samokritiziranja, izbjegavanja, brige ili ruminacije (Jones i sur., 2006; Surdea-Blaga i sur., 2012), no treba naglasiti da nisu sve emocijama usmjerene strategije maladaptivne niti su neprimjerene u svim stresnim situacijama – primjerice, kad rješavanje problema nije moguće, važno je primjereno se usmjeriti na emocije (Miechenbaum, 2007). Drugim riječima, primjerenost pojedine strategije ovisi jednim dijelom o izvoru stresa, odnosno o karakteristikama stresne situacije. Stresni događaji mogu biti akutni i izolirani (npr. medicinski zahvati), ali mogu se pojaviti i u nizu (primjerice, nakon potresa ili druge prirodne katastrofe), dok kronični stres može biti povremen (npr. epizodičko pojavljivanje tjelesnih simptoma kao kod blagoga ili umjerenog SIC-a) ili kontinuiran (stalna izloženost izrazito ometajućim tjelesnim simptomima, npr. SIC s teškim simptomima; stalna

izloženost stresu u nekim profesijama, npr. medicinski djelatnici ili nastavnici). Izvori stresa razlikuju se s obzirom na mogućnost njihova kontroliranja, predvidljivost pojavljivanja, duljinu trajanja, ponavljanje i drugo. Ponekad su osobe izložene kombinaciji različitih stresnih događaja, što dodatno komplicira suočavanje s njima. Bez obzira na navedeno, upravljanje stresom, odnosno adaptivne strategije suočavanja uspješno se mogu poučavati te su neki protokoli za upravljanje stresom dostupni već više od pola stoljeća (Miechenbaum, 2007).

Intervencije upravljanja stresom u pravilu sadrže psihoedukativnu komponentu u okviru koje se pacijentima pojašnjava interakcija GI simptoma i stresa, nekakav oblik treninga relaksacije (npr. progresivna mišićna relaksacija) te poučavanje i uvježbavanje strategija rješavanja problema i/ili suočavanja. Postupnim izlaganjem pacijenta sve stresnijim situacijama (koje moraju biti individualizirane za svakoga ponaosob) najprije putem zamišljanja, a zatim i uživo, mijenjaju se kognitivne, afektivne i fiziološke reakcije na te situacije, uz korištenje tehnika relaksacije kad je to potrebno (Craske i sur., 2011; Fernandez i sur., 1998; Ljótsson i sur., 2011). U nekim intervencijama strategije rješavanja problema usmjeravaju pacijente na raščlanjivanje kompleksnih problema i situacija na manje, rješive probleme (Ljótsson i sur., 2011), a u drugima se pacijente uči da svoja disfunkcionalna ponašanja doživljavaju kao signale za primjenu adaptivnih strategija (Fernandez i sur., 1998). Primjer jednoga protokola treninga za izlaganje stresu prikazan je u *Vinjeti 7*.

VINJETA 7. *Trening izlaganja stresu* (preuzeto iz Miechenbaum, 2007)

Trening izlaganja stresu fleksibilni je oblik intervencije koju je moguće prilagođavati pojedincu, a autor je definira kao jednu od tehnika KBT pristupa. Riječ je o skupu općih principa i kliničkih smjernica koje se često koriste kao dodatni alat nekim drugim intervencijama. Cilj je te intervencije ojačati pacijentov repertoar za suočavanje sa stresom (intra- i interpersonalne vještine), kao i njegovo samopouzdanje i vjeru u vlastite mogućnosti suočavanja, i to na fleksibilan način. Ponekad je izvore stresa moguće mijenjati ili izbjeći, a ponekad nisu promjenjivi (gubitak osobe, kronična bolest). Stoga neke stresne situacije nisu podložne izravnomu rješavanju problema jer su rješenja ponekad nedostižna. U takvim situacijama emocionalno usmjeren set strategija suočavanja pokazuje se kao najprimjereniji (npr. usredotočena svjesnost, promjena perspektive, preusmjeravanje pažnje i humor). Trening izlaganja stresu naglašava da ne postoji jedan „točan” način za suočavanje s različitim izvorima stresa jer nešto što je učinkovito u jednoj situaciji ili u jednome trenutku u drugoj situaciji možda uopće neće biti primjenjivo.

Trening izlaganja stresu izvodi se kroz 3 faze: konceptualizacija, stjecanje vještina i konsolidacije te primjena i izvedba. Terapeut i pacijent zajedno

identificiraju odrednice stresa koji pacijent doživljava te zajedno provode rekonceptualizaciju stresa kroz poučavanje o stresu i njegovim aspektima, razjašnjavanje mitova i miskoncepcija te poučavanje strategija suočavanja sa stresom. Pacijent uvježbava korištenje različitih strategija na strukturiran i sustavan način.

Intervencije upravljanja stresom pokazuju se učinkovitima u smanjenju GI simptoma oboljelih od SIC-a (Craske i sur., 2011; Fernandez i sur., 1998; Ljótsson i sur., 2011; Thakur i sur., 2017), kao i u poboljšanju psihosocijalnoga funkcioniranja (Fernandez i sur., 1998; Ljótsson i sur., 2011), iako su u nekim istraživanjima dobiveni slabiji efekti na psihološke ishode (Craske i sur., 2011; Thakur i sur., 2017). Pritom 50 – 60 % pacijenata izvještava o dovoljnome poboljšanju simptoma (nakon 10 tjedana udio tih pacijenata pada na 44 %), ali treba naglasiti da je zabilježeno poboljšanje i u psihološkim i u GI simptomima bilo manje nego kod pacijenata koji su sudjelovali u KBT intervenciji (Craske i sur., 2011; Ljótsson i sur., 2011). Nalazi najnovije metaanalize o psihološkim intervencijama pokazuju da intervencije upravljanja stresom učinkovito smanjuju simptome SIC-a, ali u jednakoj mjeri kao i psihoedukacija i/ili psihološka podrška (Black i sur., 2020). Treba naglasiti da su neke komponente upravljanja stresom dio drugih, učinkovitijih intervencija, a nije dokraja jasno koliki je u tim intervencijama njihov pojedinačan doprinos terapijskim ishodima. Svakako treba naglasiti da intervencije upravljanja stresom počivaju na mehanizmima komunikacije osi mozak – crijeva, odnosno na interakcijama opisanima u BPS modelu, što ih zasigurno čini kompatibilnima s drugim, učinkovitijim terapijskim pristupima poput KBT-a.

Hipnoterapija usmjerena na crijeva

Hipnoza ili hipnoterapija usmjerena na crijeva odnosi se na standardiziranu proceduru, odnosno intervenciju namijenjenu tretmanu SIC-a koja pomoću sugestija i preusmjeravanja pažnje nastoji postići fiziološku samoregulaciju kod pacijenta (npr. smanjenje boli) (Lackner, 2020). Kao i druge intervencije bazirane na hipnozi, i ova se sastoji od indukcije fiksacije očiju, produbljivanja stanja transa povezanoga s brojanjem i zamišljanjem stupnjevitoga kretanja (penjanje po stubama, spuštanje dizalom i sl.), vođene i sustavne tjelesne relaksacije, „terapijske scene” (sadrži više osjetnih modaliteta i služi za dodatnu relaksaciju te kao metafora za unutarnji mir i udobnost), terapijskih sugestija (u ovome slučaju usmjerenih na mijenjanje simptoma SIC-a i GI funkcije) te posljednje – završetka transa (Palsson, 2006).

Strategije koje se koriste da bi se postigli povoljni terapijski ishodi te primjeri za svaku od njih nalaze se u *Tablici 21*.

Tablica 21. Strategije primijenjene u hipnoterapijskome Protokolu *Sjeverna Karolina* (Palsson, 2006)

Strategija	Primjer
Preusmjeravanje pažnje da bi se smanjilo doživljavanje simptoma – direktne i indirektne sugestije pacijentu da automatski sve manje i manje pažnje usmjerava na simptome	<i>Kako vaša osjetljivost na bol i nelagodu u crijevima polako blijedi i nestaje, tako sve manje i manje pažnje svaki dan pridajete svojim unutarnjim neugodnim osjećajima.</i>
Promjena perceptivnoga iskustva simptoma – sugestije o smanjenome intenzitetu ili učestalosti simptoma ili pozitivnoj promjeni u kvaliteti GI senzacija	<i>Čak i ako osjetite unutarnju nelagodu, vjerojatno ćete primijetiti da je iznenađujuće slaba, mnogo blaža nego prije.</i>
Sugestije o povećanju općega osjećaja zdravlja i ugone	<i>Svaki se dan osjećate ugodnije i zdravije, smireno poput ovoga prekrasnog vrta na osami.</i>
Sugestije za crijeva da postanu imuna na iritaciju i uznemirujuće životne događaje	<i>Postupno ćete se sve više osjećati kao da ništa ne može uznemiriti ili iritirati vaša crijeva.</i>
Sugestije i vizualizacija da bi se potaknula normalna i zdrava crijeva funkcija	<i>Kad napustite ovu seansu, vjerojatno ćete primijetiti da vam crijeva sve bolje i bolje funkcioniraju, zdravim, stabilnim i ugodnim ritmom koji vam ne stvara probleme.</i>

Klinički značajno smanjenje GI simptoma SIC-a uz hipnoterapiju usmjerenu na crijeva postiže oko 70 % pacijenata (Gonsalkorale i sur., 2003), a ta intervencija ima efekte i na povećanje nekih aspekata kvalitete života, kao i na smanjenje anksioznosti i depresivnosti. Postoje podaci o održavanju terapijskih efekata hipnoterapije tijekom čak 5 godina nakon završetka tretmana (Gonsalkorale i sur., 2003). Vrijedi spomenuti da negativne posljedice hipnoterapije nisu zabilježene u istraživanjima u kojima su ispitivane (Lindfors i sur., 2012). Primjer terapijske seanse iz jedne od intervencija hipnoterapije usmjerene na crijeva nalazi se u *Vinjeti 8*. Rezultati metaanaliza ukratko pokazuju da su hipnoterapija i KBT najučinkovitije psihoterapijske intervencije za SIC (Black i sur., 2020; Ford i sur., 2019; Laird i sur., 2016). Najveći broj istraživanja psiholoških tretmana za SIC bavio se upravo hipnoterapijom ili KBT-om, a u tim je istraživanjima sudjelovao i najveći broj pacijenata sa SIC-om. Smanjenje simptoma SIC-a postignuto kroz ta dva pristupa znatno je veće od onoga koje se postiže kroz psihoedukaciju

i/ili psihološku podršku pacijentima, koje i same imaju pozitivne efekte na terapijske ishode, a čini se da i terapijski efekti tih dvaju pristupa traju najdulje. Možda je najvažniji nalaz da su samo KBT i hipnoterapija usmjerena na crijeva učinkovite u smanjenju simptoma kod pacijenata koji imaju izražene simptome koji ne reagiraju na standardnu farmakoterapiju (Black i sur., 2020).

VINJETA 8. *Standardizirani tretman hipnozom za SIC – Protokol Sjeverna Karolina (preuzeto iz Palsson, 2006)*

Učinkovit također i za pacijente s teškim simptomima koji ne reagiraju na farmakoterapiju.

Isječak iz seanse (primjer vođene vizualizacije):

Vaše cijelo tijelo postaje ugodno opušteno. Vaše tijelo postaje sve više opušteno dok me slušate kako govorim. Sad ću polako brojati od jedan do dvadeset. Sa svakim sljedećim brojem osjećat ćete kako sve dublje ulazite u ugodno i opušteno hipnotičko stanje. Možda možete zamisliti kako sjedite na mekome i udobnom oblaku te polako tonete, sve dublje i dublje sa svakim brojem. Jedan... tonete sve dublje i dublje u hipnotičko stanje što ste više opušteni... dva... (*Dio izostavljen; odnosi se na brojanje uz sugestije za opuštanje.*)... dvadeset. Sad se nalazite u dubokome i ugodnom stanju hipnoze. Želim da sad zamislite nešto. Zamislite da stojite usred velike prostorije, velike sobe s bijelo obojenim zidovima i drvenim podom, zamislite da stojite bosonogi na drvenome podu... vizualizirajte i osjetite sobu jasno u svojim mislima, osjetite tvrdo drvo pod svojim stopalima. Pogledajte zid ispred sebe, na njemu su vrata, koncentrirajte se i vidite vrata na zidu ispred sebe. Sad bih volio da dođete do vrata, ali nemojte ih još otvoriti. Samo hodajte do suprotnoga zida i stanite ispred vrata. Usmjerite se na vrata, primijetite od čega su izrađena, primijetite kakvu kvaku imaju. Za nekoliko trenutaka, kad otvorite vrata i izađete van, zakoračit ćete na plažu. Prekrasnu, sunčanu plažu. Sad u svojim mislima otvorite vrata i izađite van. Izađite van. Sad ste na plaži. Možete jasno vidjeti i osjetiti plažu. Primijetite intenzivno plavo nebo... i blještavo sunce visoko iznad vas. Nema nijednoga oblaka na nebu... Primijetite blistanje sunca na površini mora. Osjećate toplinu sunca na svojem licu i svojoj odjeći. Pijesak je topao pod vašim stopalima. (*Dio izostavljen; odnosi se na druge osjete: miris i zvukove.*)

Intervencije usredotočene svjesnosti

Usredotočena svjesnost (engl. *mindfulness*) odnosi se na usmjeravanje pažnje na sadašnji trenutak, i to na neprosuđujući ili prihvaćajući način. Taj koncept proizlazi iz budističke filozofije i tradicionalno se postiže prakticiranjem meditacije. U novije vrijeme, kreiranjem intervencija

temeljenih na usredotočenoj svjesnosti, a namijenjenih različitim kliničkim populacijama, usredotočena se svjesnost postiže i na druge načine, strukturiranim vježbama ili protokolima za uvježbavanje te kroz terapiju temeljenu na usredotočenoj svjesnosti (Fjorback i sur., 2012). Usredotočena svjesnost predstavlja jedinstven pristup BPS modelu SIC-a, naglašavajući interakcije između psihosocijalnih i fizioloških aspekata, ističući pritom ulogu samoregulacije u fiziološkome funkcioniranju te uključujući i kapacitet za kognitivno restrukturiranje. Osnovna tehnika koju koriste različite intervencije uključuje usmjeravanje na disanje ili na neki objekt kao točku fokusa, u kombinaciji s otpuštanjem kognitivnih fiksacija na misli o prošlosti ili budućnosti (Gaylord i sur., 2011).

U tretmanu SIC-a relativno se često koriste intervencije smanjenja stresa temeljene na usredotočenoj svjesnosti (MBSR, prema engl. *Mindfulness-Based Stress Reduction*), a ponekad i kognitivna terapija temeljena na usredotočenoj svjesnosti (MBCT, prema engl. *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*). MBSR usmjerava se na neadaptivne psihosocijalne procese poput ruminacije, brige i slabe emocionalne regulacije, što potencijalno može dovesti do smanjenja simptoma te poboljšanja fizioloških procesa i kvalitete života. Povećanje svjesnosti o vlastitoj reprezentaciji mentalnih reakcija na unutarnje i vanjske podražaje potencijalno može olakšati emocionalno procesiranje i suočavanje s efektima kronične bolesti, kao i poboljšati samoučinkovitost i osjećaj kontrole (Zernicke i sur., 2012). Prakticiranje usredotočene svjesnosti putem sjedeće meditacije, skeniranja tijela i joge te uključivanje tih praksi u svakodnevni život kao resursa za suočavanje s izraženim tjelesnim simptomima ili teškim emocionalnim situacijama cilj je MBSR-a. Za razliku od MBSR-a, MBCT dodatno obuhvaća i elemente kognitivne terapije. Pacijente se uči kako primijetiti da ruminiraju te kako identificirati specifične obrasce mišljenja (Fjorback i sur., 2012). Primjer intervencije usredotočene svjesnosti prikazan je u *Vinjeti 9*.

VINJETA 9. Primjer dijela *Programa usredotočene svjesnosti* (preuzeto iz Gaylord i sur., 2009)

Tehnike usredotočene svjesnosti pripadaju bihevioralnim pristupima kojima je cilj voljna samoregulacija pažnje kroz njezino preusmjeravanje na sadašnji trenutak, i to na neprosuđujući ili prihvaćajući način. Program smanjenja stresa temeljen na usredotočenoj svjesnosti, specifično prilagođen za SIC, koji je predložila američka skupina kliničara i istraživača, traje 8 tjedana te uz tehnike usredotočene svjesnosti koristi i tehnike joge, relaksacije, psihoedukaciju i grupno dijeljenje iskustava, a osim svakodnevnih vježbi koje pacijenti samostalno izvode kod kuće, vode i dnevnik u kojemu trebaju bilježiti vježbe i tehnike koje koriste.

Program obuhvaća neke od sljedećih tema i tehnika:

- uvježbavanje dijafragmatskoga disanja;
- skeniranje tjelesnih senzacija;
- sjedeća meditacija;
- usmjeravanje na svjesnost o ugodnim događajima;
- povećanje svjesnosti o suptilnim tjelesnim pokretima;
- zadržavanje u trenutku i opažanje misli;
- poučavanje o psihofiziologiji stresnoga odgovora;
- svjesnost o dolazećim i prolazećim mislima;
- poučavanje o emocionalnoj inteligenciji;
- korištenje metafora u istraživanju usredotočene svjesnosti;
- svjesnost o emocijama i njihova identifikacija;
- svjesnost o prehrani.

Općenito, pokazalo se da su intervencije MBSR-a učinkovite za poboljšanje mentalnoga zdravlja kod nekliničkih i kliničkih populacija, no podaci o tjelesnome zdravlju nisu jednoznačni. Kod kliničkih populacija s fizičkim bolestima MBSR umanjuje psihološki stres i poboljšava dobrobit pacijenata, dok kod psihijatrijskih populacija smanjuje simptome stresa, anksioznosti i depresivnosti ili pomaže pacijentima suočiti se s tim simptomima (Fjorback i sur., 2012). Kad je riječ o MBSR-u za SIC, jedna prethodno spomenuta metaanaliza pokazala je da intervencije usredotočene svjesnosti nisu učinkovite u smanjenju simptoma SIC-a, iako je udio pacijenata s poboljšanjima bio veći nego u kontrolnoj skupini, no analiza je uključivala samo dvije takve studije (Ford i sur., 2019). Druga metaanaliza, koja je uključivala nekoliko istraživanja u kojima je korištena meditacija usredotočene svjesnosti za SIC, pokazala je da su psihološke intervencije općenito učinkovite u smanjenju GI simptoma SIC-a, i to neposredno nakon tretmana te nakon 6 i 12 mjeseci. Autori naglašavaju da je izrazito teško razmatrati zasebnu učinkovitost pojedinih terapijskih pristupa jer većina intervencija kombinira tehnike iz više različitih pristupa (Laird i sur., 2016). Stoga je moguće da autori različitih metaanaliza istu intervenciju kategoriziraju na različite načine, što otežava usporedbu. Nalazi pojedinačnih istraživanja pokazuju da je MBSR učinkovit u postizanju klinički značajnoga smanjenja simptoma kod 50 % (Zernicke i sur., 2012) do 70 % pacijenata (Gaylord i sur., 2011), pri čemu je uspješniji od psihoedukacije i grupa za podršku te dodatno dovodi do smanjenja anksioznosti i depresivnosti i poboljšanja kvalitete života, a efekti se zadržavaju 6 mjeseci nakon terapije (Gaylord i sur., 2011; Zernicke i sur., 2012).

Psihodinamski pristup

Najraniji pokušaji implementacije psihoterapije u tretmanu SIC-a uključivali su upravo psihodinamski pristup. Intervencije u okviru toga pristupa fokusiraju se na otkrivanje nesvjesnih procesa kod pacijenta kroz njihove manifestacije u pacijentovu ponašanju, odnosno usmjerene su na razumijevanje utjecaja koje događaji iz prošlosti imaju na ponašanje i doživljavanje u sadašnjosti. Psihodinamska terapija može trajati od nekoliko seansi (nekoliko tjedana) do više desetaka seansi (nekoliko godina), a specifična je po korištenju terapijskoga odnosa kao modela za identificiranje pacijentova interakcijskog stila, prisutnoga i u drugim interpersonalnim odnosima, koji može biti povezan sa zdravstvenim ishodima (Lackner, 2020).

Psihodinamska interpersonalna terapija najčešće je korištena psihodinamska intervencija za SIC, a specifična je po ograničenome trajanju i relativno strukturiranome formatu, netipičnim karakteristikama za psihodinamski pristup. Ta intervencija u manjoj mjeri naglašava psihodinamske interpretacije (interpretacije otpora, snova i obrambenih mehanizama) koje su tipične za druge intervencije i modele toga pristupa, a više se usmjerava na istraživanje pacijentovih osjećaja te njihovo preoblikovanje u kontekstu razgovora s terapeutom. Intervencija je prije svega namijenjena pacijentima čiji problemi i simptomi proizlaze iz poremećenih interpersonalnih odnosa, stoga je primjenjiva za pacijente sa širokim spektrom smetnji i simptoma, uključujući i SIC. Glavni je zadatak terapeuta u suradnji s pacijentom razviti „zajednički jezik osjećaja” i odnos „osamljivanja – združivanja” (Guthrie, 1999). Primjena te intervencije temelji se na sedam različitih, ali povezanih komponenti, neke od kojih je moguće naći i u drugim psihoterapijskim pristupima, no ovdje se kombiniraju na jedinstven način. Komponente i njihovi opisi navedeni su u *Tablici 22*.

Tablica 22. *Komponente Psihodinamske interpersonalne terapije (Guthrie, 1999)*

Komponenta	Pojашnjenje
Eksploratorna teorijska osnova	Jedan je od glavnih ciljeva identificirati interpersonalne teškoće koje izazivaju ili održavaju simptome.
Zajedničko razumijevanje	Izjave Terapeut ne koristi pitanja, već izjave da terapijski odnos ne bi bio jednostran i da pacijent ne bi osjećao pritisak da mora odgovoriti na pitanje.
	Zajednički jezik Terapeut smatra terapijski odnos, pa tako o njemu i govori, kao zajedničko istraživanje u kojemu je i on sudionik.
	Pregovarački stil U suradnji pacijenta i terapeuta, kroz niz postupnih prilagodbi, razumijevanje se sve više približava pacijentovu iskustvu.

Komponenta	Pojašnjenje
Metafore	Metafore služe unošenju živosti u neku ideju, proširivanju razumijevanja nekoga iskustva ili koncepta te produbljivanju razine emocionalne razmjene između terapeuta i pacijenta.
Razumijevanje hipoteza	Način poticanja istraživanja i razumijevanja pacijentovih osjećaja, posebno povezano s interpersonalnim odnosima.
Biti u dodiru s emocijama	Usmjeravanje na „ovdje i sada”, odnosno na ono što pacijent doživljava tijekom razgovora.
Usmjeriti se na teške osjećaje	Ponekad pacijent može izražavati neku emociju bez da je toga svjestan. S druge strane, može se dogoditi da pacijent ne pokazuje emocionalnu reakciju na situaciju u kojoj se ona očekuje.
Stići uvid	Povezujuće hipoteze Kad god je moguće, terapeut bi trebao povlačiti paralele ili isticati obrasce u različitim interpersonalnim odnosima iz prošlosti i sadašnjosti pacijenta, uključujući i terapijski odnos.
	Objašnjavajuće hipoteze Te hipoteze nastoje objasniti razloge u podlozi poteškoća u odnosima. Obično su povezane s nekim ponavljajućim obrascem maladaptivnoga ponašanja.
Primjeren slijed intervencija	Važno je da se komponente intervencije koriste na smislen način, primjerenim redoslijedom. Npr. važno je najprije se zadržati na osjećajima, zatim povezivati obrasce interpersonalnih odnosa i tek nakon toga ponuditi moguća objašnjenja.
Stvoriti promjene	Terapeut treba aktivno poticati i isticati promjene koje pacijent čini tijekom terapije.

Kad se ta intervencija koristi kao kratka terapija, što je slučaj u većini istraživanja u kojima je ispitivana njezina primjena za tretman SIC-a, sadrži ukupno 8 seansi koje se održavaju tijekom razdoblja od tri mjeseca (Creed i sur., 2003). Prikaz strukture takvoga oblika intervencije nalazi se u *Vinjeti 10*.

VINJETA 10. *Struktura kratkoga oblika psihodinamske interpersonalne terapije* (Guthrie, 1999).

Posebno učinkovita kod pacijenata s izraženim interpersonalnim problemima i/ili visokim razinama anksioznosti i depresivnosti.

Intervencija se sastoji od ukupno 8 seansi, a neke su od obuhvaćenih tema:

- Povijest simptoma;
- Zadržavanje na osjećajima i njihovo istraživanje;
- Priroda interpersonalnih odnosa;

- Povezivanje razvoja ili održavanja simptoma s interpersonalnim poteškoćama;
- Facilitacija istraživanja skrivenih i negativnih osjećaja;
- Identifikacija čimbenika koji pogoršavaju simptome;
- Pregled uvida i dobitaka ostvarenih terapijom;
- Naglašavanje promjena;
- Pregled pacijentova samostalnoga nastavka rada na sebi nakon završetka terapije.

Neki podaci govore da smanjenje GI simptoma nakon psihodinamske interpersonalne terapije doživljava oko 70 % pacijenata (Guthrie i sur., 1991), no oni nisu konzistentno replicirani kao kod nekih drugih terapijskih pristupa. Istraživanja govore i o znatnome smanjenju anksioznosti i depresivnosti kod oboljelih od SIC-a te o zadržavanju terapijskih efekata najmanje godinu dana (Creed i sur., 2003). Čini se da je učinkovitost te intervencije za povećanje kvalitete života usporediva s onom dobivenom nakon farmakoterapije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) (Creed i sur., 2003). Nalazi metaanaliza također pokazuju da su psihodinamske intervencije učinkovite u smanjenju simptoma SIC-a, ali u jednakoj mjeri kao psihoedukacija i/ili psihološka podrška (Black i sur., 2020; Ford i sur., 2019). Iako je intenzivno korišten u posljednjih nekoliko desetljeća, psihodinamski pristup sve je manje zastupljen u tretmanu SIC-a, što ne mora nužno biti povezano s njegovom učinkovitošću, već s praktičnošću, jasnijom strukturom i kratkoćom primjene intervencija koje pripadaju drugim pristupima, poput KBT-a (Lackner, 2020).

Kognitivno-bihevioralni pristup

U prethodnim je poglavljima ove monografije opisan kognitivno-bihevioralni model SIC-a kao najistaknutiji specifični BPS model koji nudi opći okvir za razumijevanje samoga poremećaja, ali ujedno pruža i učinkovit način njegova liječenja (detaljan opis postavki modela nalazi se u poglavlju 1.4.6.). Pritom je istaknuto da se navedeni model temelji na kognitivno-bihevioralnome terapijskom pristupu emocionalnim poremećajima koji je originalno kao kognitivni pristup formulirao Beck još 60-ih godina prošloga stoljeća (Beck, 2005). S vremenom su kognitivne terapijske tehnike povezane i integrirane s bihevioralnim pristupima, što je rezultiralo stvaranjem kognitivno-bihevioralnih tretmana za različite poremećaje kojima se u osnovi nalazi zajednički skup osnovnih principa i pretpostavki (Hazlett-Stevens i Craske, 2002; 2008). Prvo, psihološkoj disfunkciji pristupa se u terminima mehanizama učenja i procesiranja informacija. Npr. neka ponašanja mogu

biti rezultat naučenih reakcija (klasičnoga uvjetovanja) na averzivne podražaje čak i kad ti podražaji više nisu prisutni. Iz istraživanja takvih odnosa proizašle su terapije koje se usmjeravaju na poučavanje pacijenta da maksimalizira pozitivna potkrepljenja koja dobiva za adaptivna ponašanja, a minimalizira potkrepljenja za maladaptivna ponašanja. Dodatno, distorzije (iskrivljavanja) u obradi informacija (obraćanju pažnje, pamćenju, interpretaciji situacija) o sebi i svojoj okolini ključne su za mnoge psihološke i bihevioralne poteškoće. Stoga se u osnovi kognitivnih terapija nalazi poučavanje vještinama mijenjanja procjene te promjene sržnih vjerovanja i s njima povezanih pristranosti u pažnji i pamćenju. Drugo, prema KBT pristupu ponašanje je rezultat specifičnih okolinskih i unutarnjih stanja. Kognitivne procese i ponašanja smatra se adaptivnima i podložnima promjeni te se stoga terapija usmjerava na one simptome i ponašanja koji su identificirani kao problematični, posebice na one aspekte koje se smatra centralnima za pacijenta. Promjene u tim centralnim svojstvima trebale bi rezultirati promjenama u maladaptivnim mislima, emocijama i ponašanjima. Treća je pretpostavka da terapijska promjena nastaje kroz novo učenje, koje nadvladava stare oblike neprilagođenoga učenja i procesiranja informacija. Na primjer, izlaganje situacijama koje smo prethodno izbjegavali dovodi do učenja novih ponašanja i novih procjena o njihovoj sigurnosti. Nadalje, poučavanje strategijama suočavanja (npr. trening asertivnosti ili trening relaksacije) također je često dio KBT intervencija jer s vremenom, uz ponavljanje i uvježbavanje, korištenje novih strategija suočavanja dovodi do adaptivnih odgovora na situacijske zahtjeve (Hazlett-Stevens i Craske, 2008).

Kad te teorijske postavke primijenimo specifično na SIC, možemo reći da se KBT pristup SIC-u temelji na pretpostavci da pacijenti imaju neke deficite u vještinama (slaba regulacija fiziološkoga uzbuđenja, pretjerano oslanjanje na ponašanja izbjegavanja) koji ometaju interakcije mozga i crijeva, a mogu biti odraz pristranosti njihovih kognicija. Isti procesi koji stvaraju deficite u vještinama mogu se koristiti da bi se te deficite smanjilo. Drugim riječima, učenjem novih vještina pacijenti stječu kontrolu nad vlastitim GI simptomima te s vremenom uspijevaju samostalno upravljati svojim simptomima (ako ne i u potpunosti ih kontrolirati) (Lackner, 2020). U istraživanjima se pokazalo da KBT dovodi do povećanja samoučinkovitosti pacijenata, uvjerenja koje pacijenti imaju o svojoj sposobnosti kontrole i upravljanja simptomima SIC-a, što posljedično rezultira smanjenjem GI simptoma. Prema tome, povećanje samoučinkovitosti moglo bi biti jedan od mehanizama postizanja terapijske promjene putem KBT terapije (Lackner i Jaccard, 2021).

KBT pristup SIC-u prije svega je znanstveni pristup, ne samo zbog svoje jasne teorijske utemeljenosti i empirijski provjerenih tehnika i procedura, već

zato što je riječ o tretmanu utemeljenome na učenju, koji poučava pacijenta da preuzme znanstveni pristup u sagledavanju svojih ponašanja i misli putem promatranja, prikupljanja podataka i njihove analize (Lackner, 2020). Cilj je tretmana u okviru KBT pristupa naučiti pacijenta praktičnim vještinama za savladavanje specifičnih, aktualnih problema koji definiraju njegovu svakodnevicu. U skladu s time, velik dio rada na sebi i napretka koji pacijent postiže odvija se izvan seansi s terapeutom, u stvarnome okruženju gdje se problematična ponašanja i misli najčešće i pojavljuju. Terapeut ima ulogu učitelja i trenera koji na temelju pacijentovih pritužaba i njihova razumijevanja definira strukturu, tehnike i ciljeve tretmana. Nakon svake seanse pacijent dobiva zadatke i vježbe koje samostalno uvežbava te se svaka sljedeća seansa nadograđuje na prethodnu (Lackner, 2020). Bez obzira na njihove zajedničke značajke, s obzirom na to da postoji nekoliko KBT intervencija za SIC, ne možemo govoriti o jednoj jedinstvenoj intervenciji, već se one u određenoj mjeri razlikuju u kombinacijama tehnika koje koriste. Na primjer, KBT s minimalnim kontaktom stavlja naglasak na kognicije i ispravljanje pretjerano naglašenih procjena prijetnje (Lackner i sur., 2018), dok se jedan od protokola KBT-a putem interneta (Ljótsson i sur., 2014) fokusira na izlaganje averzivnim situacijama s ciljem smanjenja pretjeranoga izbjegavanja. Terapija izlaganjem detaljno je opisana u ovome poglavlju nakon KBT pristupa, a opisi i primjeri ostalih tehnika koje u nekoj mjeri koriste sve KBT intervencije za SIC nalaze se u *Tablici 23*.

Tablica 23. Tehnike i vještine obuhvaćene KBT protokolima za SIC (prilagođeno prema Lackner i sur., 2018; Lackner, 2020; Ljótsson i sur., 2014)

Vještine i tehnike	Pojašnjenja	Primjeri
Samonadgledanje	Samostalno praćenje i bilježenje misli, osjećaja, ponašanja i situacija koje prate GI simptome. Bilježeći svoje simptome i ono što im prethodi, pacijenti uočavaju obrasce i uče da imaju određeni stupanj kontrole nad simptomima.	Pacijenti vode dnevnik stresnih događaja i pritom odgovaraju na pitanja. Npr. <i>O čemu ste razmišljali za vrijeme stresne situacije? Koje ste tjelesne senzacije doživljavali? Što ste učinili da biste se nosili sa svojim osjećajima, mislima ili senzacijama?</i>
Edukacija pacijenata	Psihoedukacija o različitim aspektima SIC-a u kontekstu BPS modela.	Informacije o interakciji kognicija, emocija i ponašanja te njezinim efektima na održavanje simptoma.
Mišićna relaksacija	Uvežbavanje mišićne relaksacije da bi se smanjilo fiziološko uzbuđenje i povećala kontrola nad GI simptomima.	Progresivna mišićna relaksacija

Vještine i tehnike	Pojašnjenja	Primjeri
Kognitivno restrukturiranje	Kognitivno restrukturiranje ima tri cilja: identificirati i razumjeti kako negativni osjećaji koji se stvaraju u stresnim situacijama dovode do nepoželjnih misli i reakcija (bol, crijevne poteškoće); evaluirati točnost i korisnost tih misli; razviti alternativne, „suprotstavljajuće misli” koje mogu mijenjati intenzitet GI simptoma i opterećenost njima.	Primjeri pitanja koja si pacijenti postavljaju: <i>Koje dokaze imam za ovu misao? Jesu li moje misli utemeljene na činjenicama ili osjećajima? Postoji li alternativno objašnjenje ili način gledanja na stvari?</i>
Fleksibilno rješavanje problema	Pacijente se poučava interpretirati kontekstualne znakove (da bi uspješno procijenili mogućnost kontrole) i koristiti primjerene strategije suočavanja (u skladu sa zahtjevima stresne situacije).	Problemi koje je moguće kontrolirati trebaju suočavanje temeljeno na rješenjima – definiranje problema, razmatranje alternativnih rješenja i implementacija. U slučaju kad probleme nije moguće kontrolirati primjerenije je usmjeriti se na suočavanje s emocijama.
Modificiranje bazičnih vjerovanja	Bazična su vjerovanja duboko ukorijenjena, nefleksibilna, apsolutna i generalizirana vjerovanja koja imamo o svijetu i drugim ljudima. Primjeri su takvih vjerovanja <i>Svijet je opasno mjesto.; Moram biti savršen/-a.; Svaki problem ima rješenje.</i>	Na temelju „dokaza” ili iskustava iz stvarnoga života pacijent stječe uvid u netočnost svojega bazičnog vjerovanja (npr. pomoću vođenja dnevnika i sl.).
Prevenција posrtaja (relapse)	Pacijente se poučava strategijama prevencije posrtaja koje će koristiti nakon završetka terapije te ih se poučava kako njima upravljati ako i kad se oni dogode.	Poučavanje strategijama za ranu identifikaciju znakova koji prethode posrtaju (misli, osjećaji) ili situacija i okolnosti u kojima je posrtaj moguć te za prevenciju posrtaja i suočavanje s njima ako se ipak dogode.
Izlaganje averzivnim podražajima	Pacijente se postupno izlaže situacijama (odlazak na put, izlazak u restoran) koje inače izbjegavaju zbog straha od pojavljivanja GI simptoma.	Pacijenti postupno uvežbavaju izlaganje, smanjujući izbjegavajuća ponašanja i ponašanja kontrole.

U *Vinjeti 11.* nalazi se prikaz tema koje se obrađuju u okviru internetske platforme za tretman SIC-a razvijene u Ujedinjenome Kraljevstvu (Everitt i

sur., 2019a). Program se sastoji od 8 modula čije predviđeno samostalno izvođenje putem interneta traje od 9 do 12 tjedana. Osim toga, pacijenti sudjeluju u ukupno četiri individualne telefonske seanse s terapeutom, raspoređene tijekom 9 tjedana.

VINJETA 11. Raspored tema obuhvaćenih internetskom platformom *Regul8* (Everitt i sur., 2019a).

Učinkovita također za pacijente s teškim simptomima koji ne reaguju na farmakoterapiju.

Tema seanse / modul	Zadaci i aktivnosti
<i>Seansa 1.</i> Razumijevanje SIC-a	Objašnjenje osi mozak – crijeva te zašto ljudi doživljavaju simptome SIC-a.
<i>Seansa 2.</i> Procijenite svoje simptome	Procjena simptoma u odnosu na stres i dnevne rutine te razvoj osobnoga modela ponašanja, misli i osjećaja.
<i>Seansa 3.</i> Upravljanje simptomima i hranjenjem	Davanje informacija o prehrambenim navikama usmjereno na ponovno uvođenje izbjegavane hrane i pružanje informacija o tome kako održavati pravilan raspored hranjenja.
<i>Seansa 4.</i> Vježba i aktivnost	Postavljanje ciljeva za povećanje količine vježbanja ili održavanje dobrih navika.
<i>Seansa 5.</i> Identificiranje obrazaca mišljenja	Objašnjenje utjecaja maladaptivnih misli na simptome SIC-a. Identificiranje obrazaca mišljenja i vođenje dnevnika o mislima.
<i>Seansa 6.</i> Alternativne misli	Pregled maladaptivnih misli koje su pacijenti identificirali putem svojih osobnih modela te razvijanje alternativnih misli.
<i>Seansa 7.</i> Upravljanje stresom i spavanjem	Pružanje informacija o tehnikama relaksacije, upravljanja stresom te kako održavati pravilan raspored spavanja.
<i>Seansa 8.</i> Procesiranje emocija, upravljanje pogoršanjima simptoma i održavanje poboljšanja stanja	Istraživanje načina za identificiranje, prihvaćanje i upravljanje emocijama; postavljanje dugoročnih ciljeva za nastavak upravljanja simptomima SIC-a i upravljanja mogućim pogoršanjima simptoma u budućnosti.

Čini se da su neki aspekti KBT intervencija za SIC razvijenih u novije vrijeme posebno praktični i prihvatljivi za pacijente. Novije su intervencije usmjerene na rješavanje problema, relativno su kratke i vremenski ograničene, a njihove tehnike i procedure vrlo su jasne i standardizirane, što je u suprotnosti s tradicionalnim psihoterapijskim pristupima u kojima je veći

naglasak na razgovoru pacijenta i terapeuta. Zapravo, najučinkovitije psihološke intervencije za SIC (KBT i hipnoterapija) dostupne su u obliku standardiziranih protokola za kliničare, stoga je njihova šira primjena znatno olakšana (Lackner, 2020).

Osim u tehnikama koje koriste, intervencije se razlikuju u metodama rada koje primjenjuju, načinima kontakta s pacijentima te vremenskim trajanjem, a usporedba najučinkovitijih intervencija prema tim karakteristikama nalazi se u *Tablici 24*.

Tablica 24. Način izvođenja i trajanje različitih KBT intervencija za SIC

Vrsta KBT intervencije	Kratak opis
Standardna KBT	Individualne seanse uživo s terapeutom, jednom tjedno u trajanju od 60 minuta. Ukupno traje 10 tjedana (10 seansi).
Samostalno primijenjena KBT – KBT s minimalnim kontaktom (Lackner i sur., 2018)	Individualne seanse uživo s terapeutom (60 minuta), svaka 2 – 4 tjedna, ukupno 4 puta tijekom 10 tjedana (u 1., 5., 8. i 10. tjednu). Snažno se oslanja na pisane materijale za samostalno učenje.
KBT putem telefona (Everitt i sur., 2019a)	Individualne telefonske seanse s terapeutom (60 minuta), ukupno 6 puta tijekom 9 tjedana (u 1., 2., 3., 5., 7. i 9. tjednu). Dodatne seanse (60 minuta) 4 mjeseca nakon početka i 8 mjeseci nakon početka intervencije. Detaljni priručnik za samostalno učenje i uvježbavanje.
KBT putem interneta (Ljótsson i sur., 2014)	Samostalno proučavanje materijala na internetu koji sadrže i edukativne tekstove i upute za samostalno izvođenje vježbi, ukupnoga trajanja 10 tjedana. Pacijente se potiče da jednom tjedno javljaju svoj napredak terapeutu (također putem interneta) koji pruža povratne informacije u obliku opće podrške, korektivnih psihoedukativnih informacija te smjernica za izvođenje i evaluaciju vježbi.
Kratka KBT putem interneta (Everitt i sur., 2019a)	Pristup interaktivnoj internetskoj platformi (<i>Regul8</i>) kreiranoj za tretman SIC-a (program traje između 9 i 12 tjedana). Individualne telefonske seanse s terapeutom (30 minuta), ukupno 3 puta tijekom 9 tjedana (u 1., 3. i 5. tjednu). Dodatne seanse (30 minuta) 4 mjeseca nakon početka i 8 mjeseci nakon početka intervencije.

Samostalno primijenjena KBT ili KBT s minimalnim kontaktom intervencija je američke skupine kliničara i istraživača (Lackner i sur., 2018) koju je kao učinkovit i empirijski potvrđen tretman za SIC priznala Američka psihološka asocijacija (APA), krovna organizacija psihologa u SAD-u. Ta se oznaka dodjeljuje samo tretmanima koji su se pokazali učinkovitijima od placebo efekta, farmakoterapije i drugih (psiholoških) tretmana, i to isključivo na temelju nalaza više istraživanja koje su provele najmanje dvije nezavisne skupine istraživača (Lackner, 2020).

Udio pacijenata koji postižu klinički značajno smanjenje GI simptoma nakon standardne KBT intervencije i KBT intervencije s minimalnim kontaktom kreće se oko 70 %, a zadržava se najmanje godinu dana nakon završetka terapije (Lackner i sur., 2019). Klinički značajno poboljšanje nakon kratke KBT-e putem interneta i KBT-e putem telefona postiže 60 % pacijenata s teškim simptomima koji ne reagiraju na farmakoterapiju, a dvije godine nakon završetka tretmana takvo poboljšanje zabilježeno je kod čak 70 % pacijenata (Everitt i sur., 2019b). Novije metaanalize pokazuju da su upravo KBT intervencije (uz hipnoterapiju), poput KBT-e s minimalnim kontaktom te standardne individualne KBT-e i grupne KBT-e, tretmani za koje postoji najkonzistentnija potpora u nalazima istraživanja, a koje su učinkovitije od aktivnih kontrolnih programa (poput psihoedukacije) koji sami po sebi imaju pozitivne efekte na terapijske ishode (Black i sur., 2020). Osim učinkovitoga smanjenja GI simptoma, KBT dovodi i do bitnih poboljšanja u psihosocijalnome funkcioniranju pacijenata sa SIC-om, uključujući kvalitetu života, visceralnu anksioznost te negativne kognicije (Craske i sur., 2011; Ljótsson i sur., 2011). Zaključno, KBT pristup obuhvaća najučinkovitije intervencije za SIC koje su od svih psiholoških tretmana za SIC najtemeljitije istražene, i to u studijama koje zadovoljavaju najviše istraživačke i kliničke standarde. Ipak, slično kao i kod drugih pristupa, specifične aspekte toga pristupa potrebno je dodatno istražiti da bismo rasvijetlili mehanizme postizanja terapijskoga efekta te da bismo točno znali koji će pacijenti postići oporavak pomoću tih intervencija (Lackner, 2020).

Terapija izlaganjem

Terapija izlaganjem uključuje sustavno i ponavljano izlaganje podražajima koji izazivaju averzivne reakcije (npr. strah) uz suzdržavanje od ponašanja konzistentnih s emocionalnim odgovorom (npr. izbjegavanje i kontrola) i/ili uz uključivanje u ponašanja koja su nekonzistentna s emocionalnim odgovorom (npr. prilaženje). Pretpostavlja se da će ponovljeno izlaganje averzivnomu podražaju dovesti do dugoročnoga gašenja ili inhibicije emocionalnoga odgovora (Craske i sur., 2011). Izlaganje

u sklopu KBT pristupa SIC-u temelji se na pretpostavljenoj ulozi visceralne anksioznosti u održavanju i pogoršavanju simptoma SIC-a. Visceralna anksioznost odnosi se na sve kognitivne, afektivne i ponašajne odgovore koji proizlaze iz straha i anksioznosti od GI simptoma i senzacija te situacija u kojima se oni pojavljuju. Visceralna anksioznost karakterizirana je hipervigilnošću i zabrinutošću oko GI senzacija i simptoma, koje se često generaliziraju u strah od pojavljivanja simptoma u neprimjerenim situacijama, što može rezultirati izbjegavajućim ponašanjem koje nadilazi jačinu doživljenih simptoma (Van Oudenhove i sur., 2016). Takva disfunkcionalna ponašanja (izbjegavanje i kontrola) mogu povećati usmjerenost na simptome i smanjiti kvalitetu života, što zauzvrat dovodi do pogoršanja simptoma. Prema tome, tretman usmjeren ne samo na kognitivne i afektivne, već i na ponašajne aspekte visceralne anksioznosti može dovesti do smanjenja efekata koje simptomi imaju te do prekida začaranoga kruga održavanja simptoma (Ljótsson i sur., 2011). Terapija izlaganjem ne dovodi do trenutalnoga smanjenja simptoma (poput npr. relaksacije), već je riječ o procesu tijekom kojega pacijent uvježbava doživljavanje simptoma u neugodnim situacijama, što će putem spontanijih procesa gašenja (iz konteksta učenja uvjetovanjem) dovesti do dugoročnoga smanjenja simptoma. Tijekom toga procesa koriste se tehnike usredotočene svjesnosti kao strategije za suočavanje s averzivnim iskustvima (simptomima i senzacijama). Osim toga, smanjeno izbjegavanje različitih situacija povećat će kvalitetu života, čime će i sami simptomi postati manje opterećujući i stresni te doprinijeti poboljšanju terapijskih ishoda izlaganja (Ljótsson i sur., 2014). Istraživanja o terapiji izlaganjem za panični poremećaj pokazuju da je upravo usmjerenost na simptome i senzacije ključna za učinkovitost izlaganja jer vježbe disanja i relaksacije (koje smanjuju fiziološku aktivaciju) mogu umanjiti njezine terapijske efekte (Barlow, 2010). Stoga se tijekom izlaganja averzivnim podražajima kao strategiju suočavanja nastoji koristiti druge tehnike (poput usredotočene svjesnosti). Detaljan opis visceralne anksioznosti, ponašanja izbjegavanja i kontrole te začaranoga kruga održavanja simptoma nalazi se u poglavljima 1.4.6. i 1.4.7.

U KBT pristupima terapiji anksioznih poremećaja uobičajeno se koristi izlaganje, s ciljem smanjenja straha i izbjegavanja tjelesnih i situacijskih podražaja. S druge strane, većina KBT intervencija za SIC nije usmjerena na strah i izbjegavanje te ne obuhvaća izlaganje kao tehniku smanjenja visceralne anksioznosti. Neka istraživanja pokazuju da dio terapeuta smatra izlaganje neetičnom i neučinkovitom tehnikom (Olatunji i sur., 2009), stoga je moguće njihovo oklijevanje pri izboru terapije izlaganjem za svoje pacijente. Tehnika izlaganja simptomima i averzivnim situacijama nužno dovodi do kratkotrajnoga pogoršanja simptoma i stresa (jer je to dio

mehanizma za gašenje naučenih reakcija), ali o njemu izvještava samo manji dio pacijenata (17 % neposredno i 5 % nakon 6 mjeseci) te je uglavnom riječ o pogoršanjima manjega intenziteta, posebice kad govorimo o dugoročnim efektima (Ljótsson i sur., 2014). U novije vrijeme pojavljuje se sve više KBT intervencija za SIC (prikaz jedne intervencije nalazi se u *Vinjeti 12.*) koje, osim terapije izlaganjem, obuhvaćaju i druge terapijske komponente, poput psihoedukacije, upravljanja stresom i kognitivnih tehnika. Istraživanja pokazuju da je izlaganje ključna komponenta tih intervencija te da povećava terapijske efekte povrh već otprije poznatoga doprinosa psihoedukacije, usmjeravanja pažnje, kognitivnih tehnika i tehnika usredotočene svjesnosti (Hesser i sur., 2021). Tako je dobiveno da terapija izlaganjem dodatno poboljšava kvalitetu života te smanjuje intenzitet GI simptoma i anksioznost povezanu sa SIC-om (Craske i sur., 2011; Ljótsson i sur., 2014). Čini se da terapija izlaganjem postiže smanjenje GI simptoma od najmanje 50 % (klinički značajno poboljšanje) kod oko 60 % oboljelih od SIC-a, što je usporedivo s drugim KBT intervencijama (npr. Lackner i sur., 2018). Posebno su važni podaci o različitoj učinkovitosti terapije izlaganjem s obzirom na pacijentova ponašanja izbjegavanja i kontrole prije tretmana. Naime, pokazalo se da je izlaganje posebno učinkovito za smanjenje simptoma kod pacijenata koji su prije tretmana imali visoke razine ponašanja izbjegavanja. S druge strane, to znači da ta terapija nije namijenjena pacijentima s niskim razinama izbjegavanja, odnosno da takvi pacijenti neće postići dodatno smanjenje simptoma prakticiranjem izlaganja averzivnim situacijama (Hesser i sur., 2021).

VINJETA 12. *Izlaganje averzivnim situacijama* (preuzeto iz Ljótsson i sur., 2014)

Posebno učinkovito kod pacijenata koji učestalo koriste ponašanja izbjegavanja i kontrole.

Ova psihološka intervencija uključuje više komponenti i terapijskih pristupa, a sami je autori uvrštavaju u kognitivno-bihevioralne intervencije. Osim usmjeravanja na kognicije i ponašanja te psihoedukativne komponente, ta se intervencija uvelike temelji na vještinama usredotočene svjesnosti. Budući da je osnova za smanjenje simptoma usmjeravanje pažnje na senzacije i simptome koje osoba doživljava, prije samoga bihevioralnog tretmana pacijenti uvježbavaju tehnike usredotočene svjesnosti. Pomoću njih uče kako prepoznati unutarnja i vanjska iskustva, kako osvijestiti misli, simptome, osjećaje i ponašajne impulse, a pojašnjava im se i uloga negativnih misli u pogoršanju simptoma SIC-a. Pacijente se također informira o mehanizmima putem kojih ponašanja izbjegavanja i kontrole održavaju simptome i sprječavaju gašenje naučene reakcije straha od simptoma.

Prije provođenja vježbi izlaganja pacijente se usmjerava na opažanje i bilježenje svojih ponašanja izbjegavanja i kontrole te promišljanje o tome kako ta ponašanja onemogućavaju ispunjen život. Nakon što pacijenti detektiraju svoja ponašanja izbjegavanja i kontrole, provodi se izlaganje simptomima SIC-a i s njima povezanim iskustvima. U situacijama izloženosti averzivnim situacijama (simptomima ili kontekstu koji izaziva anksioznost i strah) pacijenti opisuju i bilježe averzivne, neutralne i pozitivne unutarnje i vanjske podražaje koje doživljavaju te time zadržavaju pažnju na trenutnim senzacijama i simptomima. Posljedično to dovodi do smanjenja anksioznih osjećaja, a dugoročno i do smanjenja simptoma.

Zaključno, u ovome smo poglavlju ponudili odgovore na neka od ključnih pitanja povezanih s primjenom psihoterapije i psiholoških intervencija u tretmanu SIC-a. Pritom smo ukratko prikazali kliničke i logičke temelje korištenja psiholoških intervencija za SIC, pojasnili komu je i kad psihoterapija namijenjena i što pacijenti od nje mogu očekivati. Zatim smo pružili pregled najčešćih intervencija koje se koriste s pacijentima oboljelima od SIC-a, stavljajući pritom naglasak na KBT pristup. Iako metaanalize još uvijek nisu u mogućnosti razlikovati terapijske intervencije prema njihovoj učinkovitosti niti istaknuti specifične terapijske tehnike kao one koje dovode do najveće promjene u terapijskim ishodima, pregledom prikazanih intervencija moguće je primijetiti zajedničke karakteristike onih intervencija koje pomažu najvećemu broju pacijenata, čiji efekti najdulje traju te su učinkovite čak i kod pacijenata s teškim simptomima – različite intervencije KBT pristupa te hipnoterapija (Black i sur., 2020). Učinkovite intervencije uključuju psihoedukaciju pacijenata te posebno informiranje o mehanizmima putem kojih se postiže terapijski učinak. Čini se da učinkovite intervencije uključuju ili tehnike relaksacije ili usredotočene svjesnosti, putem kojih se pacijente uvježbava upravljati svojim fiziološkim reakcijama. Također, čini se da je samonadgledanje simptoma, emocija i kognicija iznimno važno (vođenje dnevnika) jer predstavlja osnovu za povezivanje simptoma i kognicija, a sve uz stručno vodstvo i povratne informacije terapeuta. Posljednji je zajednički aspekt tih intervencija učenje vještina, bilo da je riječ o strategijama suočavanja (asertivnost, rješavanje problema, emocionalno suočavanje), izlaganja (izlaganje averzivnim situacijama – nošenje uske odjeće, izlasci u restorane) ili prevencije posrtaja (Henrich i sur., 2015). Ukratko, naglasak je prije svega na osnaživanju pacijenata za preuzimanje kontrole nad vlastitim senzacijama i simptomima, osjećajima, mislima i ponašanjima. Strategije, tehnike i vještine koje pacijenti uče kroz intervenciju uvježbavaju se i koriste samostalno, uz početno vodstvo terapeuta. U sljedećemu poglavlju (3.3.) nalazi se detaljan prikaz upravo samonadgledanja ili dnevnickoga praćenja relevantnih aspekata SIC-a, uz primjere materijala za praktičnu primjenu.

3.3. Grupe za podršku i samonadgledanje bolesti: u bolesti nismo sami – preuzimanje kontrole nad vlastitim simptomima

Sanda Pletikosić Tončić, Marko Tončić i Mladenka Tkalčić

*Ne, ni ja ni nitko drugi ne možemo prevaliti taj put za vas,
vi ga morate prevaliti sami.*

Walt Whitman

Mnoge terapijske intervencije za sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) koje uspješno dovode do smanjenja simptoma i poboljšanja psihosocijalnoga funkcioniranja bolesnika znatno se oslanjaju na neke od načina za osnaživanje oboljelih osoba, odnosno za preuzimanje kontrole nad vlastitim simptomima. Upravljanje stresom obuhvaća poučavanje strategijama suočavanja, čime se povećava mogući raspon reakcija u stresnim situacijama; mišićna relaksacija uključuje detektiranje znakova fiziološkoga uzbuđenja da bi ga se moglo smanjiti pomoću tehnika opuštanja, a meditacija usredotočene svjesnosti fokusira se na preuzimanje kontrole prihvaćanjem svojega stanja kroz usmjeravanje na sadašnji trenutak (Bernstein i sur., 2007; Fjorback i sur., 2012; Miechenbaum, 2007). U okviru kognitivno-bihevioralnoga terapijskog pristupa (KBT) tehnike za preuzimanje kontrole nad vlastitim simptomima uključuju, između ostaloga, i učenje novih vještina poput samonadgledanja ili strategija suočavanja. Nove strategije suočavanja (poput onih temeljenih na rješavanju problema) koje pacijenti uvježbavaju predstavljaju nove alate koji im omogućavaju uspješnije suočavanje, a time i bolju kontrolu nad vlastitom svakodnevicom. Samonadgledanje se odnosi na samostalno bilježenje simptoma, ali i misli, osjećaja i situacija koje su povezane sa simptomima. Pacijente se uvježbava da vode dnevnike u kojima bilježe navedene aspekte vlastitoga svakodnevnog funkcioniranja. Na taj način pacijenti dobivaju uvid u neke pravilnosti i obrasce povezanosti, odnosno u uzroke i posljedice svojih simptoma (Lackner, 2020). Terapijski pristupi, uključujući i KBT, detaljno su opisani u prethodnome poglavlju (3.2.), a u ovome ćemo se poglavlju usmjeriti na praktične primjene spomenutih tehnika, i to kroz još jedan specifičan pristup pacijentima – grupe za podršku. Grupe za podršku oboljelima od različitih bolesti odnose se na skupine ljudi sa zajedničkim iskustvima i brigama koji jedni drugima pružaju emocionalnu i moralnu podršku (Hu, 2017). Budući da u grupama za podršku uglavnom sudjeluju i stručnjaci za mentalno zdravlje, u prvome redu psiholozi, važno je za početak detaljnije se osvrnuti na ulogu psihologa u tretmanu SIC-a.

Uloga psihologa u tretmanu SIC-a

Kao što je spomenuto u okviru više tema u prethodnim poglavljima, uloga psihologa u liječenju pacijenata sa SIC-om zapravo je višestruka. Prvo, psiholog može biti uključen u dijagnostički postupak i kreiranje individualnoga plana liječenja pacijenta, čime se omogućava bolja individualizacija toga plana, što posljedično može poboljšati ishode samoga liječenja. Lackner i suradnici (2012) razvili su koncept „žutih zastavica” koji se odnosi na psihosocijalne karakteristike povezane sa slabim odgovorom na farmakološko liječenje. Riječ je o karakteristikama poput izražene anksioznosti, depresivnosti, povijesti traumatskih iskustava, loših strategija suočavanja te slaboga svakodnevnog funkcioniranja. Pacijenti kod kojih se detektiraju te karakteristike trebali bi biti uključeni u multimodalni tretman, odnosno, uz farmakološko liječenje važno je uključiti ih u neki oblik psihološke intervencije. Uloga psihologa u tome aspektu tretmana SIC-a specifično se odnosi na primjenu psihologijskih mjernih instrumenata čija je namjena mjerenje psihosocijalnih karakteristika pacijenata. Te se mjere mogu koristiti ne samo za početno planiranje tretmana, već i za praćenje napretka pacijenta, odnosno evaluaciju učinkovitosti planiranih intervencija i primijenjenih lijekova. Kao što je detaljnije opisano u poglavljima 1.4.1. i 3.4., zbog svega navedenoga smatramo važnim uključiti psihosocijalnu procjenu u rutinski dijagnostički postupak za SIC.

Druga uloga koju psiholog može imati u tretmanu SIC-a odnosi se na ulogu psihoterapeuta. U Republici Hrvatskoj osim psihologa psihoterapijom se najčešće bave psihijatri. Vrijedi naglasiti da psihologijske mjerne instrumente koriste samo psiholozi, dok psihijatri u terapiji mogu propisivati i psihofarmake, poput antidepresiva i anksiolitika. Psihoterapija i psihološke intervencije u tretmanu SIC-a detaljno su opisane u prethodnome poglavlju (3.2.), a pokazuju se kao korisna komponenta liječenja za sve pacijente sa SIC-om, dok se za neke pacijente ističu kao ključna komponenta koja je nužna za smanjenje njihovih simptoma (Everitt i sur., 2019b; Lackner, 2020).

Osim u postavljanju dijagnoze te vođenju psihoterapijskih tretmana, psiholog može imati ulogu edukatora, facilitatora i moderatora u procesu „vršnjačke” podrške koji se ostvaruje kroz grupe za podršku u kojima sudjeluju pacijenti.

Grupe za podršku

Globalno gledajući, grupe za podršku dostupne su dugi niz godina, a koriste ih podjednako pacijenti koji boluju od različitih organskih stanja i bolesti (npr. autoimune bolesti, karcinomi, dijabetes, multipla skleroza) i

pacijenti koji pate od različitih psiholoških ili psihijatrijskih poremećaja (npr. posttraumatski stresni poremećaj, shizofrenija, bipolarni poremećaj), ali i skrbnici osoba koje pate od kroničnih stanja (npr. Alzheimerova bolest, psihijatrijske bolesti). Nekoliko je načina na koje se takve grupe mogu izvoditi i organizirati. Grupe za podršku mogu voditi sami pacijenti, njihovi skrbnici i članovi obitelji (ponekad se takve grupe nazivaju „grupe za samopomoć”) ili stručnjaci za mentalno zdravlje (psiholozi i psihijatri) (Worrall i sur., 2018). U novije vrijeme sve je više *online*-grupa, koje su od posebne važnosti za pacijente koji pate od rijetkih bolesti i poremećaja jer im omogućuju susrete koje u svojim lokalnim sredinama nisu u mogućnosti ostvariti (Hu, 2017). Osim isključivanja geografskih prepreka, *online*-okruženje ima i druge prednosti, poput 24-satne dostupnosti, niske (ili nikakve) cijene i anonimnosti koju pruža korisnicima (van Uden-Kraan i sur., 2011). Grupe za podršku kod svojih korisnika ispunjavaju mnoge funkcije. Educiraju pacijente i/ili njihovu obitelj kroz razmjenu informacija s drugim pacijentima, ali i putem pisanih brošura, predavanja ili informacija na mrežnim (*web*) stranicama. Dijeljenje iskustava među pacijentima vrlo je važna funkcija tih grupa jer učenje o tuđim iskustvima može poboljšati mehanizme suočavanja i smanjiti osjećaje anksioznosti (Hu, 2017). Grupe za podršku izvor su socijalne podrške, važnoga čimbenika koji može mijenjati način na koji se suočavamo sa stresom (Hudek-Knežević i Kardum, 2005; Yang i sur., 2018). I nakraju, te grupe osnažuju svoje članove, kroz emocionalnu podršku, podizanje samopouzdanja i poticanje pacijenata na preuzimanje kontrole nad vlastitim stanjem (Hu, 2017). Istraživanja pokazuju da sudjelovanje u grupama za podršku dovodi do smanjenja stresa i povećanja kvalitete života kod osoba oboljelih od psihijatrijskih poremećaja (Worrall i sur., 2018) te pacijentica liječenih od karcinoma dojke (Chou i sur., 2016). No unatoč potencijalnim višestrukim koristima, relativno mali udio pacijenata sudjeluje u grupama za podršku. Podaci dobiveni u Nizozemskoj među pacijentima s artritisom, rakom dojke i fibromijalgijom pokazali su da je samo 9,6 % pacijenata sudjelovalo u grupama za podršku koje su se održavale uživo, a tek 4,4 % pacijenata razmjenjuje informacije s drugim pacijentima *online* (van Uden-Kraan i sur., 2011).

Kao i za prethodno opisane bolesti i poremećaje, grupe za podršku za pacijente oboljele od SIC-a u mnogim su zemljama pacijentima dostupne bilo kao susreti uživo organizirani u okviru bolnica i kliničkih centara ili u udrugama pacijenata [npr. *IBS Patient Support Group* (<https://www.ibspatient.org/>), *online*-zajednica pacijenata u Sjedinjenim Američkim Državama; *The IBS Network* (<https://www.theibsnetwork.org/>)], nacionalna dobrotvorna udruga Ujedinjenoga Kraljevstva]. Također, sve je više dostupnih *online*-grupa za podršku na forumima i društvenim mrežama,

a ni naša zemlja nije iznimka. Istaknuli bismo grupu na *Facebooku Iritabilni kolon – Iskustva, savjeti i potpora*, koja je ekskluzivno dostupna samo pacijentima sa SIC-om, a u kojoj su, uz podršku, razumijevanje i razmjenu iskustava, pacijentima na raspolaganju materijali o različitim aspektima SIC-a i načinima nošenja sa SIC-om i njegovim simptomima. Više o toj *online*-grupi za podršku možete pročitati u razgovoru s njezinom osnivačicom i voditeljicom koji donosimo u *Vinjeti 13*.

VINJETA 13. Razgovor sa Željkom Dijaković, osnivačicom i administratoricom grupe na *Facebooku*

Iritabilni kolon – Iskustva, savjeti i potpora

1. Osnovali ste i administrirate grupu na *Facebooku* nazvanu *Iritabilni kolon – Iskustva, savjeti i potpora*, a istovremeno ste i osoba koja pati od sindroma iritabilnoga crijeva. Kakav je bio vaš put od postavljanja dijagnoze, preko pokretanja ove grupe pa sve do danas?

Iako je kod jednoga dijela oboljelih osoba početak SIC-a povezan s nekim stresnim događajem, kao što je smrt voljene osobe, razvod braka, crijevna infekcija i slično, u mom slučaju teško mi je pronaći konkretnu polazišnu točku. Nekako se SIC u moj život uvukao neprimjetno, polako i nježno, ali recimo da su se prve primjetne tegobe pojavile prije nekih 20 godina. Od djetinjstva sam imala osjetljivija crijeva i na stresne situacije reagirala proljevom, no prošao je dugi niz godina od pojave primjetnih tegoba do postavljanja dijagnoze. Tomu je s jedne strane doprinijelo moje početno vjerovanje da simptomi nisu ništa ozbiljno, a kasnije, kad su postali neizdrživi i počeli bitno ometati moje svakodnevno funkcioniranje, sporost našega zdravstvenog sustava odgodila je postavljanje dijagnoze za još nekoliko godina. Budući da u trenutku postavljanja dijagnoze nisam dobila gotovo nikakve korisne informacije od liječnika, bila sam prepuštena samoj sebi i traženju informacija o SIC-u na internetu. U to je vrijeme bilo dostupno jako malo informacija, a jedini konkretan odgovor na pitanje Kako dalje? pronašla sam na jednome forumu i počela slijediti strogu dijetu (koja uključuje samo 5 namirnica) uz obvezne probiotike. Nakon početnoga poboljšanja i smirivanja moji su se simptomi i dalje periodički pojavljivali, a takva rigorozna dijeta nije bila održiva dulje od nekoliko mjeseci. Uslijedilo je razdoblje povremenih pogoršanja simptoma koji su mi znali prouzročiti izrazito neugodne situacije u javnosti. Osjećala sam se posramljeno, počela sam sve više vremena provoditi kod kuće i izbjegavati bilo kakve izlaske u javnost. Bilo mi je vrlo neugodno govoriti o svojim problemima, a povrh toga nitko me nije razumio niti shvaćao ozbiljno, tako da nisam imala nikoga s kime bih mogla razgovarati. Nakon pojavljivanja krvi u stolici i odlaska proktologu (proktologija je dio abdominalne kirurgije koji se bavi liječenjem bolesti završnoga dijela debelog crijeva) počeo je moj put k oporavku jer je to bio prvi liječnik koji je posvetio vrijeme da bi mi objasnio što se sa mnom zbiva i gdje da potražim pomoć. Savjetovao mi je alternativnu terapiju i preporučio ayurvedu (kombinacija meditacije, joge i prehrambenih promjena), što sam ja i poslušala te tako uz pomoć

ayurvedskoga terapeuta počela preuzimati kontrolu nad svojim simptomima. Budući da sam dugogodišnji polaznik autogenoga treninga te imam dosta znanja iz psihologije i psihosomatike, bilo mi je jasno da je stres izrazito važan čimbenik mogega SIC-a te da samo promjena prehrane neće dovesti do mogega ozdravljenja. Živjela sam u izuzetno lošem i stresnome bračnome i obiteljskom okruženju, a s obzirom na to da sam imala odraslu i samostalnu djecu, donijela sam ključnu odluku, stavila sebe na prvo mjesto i promijenila svoj život preseljenjem na drugi kontinent. Sad živim u zdravome obiteljskom okruženju punome podrške i razumijevanja, a stresa gotovo i nemam. I dalje moram voditi računa o tome što jedem, ali moj je jelovnik raznolik, a moj društveni život bogat. Također putujem i odlazim u restorane bez straha pa mogu reći da stvarno uživam u životu.

2. Kako ste došli na ideju o pokretanju grupe za podršku?

Grupu za podršku pokrenula sam u svojem najgorem periodu, kad mi je postavljena dijagnoza, ali bila sam prepuštena sama sebi prije nego što sam saznala za alternativnu terapiju. Mnogo sam pretraživala internet u potrazi bilo za kakvim informacijama, forume i različite grupe gdje su pisali ljudi sa SIC-om. Informacije su bile štute, nepregledne i teško ih se pronalazilo. U to sam vrijeme na *Facebooku* pronašla razne grupe, ali nijednu s temom SIC-a, što me dosta iznenadilo. Odlučila sam sama pokrenuti takvu grupu i na jedno mjesto staviti što više korisnih informacija koje sam pronašla da bih drugima olakšala pristup tim informacijama i stvorila sigurno mjesto gdje možemo razmjenjivati iskustva.

3. Koliko se grupa mijenjala tijekom godina, koliko sad broji članova i, ukratko, tko su oni?

Kad usporedim grupu u njezinim samim počecima s onime što je ona danas, mogu reći da je zadržala svoj prvobitni smisao. S godinama se količina dostupnih informacija u grupi povećala, a broj članova također je kontinuirano rastao. Danas grupa broji gotovo 2 000 članova i ta se brojka svakim danom povećava. Velika su većina članova grupe žene, dok su muškarci, nažalost, u manjini. Kažem nažalost jer mislim da ima mnogo muškaraca koji imaju SIC, ali im je mnogo teže priznati da imaju takvu bolest pa stoga i mnogo rjeđe traže pomoć. Iako je riječ o *Facebooku*, u grupi ne prevladavaju mlađe osobe, već su u podjednakoj mjeri zastupljeni i mlađi i stariji.

4. Riječ je o privatnoj grupi koju svi mogu pronaći na *Facebooku*, ali za ulazak je potrebno vaše odobrenje. Koja je uobičajena procedura prilikom prihvaćanja novih članova? Postoje li neka pravila ponašanja, sugeriraju li se novim članovima odmah po ulasku neki materijali za čitanje ili je uobičajeno da oni odmah postavljaju pitanja drugim članovima u grupi?

Kao što svi oboljeli od SIC-a znaju, to je vrlo neugodna bolest koja bitno utječe na kvalitetu života oboljelih osoba, na njihov društveni i poslovni život, ali i na njihove obitelji. Oboljeli se uglavnom povlače iz društvenoga života i zatvaraju u sebe. Zbog nerazumijevanja okoline, ali i obitelji, oboljeli se teško otvaraju i uglavnom ne govore o svojim tegobama i strahovima. Cilj je bio u grupi stvoriti sigurno okruženje u kojemu svi mogu otvoreno govoriti o svim neugodnim situacijama i problemima s kojima se susreću,

bez straha da će ih netko ismijavati ili im se izrugivati. Upravo iz toga razloga potrebno je moje odobrenje za ulazak u grupu, a ono dobivaju osobe kojima je postavljena dijagnoza sindroma iritabilnoga crijeva te osobe koje imaju simptome SIC-a, ali još nemaju dijagnozu. Upravo informacije iz grupe mogu potaknuti osobe bez dijagnoze da čvršće ustraju u traženju liječničke pomoći, krenu na pretrage i konačno dobiju pravu dijagnozu. Većina novih članova već ima unaprijed pripremljena pitanja na koja im se odgovara nakon ulaska u grupu. Također im se sugerira da pogledaju datoteke postavljene u grupi u kojima se nalaze odgovori na najčešće postavljana pitanja. Neka posebna pravila ponašanja ne postoje jer nisu potrebna – svi mi sa SIC-om relativno smo emocionalno osjetljivi i puni suosjećanja. Stoga su bilo kakvi konflikti izuzetno rijetki. Velika većina aktivnih članova vrlo rado savjetima pomaže svakomu tko postavi pitanje ili s veseljem podijeli neki svoj uspjeh ili iskustvo.

5. Koji su najčešći upiti s kojima se članovi javljaju, odnosno, kakve savjete najčešće traže o hrani, suočavanju sa stresom, kontroli simptoma?

Gotovo svi koji dobiju dijagnozu SIC-a reagiraju na dva načina. Prva je reakcija olakšanje jer je to samo SIC, odnosno, nije rak ili neka druga teška bolest. Odmah nakon toga dolazi druga reakcija, a to je nesigurnost popraćena s mnogo pitanja. Što sad? Kako dalje? Što jesti? Što ne jesti? Postoji li neki lijek za SIC? Kako smanjiti nadutost, grčeve i bolove? I, naravno, kako regulirati stolicu?

Većina je članova svjesna činjenice da je jedan od glavnih okidača SIC-a stres. Međutim, relativno mali broj njih interesira se kako se izboriti sa stresom na prirodan način. Nažalost, dosta članova poseže za jednostavnijim i bržim, iako kratkoročnim načinom – antidepresivima. Mnogo članova misli da postoji magična pilula za SIC koja će ublažiti sve postojeće simptome i vrlo su uporni u svojoj potrazi, bez obzira na naše ponavljanje u grupi da takvo što za SIC ne postoji.

6. Vaša je grupa izvor informacija za pacijente i u njoj se mogu pronaći korisne informacije o mnogobrojnim temama, a osim toga, mogu i direktno postaviti neko specifično pitanje o svojem stanju na koje će dobiti odgovor. Koliko je grupa usmjerena na neke druge aspekte, poput pružanja emocionalne podrške?

Mislim da je emocionalna podrška jedan od važnijih aspekata podrške koju grupa daje svim članovima. Npr. u grupi zajedno proživljavamo strahove od kolonoskopije, veselimo se novoj trudnoći, tješimo člana koji je imao neku stresnu situaciju i slično. Smatram da se upravo u emocionalnoj podršci očituje snaga grupe. Već i sama spoznaja da niste sami zapravo predstavlja izvor velike emocionalne podrške.

7. Kao administratorica zasigurno provodite mnogo vremena u organizaciji rada grupe i u odgovaranju na pitanja koja postavljaju članovi grupe. Što za vas predstavlja ova grupa za podršku?

Ova grupa za mene predstavlja moje osobno zadovoljstvo jer tako pomažem drugim ljudima. Osjećam da je to moj poziv. Drago mi je da sam određenom broju ljudi olakšala borbu sa SIC-om. Zbog osobnih obveza ne provodim u grupi onoliko vremena koliko bih željela, ali definitivno ću

uvijek pronaći vrijeme za svakoga tko zatraži neki moj savjet ili treba bilo kakvu moju pomoć. Naravno, tu uskaču i ostali aktivni članovi grupe. Trenutno radim na još nekim idejama povezanim s grupom i nadam se da će se što prije realizirati.

8. Za kraj, što biste poručili oboljelima od SIC-a koji još nisu uključeni u grupu za podršku?

Grupa za podršku pomogla je mnogim ljudima i moje je iskustvo da može imati velik utjecaj na nečiji život. Dobro je biti član neke grupe za podršku, osjećati da negdje pripadaš, da je netko iza tebe i čuva ti leđa. Grupe za podršku nisu sekte ili vjerske zajednice, to su samo skupine ljudi s istim problemima koji žele te probleme riješiti, vodeći se time da „više glava više zna”. Neovisno o sudjelovanju u grupama za podršku, svakoj osobi koja boluje od SIC-a iskreno želim da što prije pronađe svoj put prema remisiji.

Vrlo je malo dostupnih podataka o učinkovitosti grupa za podršku koje su namijenjene oboljelima od SIC-a, no postojeći podaci govore o znatnome smanjenju simptoma kod pacijenata uključenih u grupe za podršku sa psihoedukativnom komponentom (Blanchard i sur., 2007). Upravo takav oblik grupa za podršku proveden je uživo s dvjema grupama pacijenata u Rijeci, a specifičnosti same provedbe iz perspektive psihologa – moderatora grupe opisane su u nastavku.

Naše iskustvo vođenja grupa za podršku

Sudjelovanje u grupama za podršku ponuđeno je pacijentima oboljelima od SIC-a koji su sudjelovali u istraživanju provedenome u Kliničkome bolničkom centru Rijeka. Iako je početno veći broj pacijenata izrazio želju za sudjelovanjem u takvim grupama, zbog različitih životnih okolnosti i obveza u konačnici su grupe za podršku provedene s dvjema skupinama od po 5 pacijenata. Sudionici su bili širokoga dobnog raspona, različitoga bračnog statusa i zanimanja, ali uglavnom ženskoga spola. Da bi atmosfera za grupne susrete bila što ugodnija, a termini sastanaka fleksibilniji, grupe su se sastajale na Kampusu Sveučilišta u Rijeci. Primijenjen je protokol za psihoedukativne grupe za podršku američkih autora Payne i Blancharda (2001) koji se sastoji od 10 susreta koji se održavaju jednom tjedno, a voditeljice su bile autorice ovoga poglavlja. Tijekom jednoga od susreta, u okviru teme odnosa s liječnicima, pacijenti su imali priliku razgovarati i s liječnikom gastroenterologom.

S obzirom na intimnu prirodu onoga o čemu se na susretima govori, od velike je važnosti da se s vremenom članovi grupe upoznaju, povežu i zapravo postanu grupa, a ne samo skup pojedinaca. Da bi se osjećali ugodno i bili spremni dijeliti svoja iskustva, članovi grupe moraju razviti međusobno

povjerenje. Zato je važno da svaki član doista bude posvećen grupnim susretima, da redovito dolazi na susrete, da izvršava zadatke postavljene svim članovima grupe, da iznosi vlastita iskustva i informacije o sebi te da uvažava ostale članove grupe, sluša o njihovim iskustvima i, iznad svega, čuva njihovu privatnost i tajnost onoga što su podijelili s grupom.

Provedeni je psihoedukativni program kroz 10 susreta obuhvatio i obradio različite teme, čiji je slijed koncipiran tako da olakša upoznavanje i sve veće povezivanje članova u jedinstvenu grupu. Npr. o pojmovima povezanim sa SIC-om (proljevi, zatvor, abdominalna bol, nadutost, vjetrovi) i uzrocima SIC-a razgovara se u početnim susretima, a o odnosima s obitelji te strahovima i brigama u kasnijim susretima. Svaki se susret sastojao od dvaju dijelova: u prvome su dijelu voditeljice prezentirale informacije koje su specifične za temu toga susreta, a u drugome su dijelu pacijenti iznosili vlastita iskustva povezana s temom, na temelju samostalne pripreme tijekom tjedna koji je temi prethodio (Payne i Blanchard, 2001).

Na samome smo početku sudionike pitali zašto su se odlučili sudjelovati u grupama za podršku. Njihovi su odgovori bili vrlo slični, a uključivali su želju za novim spoznajama o vlastitim simptomima ili njihovim uzrocima te dijeljenje ili razmjenu iskustava s drugim ljudima. Svi sudionici grupa imali su pozitivna očekivanja od sudjelovanja u tome obliku rada. Neki su očekivali nove informacije, drugi čak i neka rješenja, više sudionika spomenulo je da očekuje razmjenu iskustava, a najveći broj sudionika očekivao je vidjeti da nisu sami. To je važno istaknuti jer ilustrira potrebu za pripadanjem, podrškom i izlaskom iz usamljenosti i izolacije koju pacijenti doživljavaju zbog nerazumijevanja s kojim se susreću u svojoj okolini, kako u obitelji, tako i na radnome mjestu. Nažalost, oboljeli od SIC-a često doživljavaju i nerazumijevanje liječnika te je velik broj sudionika tih grupa imao neugodna i frustrirajuća iskustva i u zdravstvenome sustavu prije nego što su postali pacijenti gastroenterologa zaposlenih u KBC-u Rijeka. Spoznaje do kojih smo zajedničkim iznošenjem iskustava došli govore o mnogim zajedničkim aspektima SIC-a kod pacijenata uključenih u grupe za podršku, ali i o nekim individualnim specifičnostima. Većina sudionika uzrokom svoje bolesti smatra izrazito narušene obiteljske odnose i teške osobne gubitke. Iako je hrana tema o kojoj svi sudionici vode računa, neki je smatraju posebno izraženim okidačem svojih simptoma, dok drugi zamjećuju da njihove razine stresa mijenjaju način na koji toleriraju pojedine vrste hrane. Nadutost se istaknula kao posebno ometajući simptom koji dovodi do promjena u svakodnevnome funkcioniranju i za koji pacijentice često uzimaju lijekove. Poteškoće u socijalnome funkcioniranju kao rezultat pogoršanja simptoma pokazale su se zajedničkim problemom velikoga broja sudionika, pri čemu su neki više isticali ometanje poslovnih obveza, a drugi ometanje obiteljskoga

funkcioniranja. Općenito možemo reći da su pacijenti izrazili zadovoljstvo sudjelovanjem u grupama za podršku. Svakako su spoznali da nisu sami i da druge osobe koje imaju slična iskustva mogu razumjeti smetnje koje doživljavaju. Primijetili smo da su ponekad pojedinačna iskustva nekih članova grupe inspirirala druge članove da neke odnose između simptoma, njihovih okidača i posljedica promatraju na drugačiji način, iz nove perspektive. Čini nam se da je to važan oblik uvida koji pacijenti mogu steći i kasnije primijeniti u vlastitome životu.

Možemo reći da je sudjelovanje u grupama za podršku i za nas bilo na neki način transformirajuće iskustvo, kako osobno, tako i u profesionalnome smislu. Budući da se ne bavimo kliničkim radom, a oboljele od SIC-a uobičajeno susrećemo samo u istraživačkome kontekstu, kad nema dovoljno vremena za razgovor o temama koje pacijente muče, ovo nam je bilo prvo iskustvo dubinskoga i temeljitog upoznavanja s osobnim pričama pacijenata, bez ograničenja ili usmjeravanja putem strogo strukturiranih pitanja koja inače koristimo u istraživanjima. Da ne bude zabune, nužno je psihologijskim instrumentima prikupiti informacije o pacijentima i njihovu stanju, koje je moguće usporediti s postojećim podacima te tako procijeniti koje je korake u terapiji potrebno poduzeti za svakoga pacijenta. Međutim, dijeljenje iskustava u takvoj slobodnoj formi kao što su grupe za podršku pruža dodatne informacije i poseban uvid u osobne priče koje su ujedno tužne i dirljive, ali i ohrabrujuće i osnažujuće. Smatramo da je taj oblik rada vrijedan alat za učenje, ne samo za oboljele osobe, već i za sve one koji su na bilo koji način uključeni u skrb o njihovu zdravlju.

Program usmjeren na kontrolu simptoma SIC-a

Jeffrey M. Lackner u svojoj knjizi *Controlling IBS the drug-free way* (u prijevodu *Kontrolirati SIC bez lijekova*) objavljenoj 2007. godine predlaže i opisuje jednostavan plan i program koji bi trebao pomoći osobi koja boluje od SIC-a da samostalno izađe iz začaranoga kruga koji povezuje simptome i čimbenike koji ih održavaju. Riječ je o programu koji se temelji na principima kognitivno-bihevioralnih terapija (KBT) i čiji je cilj smanjenje simptoma i povećanje kvalitete života. Da bi se s programom započelo, ključno je odlučiti jeste li spremni za promjenu. Tri su temeljne komponente programa: znanje, motivacija i vještine. Znanje se stječe čitanjem/proučavanjem relevantnih izvora informacija o SIC-u (poput ove monografije) ili sudjelovanjem u psihoedukativnim grupama opisanima u prethodnome potpoglavlju. Ako ste se odlučili za promjenu i preuzimanje kontrole nad svojim poremećajem (drugim riječima, motivirani ste), program nudi savladavanje novih vještina

koje vam pomažu u postizanju cilja. Riječ je o sljedećim skupinama vještina koje treba savladati s ciljem kontrole SIC-a:

- a) bilježenje/praćenje simptoma, njihovih pokretača/okidača i reakcija na njih,
- b) kontroliranje tjelesne napetosti,
- c) konstruktivno razmišljanje,
- d) učinkovito rješavanje životnih problema.

U savladavanju navedenih vještina pomaže plan koji se sastoji od 10 koraka. Dat ćemo kratak pregled plana, bez ulaženja u detalje. Dakle, na koji način plan djeluje?

Prvi se korak usmjerava na vještine opuštanja ili relaksacije. Postoje različite tehnike za opuštanje koje je najbolje savladati uz vodstvo stručnjaka, mada je to moguće učiniti i samostalno pomoću aplikacija za uvježbavanje opuštanja. Na primjer, za mobilne su uređaje besplatno dostupne aplikacije koje primjenjuju vođenu meditaciju ili meditaciju usredotočene svjesnosti (npr. *Insight Timer*, *MyLife Meditation*, *Smiling Mind*), nudeći uz to različite kombinacije drugih mogućnosti, poput praćenja raspoloženja, glazbe i/ili zvukova za pomoć pri spavanju, tekstova o različitim temama povezanim sa stresom, anksioznošću i opuštanjem i slično.

U sljedećim se koracima radi na ovladavanju obrascima razmišljanja i rješavanja problema da biste detektirali napetost uzrokovanu vašim načinom razmišljanja u zahtjevnim situacijama (npr. u situacijama u kojima ste pod velikim pritiskom). Osobe sa SIC-om obično se pretjerano usmjeravaju na negativne događaje, postavljaju same sebi izuzetno visoke standarde (često nerealistične), krive sebe ako ne ide po planu ili krene u lošem smjeru te podcjenjuju vlastite sposobnosti suočavanja s lošim događajima kad se pojave. Istraživanja pokazuju da negativna vjerovanja mogu utjecati na napetost mišića, kemijske procese u mozgu, krvni optok i crijevnu funkciju (Lackner, 2007). Negativne misli također mogu obojiti način na koji gledate svijet oko sebe, tako da brzo odustanete ako se susretnete s nezgodama i nepredviđenim situacijama. Zato je važno naučiti kako testirati korisnost i točnost vlastitih misaonih obrazaca i zamijeniti ih, ako je potrebno, drugačijim načinom razmišljanja (proces kognitivnoga restrukturiranja – vidi poglavlje 1.4.6.2.). Također je nužno, korak po korak, naučiti rješavati probleme povezane sa stvarnim stresorima koji pogoršavaju vaše crijevne simptome. Kako se vaše vještine budu poboljšavale, shvatit ćete da možete osnažiti vlastitu sposobnost suočavanja sa stresom i konstruktivnije rješavati zahtjevne životne situacije. Osobe koje imaju najviše koristi od toga programa one su koje su pokušale na različite načine upravljati svojim simptomima i primjenjivati naučene vještine u svakodnevnome životu.

Lackner (2007) navodi da kroz taj program osobe uče i uvježbavaju upravljati svojim simptomima kod kuće, u situacijama kad se simptomi pojavljuju. Program koji se prolazi samostalno u vlastitome domu pogodan je jer ne zahtijeva da odlazite izvan kuće, imate više slobode i fleksibilnosti da učite i uvježbavate vještine kad se problemi pojave te napredujete u vlastitome ritmu kako pratite zadane korake. Istraživanja pokazuju da su takvi programi vrlo učinkoviti. Lackner (2007) je pokazao da je oko 70 % bolesnika uključenih u taj program naučilo kako kontrolirati svoje simptome unutar dva mjeseca nakon početka tretmana. Moss-Morris i suradnici (2009) pokazali su da je njihov program za samonadgledanje, također temeljen na principima KBT-a, učinkovit i prihvatljiv način za liječenje SIC-a. Gotovo 77 % bolesnika koji su sudjelovali u programu izvijestilo je o smanjenju simptoma u usporedbi s 20 % bolesnika koji su prolazili uobičajen tretman za SIC. Također, sudionici toga programa pokazali su klinički značajnu promjenu na mjeri težine simptoma u usporedbi s 50 % bolesnika u kontrolnoj skupini 8 mjeseci nakon provedbe programa. Lackner i suradnici (2018) proveli su prospektivno ispitivanje s 436 pacijenata sa SIC-om, koji su po slučaju raspoređeni u tri skupine: standardni KBT tretman (susreti u trajanju od 60 minuta tijekom 10 tjedana), KBT program za samonadgledanje opisan u ovome potpoglavlju te grupa za podršku u smislu znatnoga i održivog poboljšanja gastrointestinalnih simptoma.

Idealno bi bilo takve planove provoditi uz stručno vodstvo ili unutar grupe za podršku da bi se uklonile potencijalne nejasnoće, uvježbale specifične tehnike i povećala efikasnost samoga plana.

U *Prilogu* se nalaze materijali koji vam mogu pomoći u početnim koracima preuzimanja kontrole nad SIC-om, koje možete koristiti samostalno, kod kuće, prateći i zapisujući simptome, dnevni stres, vlastita razmišljanja, hranu koju konzumirate, uz prijedlog pitanja i smjernica koje vam mogu pomoći s ciljem promjene načina razmišljanja te uvježbavanja učinkovitijega rješavanja problema.

Prilog: Materijali za samonadgledanje**I. Dnevnik za praćenje simptoma SIC-a**

Dnevnik za praćenje simptoma SIC-a								
Skala intenziteta simptoma SIC-a								
0	1	2	3	4	5	6	7	8
nema		blagi		umjereni		jaki		izrazito jaki

Za svaki dan procijenite intenzitet pojedinih simptoma na gore navedenoj skali od 0 do 8

dan	bol/ nelagoda	dijareja	konstipacija	osjećaj hitnoće	nadutost	korišteni lijekovi
tjedan#						
ponedjeljak						
utorak						
srijeda						
četvrtak						
petak						
subota						
nedjelja						
tjedan#						
ponedjeljak						
utorak						
srijeda						
četvrtak						
petak						
subota						
nedjelja						

II. Dnevnik za praćenje dnevnoga stresa

Dnevnik za praćenje dnevnoga stresa					
Datum	O kojemu je događaju bila riječ?	Koje su vam se slike ili misli pojavljivale za vrijeme i nakon toga događaja?	Koje su bile tjelesne senzacije koje su pratile događaj?	Koji su se osjećaji pojavljivali tijekom toga događaja?	Što ste učinili da biste kontrolirali svoje osjećaje, misli i tjelesne senzacije?

III. Obrazac za detektiranje katastrofizirajućih misli i njihovo rješavanje

Radni list za „dekatastrofiziranje“					
O kojoj je situaciji bila riječ?	Koje su se misli pojavljivale za vrijeme događaja?	Koja ste pitanja sebi postavljali?	Koje su se tjelesne senzacije pojavile nakon postavljanja pitanja?	Koji su se osjećaji pojavili nakon što ste si postavili ta pitanja?	Što ste učinili?
		• Je li situacija vremenski ograničena? • Mogu li je kontrolirati? • Mogu li je zanemariti? Imam li uopće izbora? • Koliko je korisna ta misao? • Je li vrijedno zbog toga razviti probavne probleme?			

IV. Obrazac za praćenje misli

Radni list za praćenje misli						
Situacija koja je pokretač	Početna zabrinutost/ misao	Vrsta misaone pogreške		Pitanja koja trebate sebi postaviti	Je li se pojavio negativni događaj?	
		Uskakanje u zaključak	Pretjerivanje		DA	NE
				• Dokazi (kako mogu biti siguran)? • Drugačiji pogled na situaciju? • Korisnost vjerovanja? • Mogu li promijeniti perspektivu?		

V. Obrazac za detektiranje i rješavanje problema

Radni list za rješavanje problema	
Ključna pitanja koja postavljamo sebi	Problem
U čemu je problem? Budite specifični, jasni i konkretni. • Što me muči? • Zašto je to problem?	
Koliko kontrole zaista imam u toj situaciji? • Preuzimam li previše odgovornosti za stvari koje ne mogu kontrolirati? • Zanimarujem li aspekte problema koji su pod mojom kontrolom? • Je li cilj unutar onoga što ja mogu učiniti?	
Što mogu učiniti? Budite specifični, jasni i konkretni. • Zapišite sve moguće opcije (čak i ako izgledaju glupo ili nemoguće). • Bez kritiziranja i osuđivanja. • Usmjerite se na kvalitetu, a ne količinu. • Pokušajte uskladiti mogućnosti s vrstom problema (one koje možemo kontrolirati i one koje ne možemo kontrolirati).	
Razmislite dobro. • Što se može dogoditi sa svakom opcijom? (Uzmite u obzir vrstu problema, vrijeme i troškove koje zahtijeva, kako utječu na vas i na druge.)	
Donesite odluku. • Odaberite rješenje koje je najbolje za vas. (Uzmite u obzir posljedice.) • Nemojte čekati savršeno rješenje. Odaberite neko koje je „dovoljno dobro“.	
Učinite to. • Osmislite što vam je potrebno za provedbu odabranoga rješenja i napravite to!	
Kako je prošlo? • Jeste li zadovoljni? • Ako niste, što još možete napraviti?	

VI. Dnevnik praćenja obrazaca hranjenja

Dnevnik hranjenja									
Ime									
Dan									
hrana i količina	vrijeme	simptomi	intenzitet simptoma					vrijeme	tretman ili lijek
			1	2	3	4	5		
			nizak			visok			
Doručak									
Užina									
Ručak									
Užina									
Večera									
Noćni zalogaj									

Zaključimo, poruka s kojom želimo završiti ovo poglavlje može se iščitati iz svih tema koje su u njemu obrađene: postoje načini na koje oboljeli od SIC-a mogu preuzeti kontrolu nad vlastitim simptomima. Iako ne postoji jednostavan lijek za SIC, poput čarobne tablete koja će ukloniti sve simptome, rješenje ipak postoji. I to ne bilo kakvo rješenje, već ono u kojemu je bolesnik aktivni sudionik i pokretač promjene. Liječnici i stručnjaci za mentalno zdravlje koji su uključeni u tretman SIC-a trebali bi prepoznati važnost pružanja pravih alata oboljelim osobama, da bi ih se osnažilo i osposobilo za dolaženje do ključnih uvida, a onda i nužnih promjena koje će njihove simptome staviti pod kontrolu.

3.4. Smjernice za dijagnostiku i liječenje sindroma iritabilnoga crijeva: kako dalje?

**Mladenka Tkalčić, Goran Hauser, Agata Ladić, Marinko Marušić,
Rosana Troskot Perić, Sanda Pletikosić Tončić i Ivana Gobin**

Da, želim da barem jednom uđeš u moje cipele

Bob Dylan

Polazeći od biopsihosocijalnoga (BPS) modela kao općega okvira i kognitivno-bihevioralnoga modela kao specifičnoga pristupa istraživanju, razumijevanju i tretmanu sindroma iritabilnoga crijeva (SIC), predlažemo smjernice za dijagnostiku i liječenje SIC-a. Treba imati na umu da predložene smjernice nisu pravila koja treba bezrezervno slijediti, već one predstavljaju pomoć kliničarima pri dijagnosticiranju poremećaja i pri procjeni mogućih/optimalnih opcija liječenja za svakoga pojedinog bolesnika. To znači da trebamo uzeti u obzir individualne razlike koje se odnose na *predisponirajuće, precipitirajuće i perpetuirajuće* čimbenike pojavljivanja i održavanja simptoma te provesti integrativnu analizu sveukupnih bioloških i psihosocijalnih čimbenika za svakoga oboljeloga ponaosob, kao dio sustavnoga kliničkog pristupa. Uz objektivne postupke i testove ne smijemo zaboraviti osobnu perspektivu i životnu priču oboljele osobe kao vrijedne izvore informacija. Naime, sve su oboljele osobe u određenome smislu medicinski jedinstvene, s različitim genima, životnom poviješću i trenutnom životnom situacijom, što je povezano s jedinstvenom kombinacijom simptoma i specifičnom kliničkom slikom.

Dijagnoza

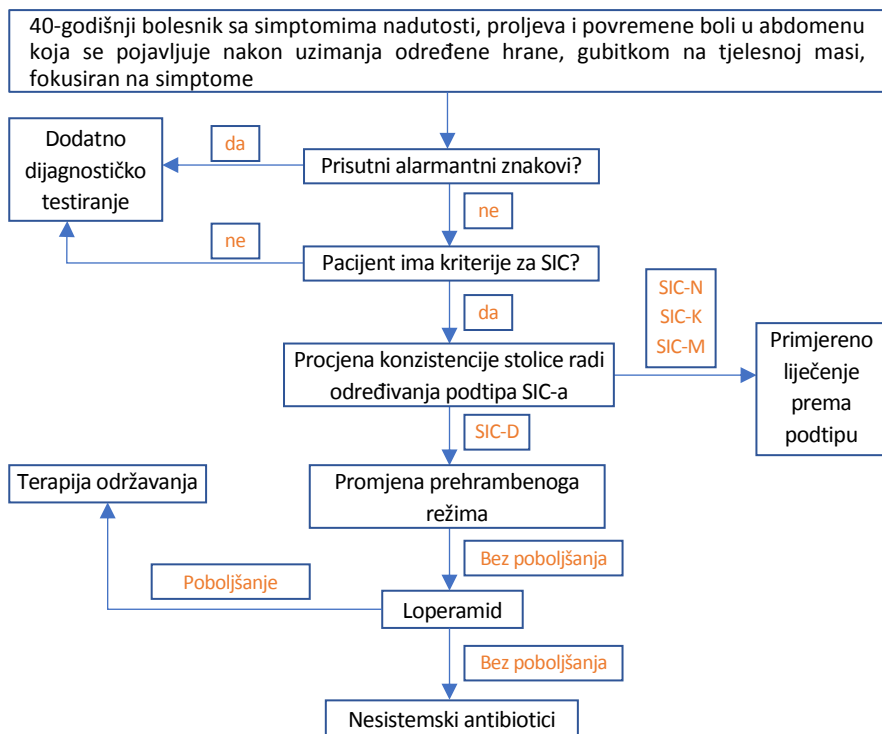
Liječnici pri postavljanju dijagnoze trebaju koristiti IV. Rimske kriterije, u čijoj je podlozi BPS pristup (vidi poglavlja 1.3. i 1.4.1.). Dakako, ne smijemo zaboraviti nužnost uspostavljanja dobre komunikacije između liječnika i bolesnika, koja je uvjet za međusobnu suradnju i posljedično poželjne zdravstvene ishode (vidi poglavlje 3.1.).

Kao pomoć liječnicima pri postavljanju dijagnoze SIC-a i određivanja podtipova SIC-a bolesnik može popuniti upitnik koji se nalazi na mrežnim stranicama Hrvatskoga udruženja za neurogastromotilitet (HUNM): <https://www.hunm.eu/hr/rome-iv-upitnik-imate-li-sindrom-iritabilnog-kolona>

U postupku postavljanja dijagnoze trebaju se isključiti druga stanja sa sličnom kliničkom prezentacijom simptoma i, ako je potrebno, bolesnik treba

obaviti dodatna laboratorijska testiranja i endoskopske pretrage. Tako se identificiraju medicinska stanja koja imaju slične simptome, ali zahtijevaju različito liječenje (vidi poglavlje 1.4.1.). Liječnici trebaju koristiti svoje znanje, iskustvo, mudrost i objektivnu prosudbu da bi prepoznali kad su dodatni dijagnostički postupci potrebni, a kad se trebaju izbjeći, posebice ako nisu nužni (Drossman i Rudy, 2021). U okviru Rimskih kriterija postoje algoritmi koje liječnici mogu koristiti kad je u pitanju složenija dijagnostička procedura. U nastavku je opisan primjer tijeka dijagnostičkoga postupka za bolesnika s probavnim simptomima (autorica je priloga dr. sc. Agata Ladić, dr. med., specijalist gastroenterolog i hepatolog).

Slika 25. Hodogram praćenja bolesnika sa sumnjom na sindrom iritabilnoga crijeva.



Opis *Slike 25.* Kod bolesnika koji ima simptome iritabilnoga crijeva potrebno je procijeniti postoje li alarmantni znakovi koji bi usmjerili daljnju dijagnostiku (npr. endoskopski pregled ako je došlo do nagloga gubitka tjelesne mase ili u slučaju krvarenja iz debelog crijeva). Ako su alarmantni znakovi odsutni, a bolesnik ima kriterije za SIC, potrebno je procijeniti konzistenciju stolice te, ovisno o konzistenciji, bolesnika započeti liječiti. Inicijalno liječenje podrazumijeva promjenu prehranbenoga režima, ali i pojačanu fizičku aktivnost (u slučaju npr. podtipa K). Ako uz te mjere ne dođe do poboljšanja, uvodi se farmakoterapija. Ovisno o efektu farmakoterapije, procjenjuje se treba li nastaviti terapiju održavanja ili se terapija mijenja.

Također se pokazuje važnim, što je u srži BPS modela, da liječnik potvrdi i prihvati realnost bolesnikovih pritužaba te da vodi računa ne samo o njegovim simptomima, već i o psihosocijalnim čimbenicima koji ih prate. Iako psihosocijalna procjena nije nužna za postavljanje dijagnoze SIC-a, naša je preporuka da ona postane dio redovite kliničke prakse. Psihosocijalni su čimbenici snažno povezani s težinom simptoma SIC-a, stoga je važna suradnja liječnika i psihologa, kako pri postavljanju dijagnoze, tako i u kreiranju i odabiru primjerenih načina liječenja (vidi poglavlje 1.4.1.).

U radu s oboljelima od sindroma iritabilnoga crijeva sa svrhom procjene njihova psihosocijalnog statusa koristili smo niz pouzdanih i valjanih mjera te je naša preporuka da se barem neke od tih mjera, ovisno o kliničkoj slici, koriste kao dio dijagnostičkoga postupka za psihosocijalnu procjenu. U nastavku teksta predlažemo koje bi se mjerne instrumente moglo primijeniti, bez navođenja detalja (naziv instrumenta i autori). Na raspolaganju su nam sljedeći mjerni instrumenti i postupci:

1. upitnici za ispitivanje različitih aspekata anksioznosti – anksioznost kao crta ličnosti, anksiozna osjetljivost, anksiozne misli i posebno gastrointestinalna specifična anksioznost ili visceralna anksioznost (vidi poglavlje 1.4.6.3.),
2. upitnici za ispitivanje depresivnoga raspoloženja (vidi poglavlje 1.4.6.3.),
3. upitnici za ispitivanje specifičnoga ponašanja bolesnika sa SIC-om (vidi poglavlje 1.4.6.4.),
4. strukturirani intervju s ciljem dobivanja informacija o ranim stresnim životnim događajima i traumatskim iskustvima (vidi poglavlje 1.4.4.),
5. upitnici koji mjere opću i specifičnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem (vidi poglavlje 1.4.8.),
6. upitnici koji mjere percepciju/reprezentaciju bolesti (vidi poglavlje 1.4.8.),
7. upitnici koji mjere strategije suočavanja sa stresom (vidi poglavlje 1.4.6.4.),
8. upitnici koji mjere percipiranu socijalnu podršku (vidi poglavlje 1.4.6.1.),
9. upitnici koji mjere sklonost katastrofiziranju i somatizaciji (vidi poglavlje 1.4.6.2.) i
10. kognitivni zadaci namijenjeni ispitivanju pristranosti pažnje (hipervigilnosti) i radnoga pamćenja (vidi poglavlje 1.4.6.2.).

Kao dodatak navedenim mjerama, bilo bi korisno i poželjno da bolesnici vode dnevnik u razdoblju od najmanje dva tjedna, poželjno tijekom četiri

tjedna, s ciljem praćenja vrste i intenziteta simptoma, dnevnih stresnih događaja i konzumirane hrane (vidi poglavlje 3.3.).

Liječenje

Liječenje je, kao i dijagnostika, temeljeno na spoznaji da je SIC biopsihosocijalni poremećaj koji rezultira iz kombinacije bioloških i psihosocijalnih čimbenika, poput visceralne osjetljivosti, crijevne upale i infekcije, pristrane obrade osjetnih informacija u mozgu, psihološkoga stresa i afektivnih poremećaja, nedostatne socijalne podrške, da navedemo samo neke od njih. Preporuka je da se za svaku oboljelu osobu kreira *jedinstveni model* koji će obuhvatiti specifične obrasce interakcija između ključnih čimbenika uključenih kako u pojavljivanje, tako i u održavanje simptoma SIC-a. Obrasci će se formirati na temelju podataka prikupljenih tijekom dijagnostičkoga postupka koji uključuje primjenu IV. Rimskih kriterija, specifične medicinske pretrage i analize te psihosocijalnu procjenu.

Drossman i Rudy (2021) navode da pri započinjanju liječenja treba slijediti nekoliko načela koja se odnose na profil simptoma, psihosocijalne karakteristike i težinu simptoma. *Profil simptoma* uključuje vrstu simptoma, mjesto pojavljivanja simptoma i fiziološke odrednice (vidi poglavlja 1.4.1. i 1.4.2.). *Psihosocijalne karakteristike* uključuju, između ostaloga, komorbidnu anksioznost i depresivnost, težak gubitak i/ili povijest spolnoga ili fizičkog zlostavljanja (vidi poglavlje 1.4.6.). Važno je stalno imati na umu da ne postoji jedan uzrok, već je riječ o kombinaciji različitih čimbenika. *Težina simptoma* stoga uključuje biopsihosocijalnu kombinaciju gastrointestinalnih i izvancrijevnih simptoma o kojima bolesnik izvještava, intenzitet boli, svakodnevno funkcioniranje, psihosocijalne poremećaje, percepciju bolesti i s njom povezano ponašanje te kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Razlikuju se blagi, umjereni i teški simptomi.

Blagi simptomi – osobe s blagim i rijetkim simptomima uglavnom se javljaju obiteljskomu liječniku, nemaju znatnije poremećeno svakodnevno funkcioniranje niti psihosocijalne teškoće. Njihovi se simptomi uglavnom odnose na poremećenu probavnu funkciju (npr. proljev, zatvor, nadutost), bol je blaga i nema drugih tjelesnih simptoma. Obično nemaju psihološke/psihijatrijske komorbiditete, kvaliteta života im je dobra. Ipak, opažaju da stresni događaji pogoršavaju simptome. Preporuka je da se liječenje usmjeri primarno na edukaciju o poremećaju, režim prehrane, životni stil i po potrebi lijekove. Primjer osobe s blagim simptomima: *Ženska osoba, stara 50 godina, majka jednoga djeteta, afirmira nejasnu, blagu bol koja se pojavljuje uz konzumaciju određene hrane. Neko je vrijeme uzimala spazmolitike, no bez adekvatnoga efekta. Tek nakon liječenja lijekovima*

kreće s promjenom prehrambenoga režima, nakon čega se osjeća bolje, bez nadutosti i bolova.

Umjereni simptomi – osobe s umjerenim simptomima izražavaju povremene smetnje u svakodnevnim aktivnostima poput izostanka s posla, škole/fakulteta ili nekih društvenih aktivnosti. Obično pronalaze usku vezu između simptoma i potičućih događaja, poput određene hrane, putovanja ili stresnih iskustava. Njihovi su simptomi stresniji nego kod osoba s blagim simptomima te se u kombinaciji s probavnim poteškoćama pojavljuju i određeni psihološki problemi. Primjer osobe s umjerenim simptomima: *Ženska osoba, stara 45 godina, dolazi u ambulantu zbog učestalih proljevastih stolica koje su počele nakon putovanja na Daleki istok. Nakon povratka u Hrvatsku tegobe se nastavljaju, posebno kod odlaska na posao. Na poslu se osjeća vrlo nelagodno jer ima potrebu učestaloga korištenja toaleta. Obavljena je široka obrada, uključujući endoskopsku i funkcijsku dijagnostiku. Pretrage nisu ukazale na organsku bolest. Razgovorom se doznaje da joj posao predstavlja velik stres, a s obzirom na to da radi u muškome kolektivu, osjeća se vrlo neugodno zbog čestih odlazaka na toalet. Uz lijek loperamid tegobe se privremeno smiruju, no svaki odlazak na posao i dalje rezultira velikim mentalnim naporom i strahom od daljnjega pogoršanja proljevastih stolica. Preporučena joj je psihološka obrada i podrška uz antidijarealnu terapiju, nakon čega se tegobe smiruju.*

Preporuka je za liječenje praćenje simptoma pomoću dnevnika tijekom dva do četiri tjedna da bi se zabilježili vrijeme, težina i prisutnost određenih faktora povezanih sa simptomima. Farmakoterapija bi se trebala usmjeriti na specifične simptome te se, ovisno o izraženosti psiholoških poteškoća, preporučuje psihoterapija (npr. kognitivno-bihevioralne terapije) ili neki drugi oblik psiholoških tretmana (npr. meditacija usredotočene svjesnosti, hipnoza usmjerena na GI trakt, ili njihova kombinacija). Potonje je posebno učinkovito ako bolesnik pronađe poveznicu između simptoma i stresa jer je ishod psiholoških tretmana smanjenje razine anksioznosti, poticanje zdravih ponašanja, preuzimanje odgovornosti i kontrole u cjelokupnome procesu liječenja.

Teški simptomi – osobe s teškim simptomima obično imaju izražene probavne i psihosocijalne probleme, uključujući anksioznost kao crtu, depresiju, zdravstvenu i visceralnu anksioznost, zajedno s kronično oštećenim svakodnevnim funkcioniranjem. Mogu imati i povijest većih gubitaka ili zlostavljanja, lošu socijalnu mrežu i načine suočavanja te katastrofizirajući obrazac razmišljanja. Ponekad se povezano sa svojim stanjem osjećaju stigmatizirano te mogu negirati ulogu psihosocijalnih čimbenika u bolesti. Navedeno rezultira traženjem dodatnih dijagnostičkih postupaka koji bi legitimizirali njihove pritužbe i skloniji su farmakološkomu

liječenju. Kod tih je bolesnika posebno važan dobar odnos s liječnikom u smislu pružanja psihosocijalne podrške tijekom kratkih, redovitih susreta s ciljem edukacije i davanja podrške. Liječenje obično uključuje kombinaciju farmakološkoga i psihoterapijskog tretmana. Primjer osobe s teškim simptomima: *40-godišnji muškarac, samac, nezaposlen, dolazi u ambulantu zbog netolerancije mnogobrojnih namirnica, gubitka na tjelesnoj masi, bolova u abdomenu te osjećaja vrućine. Opsežno opisivanje svih navedenih tegoba daje naslutiti da nije riječ samo o gastrointestinalnome poremećaju, već i o snažnoj psihološkoj reakciji na navedene tegobe. No, budući da tegobe traju već godinama, a s vremenom je sve manje namirnica koje bolesnik konzumira, upućuje se na ekstenzivnu dijagnostičku obradu da bi se isključio potencijalni organski uzrok tegoba. Obradom se ne nalazi bitnija patologija probavnoga sustava, no bolesnik teško prihvaća tu činjenicu te traži dodatne postupke i dodatna specijalistička mišljenja. Bolesniku se uvodi farmakoterapija SIC-a prema smjernicama, no nijedan postupak ne uspijeva u potpunosti riješiti bolesnikove tegobe. Naposljetku, preporuča mu se pregled kod psihologa, na koji on nevoljko pristaje.*

U *Vinjeti 14.* prikazan je neuobičajen i rijedak slučaj pacijentice s dugotrajnim i teškim simptomima koji zahtijeva sustavan pristup problemu.

VINJETA 14. *Prikaz pacijentice s dugotrajnim i teškim simptomima – kakav pristup možemo odabrati (prilog pripremila izv. prof. dr. sc. Rosana Troskot Perić)*

Većina se pacijenata (uglavnom je riječ o pacijenticama mlađe životne dobi) sa SIC-om javlja u gastroenterološke ambulante zbog dugotrajnih ili učestalih, odnosno ponavljajućih bolova u trbuhu sa ili bez poremećaja u defekaciji (proljevi ili zatvori stolice). Gastroenterolozi trebaju uzeti detaljnu anamnezu uz fizikalni pregled, napraviti osnovne laboratorijske nalaze (npr. kompletnu krvnu sliku, C-reaktivni protein, jetrene probe, ureju i kreatinin, TSH, hormone štitnjače i dr.); može se napraviti UZV pregled abdomena: Neophodno je obratiti pažnju na simptome/znakove alarma (npr. bol tijekom noći, povišena temperatura, rektalno krvarenje, iznenadni početak poremećaja pražnjenja crijeva u starijoj dobi, pozitivna obiteljska anamneza za tumore crijeva i dr.). U nekih će pacijenata biti potrebno dodatno napraviti endoskopsku pretragu crijeva (rektosigmoidoskopiju, eventualno kolonoskopiju). Time se dijagnoza SIC-a postavlja kao pozitivna dijagnoza, odnosno, ispunjenjem Rimskih kriterija za SIC bez prisutnih simptoma/znakova alarma. Nakon postavljanja dijagnoze SIC-a ispunjenjem tih kriterija može se razmotriti terapija koja će se primijeniti, ovisno o dominantnome simptomu. Provode se opće terapijske mjere (edukacija, promjene u načinu života, provođenje FODMAP-siromašne dijeta, psihološka potpora i sl.), zatim farmakološke mjere (ovisno o dominantnome simptomu: za bol – antispazmodici, za proljev – loperamid i kolestiramin, za zatvor stolice – razni laksativi, kod nadutosti i veće količine vjetrova – antiflatulansi i sl.). U

refrakternim slučajevima u obzir dolaze primjena tricikličkih antidepresiva i inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) te psihoterapijske metode liječenja (kognitivno-bihevioralna terapija i sl.) i *biofeedback* terapija.

Iako je jasno da se dijagnoza SIC-a postavlja na temelju Rimskih kriterija i da je terapija SIC-a usmjerena na rješavanje dominantnih simptoma, u kliničkoj praksi ne izgleda uvijek sve tako jednostavno. Pokušat ćemo vam to objasniti na sljedećemu primjeru.

Pacijentica se prvi put javila u našu ustanovu (sekundarni i tercijarni centar) u dobi od oko 30 godina (prije pet godina; sad ima 35 godina), i to najprije u kiruršku ambulantu, zbog čega ju je jedan dulji period pratio samo kirurg, a ne i gastroenterolog. U više je navrata bila hospitalizirana na kirurškoj klinici zbog jakih bolova tipa grčeva u cijelome trbuhu: najjači su bolovi bili oko pupka i u donjem dijelu trbuha, gotovo svakodnevni, i nisu prolazili spontano niti primjenom spazmolitika. Neobično je da su bolovi bili manje izraženi tijekom menstruacije. Uz bolove, pacijentica je navodila i zatvore stolice: stolicu je imala maksimalno 1 x tjedno (uz primjenu različitih vrsta laksativa), nije se mogla isprazniti dokraja, kod defekacije su se bolovi pojačavali i popuštali tek dijelom nakon uspješne defekacije, dok je kod neuspješnoga pražnjenja imala učestale podražaje na stolicu („lažne pozive“). Zbog bolova u trbuhu i zatvora stolice počela je „slabije jesti“ jer se bojala novih tegoba te je izgubila nekoliko kilograma na tjelesnoj masi. Navedene tegobe, prema njezinu iskazu, osim što su izazvale velik strah od organske bolesti („strah da ima tumor“), bitno su narušile kvalitetu njezina svakodnevnog života i funkcioniranja na poslu. Naime, budući da je radila kao medicinska sestra u jednoj bolnici, nije mogla pratiti radne obveze koje su uključivale smjenski i noćni rad, zbog čega je počela koristiti u početku kraća, a kasnije i sve dulja bolovanja, odnosno odsustva s radnoga mjesta. Sve je to dovelo do nerazumijevanja kolegica i kolega te nadređenih na radnome mjestu, što je kod nje izazivalo dodatnu nelagodu i nespokoj, imala je osjećaj da se sve vrti u začaranome krugu iz kojega ne uspijeva izići. To je bio razlog zašto se za pomoć nije obratila u ustanovi u kojoj je radila, već u drugoj ustanovi u istome gradu i, moguće, zašto se javila samo kirurzima, a ne i gastroenterolozima.

Već smo rekli da je u više navrata bila hospitalizirana na kirurškoj klinici i u tome duljem periodu napravljena je opsežna obrada s ciljem utvrđivanja neke organske bolesti ili poremećaja. To znači da su se kod svake hospitalizacije ponavljali svi laboratorijski nalazi, uključujući hormone štitnjače i tumorske markere (bili su bez znatnijih odstupanja), i da je u više navrata napravljena i dodatna laboratorijska obrada (npr. fekalni kalprotektin, serologija na celijakiju, serumski kromogranin, vanilmandelična kiselina u krvi i metanefrini u urinu, obrada za porfiriju, obrada za eventualno trovanje olovom, pregled stolice na antigen *H. pylori*, SIBO – test preraštanja bakterija u tankome crijevu i dr.). Također, u više su navrata ponovljene različite slikovne pretrage: ultrazvučni pregled abdomena, ponavljane su endoskopske pretrage – ezofagogastroskopija (gornja endoskopija) i kolonoskopija (pretrage su napravljene u propofolskoj anesteziji jer pacijentica nije mogla izdržati izvođenje tih pretraga u budnome

stanju). Nalazi navedenih pretraga bili su uredni, osim višestruko presavijene i dugačke sigme (dio debelog crijeva) uz spazam. Ponavljane su i pretrage tipa frakcionirane pasaže crijeva, virtualna kolonoskopija ili CT kolonografija (MSCT, prema engl. *Multi-Slice Computed Tomography*) abdomena s davanjem kontrasta radi prikaza probavne cijevi, MR abdomena i zdjelice, MR enterografije – u nalazima navedenih pretraga potvrđena je dijagnoza dolihokolona (dugačko crijevo), spazama u području sigmoidnoga dijela i višestruko presavijenoga sigmoidnoga i silaznog dijela kolona. Dodatno je napravljena i virtualna kolonografija (koja je potvrdila „nalaz dolihokolona i iritabilnoga crijeva“). U međuvremenu, zbog pogoršanja bolova u trbuhu koji nisu popuštali na primijenjeno liječenje (spazmolitike i analgetike), pacijentica je podvrgnuta i operativnim zahvatima: u dva je navrata napravljena laparoskopska miomektomija (odstranjeni su manji miomi maternice) te laparoskopska apendektomija (patohistološki je nalaz bio bez elemenata za apendicitis). U terapiji zatvora stolice uključen je bio i prukaloprid (selektivni agonist serotoninskih receptora). Nakon višemjesečne primjene nije bilo učinka na učestalost pražnjenja crijeva, a bile su prisutne nuspojave (glavobolja), zbog čega je terapija prekinuta. Budući da nije pronađen organski supstrat, a tegobe se nisu uspjele kupirati primijenjenom terapijom, kirurg je preporučio konzultaciju psihijatra. U terapiji su tad uvedeni triciklički antidepresivi (doza je titrirana, odnosno postupno povećana) koje je uzimala tijekom nekoliko mjeseci, ali bez znatnijega učinka, odnosno poboljšanja, zbog čega je pacijentica odlučila prestati s uzimanjem navedenih lijekova.

Nakon toga se pacijentica upućuje na pregled gastroenterologu. Naša je ustanova sekundarni, ali i tercijarni centar, odnosno referentni centar za funkcijske i motilitetne poremećaje probavnoga sustava. Kakav je bio pristup toj pacijentici prilikom prvoga javljanja gastroenterologu prije godinu dana? I tad se ponavljaju laboratorijski nalazi, ponavlja se UZV abdomena i endoskopske pretrage (kolonoskopija u anesteziji) te od slikovnih metoda MSCT abdomena i zdjelice – nalazi odgovaraju ranijima. Dodatno su napravljene određene specifične pretrage koje su dostupne u našem centru: vrijeme prolaza kolonom (CTT – primjena radiopaknih markera i brojanje zaostalih markera u crijevu 5 dana nakon primjene), koje je pokazalo prisutnost markera u desnome kolonu i nakon 5 dana (spori tranzit), te manometrija anorektuma koja je ukazivala na disinergički poremećaj defekacije. Tad smo mi postavili više pitanja.

Ima li li naša pacijentica simptome/znakove alarma?

Obiteljska i osobna anamneza neopterećena je za tumore i druge bolesti probavnoga sustava, laboratorijski su nalazi uredni, fizikalni je status (pregled) bez odstupanja, nije bilo krvarenja iz probavnoga sustava.

Zaključili smo da nema simptoma/znakova alarma.

Je li pronađen organski supstrat / metabolički /elektrolitski disbalans?

Nije pronađeno, iako je pacijentica u navedenom periodu bila podvrgnuta abdominalnim zahvatima u tri navrata, dvaput ginekološkomu zahvatu i jednom kirurškomu zahvatu – apendektomiji.

Ostaje pitanje jesu li navedeni zahvati bili uopće potrebni.

Ispunjava li naša pacijentica Rimske kriterije za kroničnu (idiopatsku) konstipaciju?

Kriteriji: manje od 3 stolice tjedno, naprezanje kod defekacije, tvrda stolica (Bristol ska skala: 6), osjećaj nepotpunoga pražnjenja; kriteriji su ispunjeni za posljednja 3 mjeseca s početkom simptoma više od 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze.

Da, ali...

Je li isključen SIC? Zaključili smo da nije isključen SIC.

Ispunjava li naša pacijentica Rimske kriterije za funkcijske poremećaje defekacije?

Jedan je uvjet da za vrijeme opetovanih pokušaja defekacije imamo dokaz nepotpune evakuacije i neadekvatne kontrakcije mišića zdjelice / nedovoljne propulzivne sile – dokazali smo manometrijom anorektuma i testom izbacivanja balona. Kriteriji su ispunjeni za najmanje posljednja 3 mjeseca, a početak je simptoma više od 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze.

Drugi su uvjet ispunjeni dijagnostički kriteriji za funkcijsku konstipaciju ili SIC – tip konstipacija.

Sljedeće što je bilo potrebno napraviti provjera je kriterija za SIC.

Ispunjava li naša pacijentica Rimske kriterije za sindrom iritabilnoga crijeva (SIC)?

Ponavljajući bolovi u trbuhu koji su prisutni gotovo svakodnevno kroz dulji period, povezani s promjenama u frekvenciji i konzistenciji stolice (tip konstipacija), uz nadutost i distenziju trbuha. Kriteriji su ispunjeni za najmanje posljednja 3 mjeseca, a početak je simptoma više od 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze.

Zaključili smo da su ispunjeni kriteriji za SIC.

Nakon potvrđivanja dijagnoze napravljen je terapijski plan koji se sastojao od sljedećega:

1. Edukacija o dijeti – klinički je nutricionist u Savjetovalištu za prehranu proveo FODMAP-siromašnu dijetu;
2. U dogovoru sa stručnjacima iz Ambulante za bol korigirani su i titrirani spazmoanalgetici;
3. Predloženo je ponovno uvođenje tricikličkih antidepresiva, na što pacijentica nije pristala, ali u dogovoru sa psihijatrima uvedeni su inhibitori ponovne pohrane serotonina koje nije dobro tolerirala te su ubrzo isključeni iz terapije;
4. U terapiji konstipacije korigirani su laksativi (prednost je dana osmotskim laksativima, s titracijom doze uz korištenje topičke terapije – supozitoriji i mikrokлизme);
5. Ostala suportivna terapija: probiotici, antiflatulansi;
6. Zbog disinergetičnoga poremećaja defekacije provedena je *biofeedback* terapija prema protokolu za konstipaciju (vježbe osjeta, stiskanja i izbacivanja balona).

Na sve navedene opće i specifične terapijske mjere nije bilo adekvantnoga odgovora, pacijentica je i dalje navodila svakodnevne bolove u trbuhu i zatvor stolice te je zbog toga bila ponovno hospitalizirana na kirurškoj klinici. Slučaj te pacijentice prikazan je na sastanku multidisciplinarnoga tima (radiološko-kirurško-gastroenterološki konzilij uz onkologe kod prikaza bolesnika s malignitetom probavnoga sustava) i zaključeno je da su iscrpljene sve konzervativne metode liječenja te je predloženo daljnje kirurško liječenje za koje je pacijentica bila izuzetno motivirana. Slijedom navedenoga, hospitalizirana je na kirurškoj klinici i nakon pripreme napravljen je operativni zahvat: s obzirom na mali volumen trbuha, odustalo se od laparoskopskoga zahvata i pristupilo se otvorenoj laparotomiji medijanim rezom. Učinjena je resekcija sigmoidnoga i silaznog (descendens) dijela te poprečnoga (transverzum) dijela kolona na granici proksimalne trećine, a zatim je provjerena dužina ostatnoga kolona potrebna za eventualnu buduću kolorektalnu anastomozu i potom je izvedena terminalna transverzalna kolostoma na desnu prednju trbušnu stijenku. Operacijski, kao i rani postoperacijski tijek protekli su uredno. Patolog je zaprimio 40 cm reseciranoga debelog crijeva glatke sluznice bez tumora, proširenoga lumena i stanjene stijenke u dužini od 24 cm. Histološki je nalaz pokazao izraženo stanjenu sluznicu debeloga crijeva uz stanjen mišićni sloj stijenke, a imunohistokemijskim markiranjem potvrđeni su primjereni gangliji submukoznoga i mijenteričkog plexusa uz primjerena živčana vlakna. Zaključak je da je patohistološki nalaz reseciranoga dijela uredan i da nisu dokazani poremećaji neuromuskularnoga sustava debeloga crijeva.

Nakon navedene operacije (koja je bila nekoliko mjeseci prije objave ovoga teksta) pacijentica je dolazila na kontrolu u kiruršku i gastroenterološku ambulantu. Stoma koja je izvučena na desnu stranu trbuha funkcionira dobro, pacijentica navodi da na stomu ima 1 – 2 stolice dnevno. Međutim, počela je ponovno osjećati bolove u donjem dijelu trbuha koji su znatno nižega intenziteta nego prije operacije i nisu više grčevitoga, već mukloga karaktera te se smiruju uporabom spazmoanalgetika. Važno je istaknuti da, iako je bila riječ o ekstenzivnome, mutilirajućem zahvatu s učinjenom transverostomom, pacijentica je navodila zadovoljavajuću kvalitetu života u odnosu na period prije operacije (manje izraženi bolovi, dobra regulacija stolice). Dostupni podaci iz literature za pacijente s refrakternom funkcijskom konstipacijom (to su oni pacijenti s FC-om koji se najčešće podvrgavaju kirurškim zahvatima) pokazuju da je kod njih kvaliteta života nakon operativnoga zahvata zbog konstipacije (najčešće se izvodi suptotalna kolektomija), iako niža u odnosu na normalnu populaciju, statistički značajno bolja u odnosu na preoperativni period (Ripeti i sur., 2006; Thaler i sur., 2005). Svakako, bit će potrebno daljnje praćenje te pacijentice, donošenje odluke o uspostavljanju kontinuiteta crijeva te dodatna terapija, ovisno o simptomima.

Kao što je vidljivo u ranijim tekstovima u ovoj monografiji, kirurško liječenje nije navedeno kao terapijski modalitet u pacijenata sa sindromom iritabilnoga crijeva i ta odluka predstavlja odstupanje od algoritma liječenja SIC-a.

(Objašnjenje za to odstupanje možemo pronaći u okviru modela objašnjenja FGIP-a da se različiti funkcijski poremećaji crijeva (misli se na funkcijsku konstipaciju, funkcijsku dijareju i SIC s podtipovima s konstipacijom ili dijarejom te miješani i nedefinirani tip) bitno preklapaju, tj. egzistiraju kao kontinuum. Zaključno, definiranje svakoga od tih poremećaja ovisi o tome koji su prevladavajući (dominantni) simptomi u razdoblju kad ih analiziramo, s time da se prevladavajući simptomi (bol, proljev, zatvor stolice) mogu mijenjati tijekom vremena praćenja (Lacy i sur., 2016).

Što bismo mogli naučiti iz ovoga primjera?

U pacijenata koji imaju simptome funkcijskih poremećaja crijeva važno je koristiti Rimske kriterije (postavljanje pozitivne dijagnoze) uz pažljivo praćenje simptoma i znakova alarma. Trebalo bi nastojati izbjeći mnogobrojne dijagnostičke pretrage koje su često invazivne i ponavljanje navedenih procedura ako je postavljena pozitivna dijagnoza.

Prirodu bolesti, dijagnostički i terapijski pristup treba raspraviti s pacijentima i uspostaviti pozitivan (dvosmjerni) odnos pacijent – liječnik.

Nedvojbeno je da liječenje SIC-a zahtjeva *multimodalni* pristup koji uzima u obzir prirodu i težinu simptoma, prisutnost povezanih psihosocijalnih teškoća te njihove međusobne interakcije, odnosno načine na koje jedan drugi kroz te interakcije mijenjaju. U okviru IV. Rimskih kriterija predložen je *multidimenzionalni klinički profil* koji uzima u obzir navedene postavke i pomaže kliničarima u odabiru i provođenju liječenja (Drossman i Rudy, 2021).

Pet je temeljnih komponenata koje sačinjavaju taj profil:

1. dijagnoza (utemeljena na simptomima),
2. klinička slika (npr. SIC-K, SIC-D, SIC-M, SIC-N, PI-SIC),
3. težina simptoma – blaga, umjerena i teška,
4. psihosocijalne odrednice (npr. psihijatrijska dijagnoza, težak gubitak, povijest trauma i dr.),
5. fiziološka disfunkcija.

Umjesto zaključka, završit ćemo ovo poglavlje i monografiju Ivaninom osobnom životnom pričom *Moj suživot sa sindromom iritabilnoga crijeva*, želeći naglasiti važnost preuzimanja perspektive oboljele osobe.

VINJETA 15. *Moj suživot sa sindromom iritabilnoga crijeva*

Ivana Gobin

Najprije da se predstavim. Imam 44 godine i sveučilišna sam profesorica mikrobiologije na Medicinske fakultetu Sveučilišta u Rijeci, partnerica te majka devetogodišnjaka.

Moja je priča o probavnim problemima započela nakon obrane doktorata i odlaska na poslijedoktorsko usavršavanje u Australiju. Promjena godišnjega doba, radne okoline i načina prehrane dovela je do problema u smislu stalnoga osjećaja nadutosti te konstipacije koja se povremeno izmjenjivala s razdobljima proljevaste stolice. U tome trenutku nisam potražila liječničku pomoć, već sam zaključila da je došlo do poremećaja u prehrani i crijevnoj mikrobioti, što je posljedično i dovelo do stalnoga osjećaja nadutosti. Za razliku od našega načina prehrane, doručak je bio oskudan, ručak u obliku sendviča te je jedini kuhani obrok u danu bila obilna večera. Uz sve dulje periode konstipacije i stalnu nadutost, sve su se češće pojavljivali bolni grčevi te tenezmi (bolna napinjanja kod pražnjenja crijeva). Uz sve to počela sam dobivati na tjelesnoj masi i osjećaj oduševljenja, neizmjerne sreće što živim svoj san lagano se pretvarao u anksioznost, nesigurnost i potpuni gubitak bezbrižnosti. Nakon 7 mjeseci vratila sam se u Hrvatsku, s prvih 10 kg viška i svim ranije navedenim simptomima.

Nedugo sam nakon povratka, u sklopu specijalističkoga studija, počela istraživati funkcionalna svojstva probiotičkih bakterija te prebiotika koji su postali sastavni dio moje prehrane. Uz redovitu konzumaciju probiotika i prebiotika, umjerenu fizičku aktivnost te promjenu načina prehrane, faze konstipacije i faze proljeva pojavljivale su se samo u stresnim situacijama i na putovanjima. Međutim, započele su faze kroničnoga umora, neispavanosti; dijagnoza – Hashimotov tireoiditis (autoimuna bolest štitnjače). Uz stalnu korekciju terapije tijekom dvije godine naučila sam živjeti s time i balansirati između aktivnosti koje moje tijelo može podnijeti i svojih osobnih ideja što sve želim i hoću raditi.

No cijelo je vrijeme ostao problem nadutosti, izmjena faza konstipacije i dijareje koje sam prihvatila kao dio sebe. Jednostavno mi tijelo tako funkcionira. Sva je odjeća bila rastezljiva i sve sam češće nosila široku odjeću. Redovito sam pila čajeve od koromača, anisa i mente da bih izbacila sav taj nakupljeni zrak iz sebe. U jednome sam trenutku osvijestila da više ne jedem u restoranima, a ako i jedem, da uz sebe imam probiotik i enzime za probavu. Kud god sam išla, na sastanak, u goste ili kupovinu, jedino o čemu sam razmišljala bilo je *A gdje je toalet?* i uz to se uvijek pojavljivao osjećaj treme, nervoze i nesigurnosti.

Još kao dijete pila sam malo mlijeka jer mi nije odgovaralo te sam ga kao odrasla osoba konzumirala jedino u bijeloj kavi. I nakon svakoga konzumiranja bijele kave (što bi bilo u jutarnjim satima) slijedilo je „trčanje na toalet”. Zaključila sam da ne toleriram laktozu i mlijeko potpuno izbacila iz prehrane. Jednom, dok sam bila na putu, ponudili su mi kavu i, ne razmišljajući, popila sam nekoliko gutljaja. Kasno sam shvatila da nakon nekoliko godina pijem bijelu kavu s mnogo

mlijeka. Moj se povratak kući pretvorio u mučenje i potrajao je 3 sata dulje jer sam se zaustavljala na svakoj benzinskoj crpki.

Kod liječnika obiteljske medicine nebrojeno sam puta ponavljala što me muči, no sve bi završilo preporukom „manje papati” ili „ne misli o tome i proći će”. Problemi s probavom, tjeskobom i strahovima postajali su sve veći i nekako sam zaključila da je možda sve stvar psihe i da vjerojatno pretjerujem.

I tek nakon 10 godina od pojave simptoma odlučila sam potisnuti strah i sram te otići na prvi pregled kod gastroenterologa. Nakon nekoliko minuta razgovora moji problemi nisu naišli na čuđenje i ismijavanje, već sam doznala da uz Hashimotov tireoiditis imam i sindrom iritabilnoga crijeva. Doznala sam i da postoje prirodna sredstva koja ublažavaju simptome i da zasad nema „čarobne tablete” koja će riješiti moj problem.

Svejedno sam osjetila olakšanje jer sam saznala da to što me muči ima ime i optimistično sam krenula u proučavanje literature. Uz korištenje sredstava protiv nadutosti te probiotika i mnogo vlaknaste hrane (prebiotika), faze konstipacije nisu dugo trajale. No sve su se češće pojavljivale faze kašaste i proljevaste stolice te sam na vlastitim pogreškama učila što i kad mogu jesti. Hranu sam pripremala isključivo sama te sam testirala koje kombinacije namirnica mogu jesti. I tako sam otkrila plan prehrane pod nazivom FODMAP-siromašna dijeta i nekoliko je mjeseci kombiniranja namirnica dovelo do poboljšanja simptoma i gubitka kilograma. No, kao i sve što sam probala prije toga, pozitivan je učinak bio kratkoga vijeka.

Uz dosta službenih putovanja, zahtjevnoga posla i malo dijete, sama sebi postala sam velik problem. Što jesti? Kad jesti? Trebam li uzeti nešto za smirenje? Kako smršavjeti? Zašto uvijek meni kruli u crijevima? Što ako krenu proljevi, a ja u gostima? Gdje je toalet?

Još uvijek ne znam odgovor na sva navedena pitanja.

Na moju veliku radost, prije dvije godine stigao je upit za sudjelovanje u kliničkoj studiji o sindromu iritabilnoga crijeva. Veselo i radoznalo prihvatila sam poziv i spoznala da ima još mlađih zaposlenih ljudi s istim problemom. I nisam imala najgore simptome. S tremom sam započela razgovor sa psihologinjama jer nisam bila spremna spoznati da sam možda hipohondar ili nešto još gore. Nakon razgovora osjetila sam veliko olakšanje i sve preporuke koje sam dobila i danas primjenjujem. Ali nije mi bilo dovoljno i često razmišljam da bi mi nastavak razgovora uvelike poboljšao kvalitetu života. Želim još razgovarati i naučiti kako se nositi s raznim izazovima i strahovima.

Vođenjem dnevnika o svakodnevnim aktivnostima, prehrani, probavi i vlastitim emocijama tijekom dva tjedna spoznala sam da imam problem. Problem sa željom da što više toga napravim na poslu i da za mene nema ograničenja te da sve mogu. Da mogu biti stalno na raspolaganju djetetu i svima oko sebe. Koliko god se brinula o svojoj prehrani, hranim se neredovito i stalno se gubim. Sve to je rezultiralo velikom anksioznošću, kroničnim umorom, nesigurnošću koja se izmjenjivala s euforijom i deprimiranošću u fazama konstipacije i bolova u trbuhu.

Imam li problem s prehranom, ili s previše posla, ili s emocijama?

Osjećam se kao zatočenik svoje probave. Uvijek sa strahom ulazim u restoran jer se bojim što će biti nakon obroka. Sa strahom idem i na put, iako me putovanja vesele. Problem je kad ne možeš kontrolirati svoje tijelo i kad ne znaš kreće li faza proljeva ili će konstipacija potrajati. Problem je i kad si na putu i trebaš nešto pojesti i u svemu vidiš gluten, laktozu, majonezu i trčanje na toalet. Postaješ problem i obitelji i prijateljima jer za tebe moraju pripremiti drugačiju hranu ili te promatraju kako piješ mineralnu vodu dok svi drugi jedu. Ne želim imati ograničenja u životu.

Ima li rješenja? Kad sam u depresivnoj fazi, a to spoznam kad izađem iz nje, mislim da rješenja nema i stalno moram biti na oprezu i u strahu.

No rješenje postoji.

I Hashimotov tireoiditis i sindrom iritabilnoga crijeva bolesti su modernoga i ubrzanog stila života. Treba usporiti ritam i dati tijelu odmora, treba razgovarati, treba zdravije jesti i biti fizički aktivan. To je bio i savjet liječnika gastroenterologa i psihologa. No kako to provesti u djelo? Sama sa sobom, teško.

Meni, ali i svim ostalim mladim zaposlenim ljudima koji se muče s tim poremećajem treba pokazati kako. Kao prvo, svatko je od nas jedinstven, ima drugačije simptome, različit stil života te drugačije reagira na pojedine namirnice. Stoga je nužan individualan pristup liječenju. Meni se osobno jako svidio rad u grupama pod vodstvom psihologa, gdje sam s ostalima oboljelima razmjenjivala svoja iskustva. Sve navedeno govori u prilog timskom pristupu liječenju. Život bi mi bio lakši kad bih razgovarala s timom liječnika koji bi sačinjavali gastroenterolozi i endokrinolozi. Uz liječnike, nužan je razgovor sa psihologom i nutricionistom. Bilo bi dobro da sve savjete dobijemo na jednome specijaliziranome mjestu i da ta povezana komunikacija traje.

U SAD-u se organiziraju različite *online*-grupe i *webinari* o prehrani za bolesnike sa sindromom iritabilnoga crijeva. Meni je bio problem to što se naš način i stil života jako razlikuju od onoga u SAD-u i sve su knjige s receptima skoro pa beskorisne jer nemamo iste namirnice.

S velikim veseljem iščekujem nove informacije o ovoj modernoj bolesti koja muči sve veći broj mladih, zaposlenih ljudi. Veselim se svim savjetima kako se nositi s različitim problemima i izazovima. Veselim se i prvoj kuharici s našim sezonskim namirnicama za oboljele od sindroma iritabilnoga crijeva.

O ovoj bolesti treba otvoreno razgovarati i u njezinu je liječenje nužan timski pristup liječnika, psihologa i nutricionista!

RJEČNIK POJMOVA KORIŠTENIH U MONOGRAFIJI

Abdomen ili trbušna šupljina – velika tjelesna šupljina između prsnoga koša i karlice (pelvisa) koja sadrži želudac, tanko i debelo crijevo, jetru, žučni mjehur i slezenu.

Acetilkolin – kemijski prijenosnik ili neurotransmiter koji se nalazi na neuromuskularnim vezama (vezama između živaca i mišića), na sinapsama autonomnoga živčanog sustava (AŽS) i središnjega živčanog sustava (SŽS). Njegove su funkcije mnogobrojne (motorika, pažnja, pamćenje, spavanje).

Adrenalin – kemijska tvar u tijelu koja ima funkciju neurotransmitera i hormona. Izlučuje se iz srži nadbubrežnih žlijezda i ima ključnu ulogu u stresnoj reakciji organizma.

Afekt – nadređeni pojam koji obuhvaća pojedinačne specifične emocije, difuzna stanja poput raspoloženja i afektivne dispozicije (tendenciju osobe da često doživljava određena raspoloženja ili sklonost osobe da u određenim situacijama reagira specifičnim emocijama).

Aferentni signali – živčani signali koji iz perifernih organa (npr. crijeva) dopijevaju do središnjega živčanog sustava (SŽS).

Agonisti i antagonisti serotoninskih receptora – serotonin u probavnome sustavu posreduje mnogobrojne GI funkcije kroz aktivaciju različitih receptora unutar obitelji 5-HT receptora (5-HT ili 5-hidroksitriptamin drugo je ime za serotonin). Agonisti (tvari koje olakšavaju ili facilitiraju postsinaptičke efekte) 5-HT₄ receptora uglavnom se koriste u podtipu SIC-K, dok su 5-HT₃ antagonisti (tvari koje blokiraju ili inhibiraju postsinaptičke efekte) opcija liječenja podtipa SIC-D. Prukaloprid je lijek koji djeluje kao agonist 5-HT₄ receptora, a ondanzetron, granizetron, palonozetron te netupitant + palonozetron lijekovi su koji djeluju kao antagonisti 5-HT₃ receptora.

Alarmni simptomi („crvene zastavice”) – simptomi koji bi mogli upućivati na organske bolesti, a odnose se na nenamjerni gubitak tjelesne mase za više od 10 % tijekom posljednja 3 mjeseca, krv u stolici za koju nije potvrđeno da je porijeklom od hemoroida ili analne fisure, postojanje sindroma nasljedne polipoze crijeva te ranoga raka (prije 50. godine života) u srodnika u prvome i drugom koljenu, upalne bolesti crijeva i/ili celijakiju u obitelji, povišenu temperaturu i simptome koji se pojavljuju tijekom noći.

Alostaza – proces učinkovitoga osiguravanja tjelesnih resursa za promjene u fiziološkim i ponašajnim sustavima unutar organizma radi postizanja homeostaze (održavanje unutarnjega miljea organizma u ravnoteži).

Amigdala – skup jezgara koje pripadaju limbičkomu sustavu. Amigdala integrira mnogobrojne osjetne informacije kojima pridaje prikladnu emocionalnu važnost.

Anamneza – podaci o bolesti koje liječniku daje pacijent. Uzimanje anamneze prvi je korak u postavljanju dijagnoze.

Anksioznost ili tjeskoba – stalna zabrinutost koja uzrokuje znatni stres i ometa svakodnevno funkcioniranje. Najčešći su simptomi nemir, mišićna napetost, razdražljivost, nesanica i dr.

Anksiozna osjetljivost – stabilna osobina koja se odnosi na specifičan strah od vlastitih simptoma anksioznosti, poput ubrzanoga disanja, ubrzanoga rada srca i sl.

Antidepresivi – lijekovi koji se koriste u liječenju depresije, a pokazuju se korisnima i u liječenju SIC-a. Triciklički antidepresivi (TAD) djeluju na produljenje tzv. orocekalnoga vremena (vremena prolaska sadržaja od usta do završnoga dijela tankoga crijeva), dok selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) djeluju na skraćenje orocekalnoga vremena prolaska.

Antidijarealni lijekovi – lijekovi kojima je cilj povećanje vremena prolaska sadržaja kroz tanko crijevo kod osoba koje imaju podtip SIC-D (SIC s prevladavajućim proljevom). U Hrvatskoj su dostupni loperamid i kolestiramin.

Antiflatulansi – lijekovi koji se koriste za uklanjanje nadutosti i vjetrova. U Hrvatskoj je dostupan jedino dimetikon (simetikon).

Antigen – strane organske tvari koje ulaze u organizam i potiču imunoreakciju.

Antispazmodici ili spazmolitici – skupina lijekova koji djeluju na uklanjanje mišićnoga grča ili spazma. U Hrvatskoj su za liječenje SIC-a dostupni spazmolitici mebeverin (*Colospa retard*, *Rudakol*), otilonijev bromid (*Spasmomen*), pinaverijbromid (*Dicetel*) i hioscinijev butilbromid (*Buscopan*, *Bysimin*).

Antitijela ili protutijela – proteini koji se zajednički nazivaju imunoglobulinima (Ig) koje u tijelu proizvode limfociti B. Dije se u 5 klasa: IgG, IgM, IgA, IgE i IgD, koje se razlikuju po temeljnoj strukturi i funkciji.

Autonomni živčani sustav – dio perifernoga živčanog sustava koji regulira mnogobrojne fiziološke procese u tijelu, a sastoji se od simpatičkoga i parasimpatičkog dijela. Simpatikus priprema organizam na akciju, dok parasimpatikus obnavlja energetske resurse i opušta organizam.

Bayesova statistika – pristup analizi podataka temeljen na Bayesovu teoremu, kad se dostupna znanja o parametrima u statističkome modelu ažuriraju u skladu s opaženim podacima. Znanje se izražava pomoću prethodne distribucije (*prior distribution*), a opaženi podaci pomoću naknadne distribucije (*posterior distribution*).

Biomedicinski model bolesti – ključnu ulogu pripisuje organskim aspektima bolesti (bakterije, virusi, paraziti, genske mutacije, neravnoteža neurotransmitera i dr.), a isključuju se psihološki, okolinski i socijalni čimbenici.

Biopsihosocijalni model bolesti – uključuje biološke (npr. genetičke sklonosti određenim bolestima, opća otpornost organizma), psihološke (npr. emocionalno funkcioniranje, osobine ličnosti) i socijalne aspekte (npr. socioekonomski status, kulturne vrijednosti) koji u međusobnoj interakciji pridonose razvoju i održavanju bolesti ili očuvanju zdravlja.

Bolesničko ponašanje – preuzimanje uloge bolesnika u smislu specifičnoga načina na koji osoba prati funkcioniranje svojega tijela, interpretira simptome, poduzima određene aktivnosti i koristi zdravstvene usluge.

Celijakija – imunološki posredovana bolest u kojoj hrana koja sadrži protein gluten dovodi do promjene na crijevima. Zbog upalnih promjena crijeвне sluznice dolazi do propadanja crijevnih resica, a posljedica toga je oslabljena resorpcija hranjivih tvari, što dovodi do proljeva, grčeva u trbuhu, mršavljenja, a kod djece i do zaostajanja u razvoju.

Citokini – glikoproteini (složene bjelančevine) koje izlučuju mnoge stanice u tijelu, poput stanica imunostava (limfociti, monociti i dr.), kao odgovor na određeni podražaj. Posrednici su u prijenosu informacija između različitih stanica u organizmu.

Clostridium difficile – bakterija u probavnome traktu čiji otrovi uzrokuju postantibiotski kolitis (simptom je proljev, ponekad s primjesama krvi). Glavni je poticajni čimbenik promjena crijeвне mikrobiote uzrokovanih primjenom antibiotika.

Depresija – bolest koju karakteriziraju poremećaji raspoloženja, poput dugotrajne tuge, nesposobnosti uživanja u ranije ugodnim aktivnostima, smanjene sposobnosti razmišljanja ili koncentriranja, umora, ponavljajućih razmišljanja o samoubojstvu i drugo.

Dijeta bogata vlaknima – konzumiranje namirnica koje sadrže topiva ili netopiva vlakna. Topiva se vlakna u dodiru s vodom otapaju, bubre i stvaraju želatinoznu masu koja crijevo štiti od apsorpcije različitih tvari (npr. naranča, smokva, kruška, brokula i dr.). Netopiva vlakna prolaze kroz probavni sustav većim dijelom nepromijenjena, no zbog sposobnosti apsorpcije vode pomažu u redovitome pražnjenju crijeva (npr. pšenica, riža, orasi, krastavci i dr.).

Divertikuloza – prisutnost vrećastih izbočenja u stijenci debeloga crijeva (kolona) ili divertikula. Divertikulozna je bolest epizodna, kratkotrajna i često reagira na liječenje vlaknima, laksativima, antibioticima ili kirurškim uklanjanjem dijela kolona s divertikulima.

Eferentni signali – živčani signali koji se prenose od središnjega živčanog sustava prema perifernim organima (npr. crijevima).

Eksterocepcija – osjetljivost na podražaje koji dolaze izvan tijela (vid, njuh, sluh, dodir i okus).

Ekstraintestinalni ili izvancrijevni simptomi – simptomi koji često prate prisutne simptome SIC-a, a uključuju anksioznost i depresivnost, glavobolje migrenskoga tipa, fibromijalgiju, kronični umor i sl.

Empatija – uživljavanje u emocionalna stanja druge osobe i razumijevanje njezina položaja (npr. patnje) na osnovi percipirane ili zamišljene situacije u kojoj se osoba nalazi.

Endokrini sustav – sustav žlijezda s unutarnjim izlučivanjem. Glavne su endokrine žlijezde hipofiza, štitna žlijezda, gušterača, nadbubrežne žlijezde i spolne žlijezde. U krvotok izlučuju svoje hormone koji utječu na aktivnost različitih organa u tijelu. Neki su od hormona endokrinih žlijezda tiroksin, kortizol, inzulin i drugi.

Endorfini – pripadaju skupini endogenih opioda (kemijske tvari slične opijumu koje se proizvode unutar tijela). Imaju analgetsku funkciju (supresija boli).

Enterički živčani sustav (EŽS) – odnosi se na skup neurona u probavnome traktu koji sačinjavaju „crijevni mozak”. Glavna je funkcija EŽS-a regulacija rada gastrointestinalnoga (GI) ili probavnog sustava.

Epigenetika – promjene u fenotipu (vidljive karakteristike nekoga organizma koje su rezultat međudjelovanja genotipa i okoline) bez promjena u genotipu (skup svih gena organizma). Epigenetičke su modifikacije dinamičke i u određenoj mjeri reverzibilne (povratne) promjene koje posreduju u interakciji između genetičkih dispozicija i okolišnih čimbenika kroz regulaciju funkcijske ekspresije gena (kontrola „uključivanja” i „isključivanja” određenih gena).

Etiologija – uzrok određene bolesti.

Ezofagogastroskopiija – endoskopska dijagnostička pretraga koja omogućuje prikaz sluznice i unutrašnjosti ždrijela, jednjaka, želuca i dvanaesnika.

Fekalna inkontinencija ili nemogućnost zadržavanja stolice – medicinski pojam za gubitak voljne kontrole defekacije. Označava nevoljnu defekaciju krute ili tekuće stolice, dok je pojam **analne inkontinencije** širi te osim navedenoga obuhvaća i nevoljnu kontrolu ili nemogućnost kontrole flatulencije (ispuštanje vjetrova).

Fekalni kalprotektin (kalprotektin u stolici) – indikator ili marker koji omogućuje otkrivanje upalnih procesa u crijevima. Fekalni će se kalprotektin u crijevima nalaziti u prekomjernoj količini kad se ondje pojavi upala i uputiti na moguće postojanje upalnih bolesti crijeva, ulceroznoga kolitisa ili Crohnove bolesti.

Fekalni laktoferin (laktoferin u stolici) – marker upalnih bolesti crijeva (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest).

Fibromijalgija – kronična bolest koju karakteriziraju stalni bolovi i neprekidan osjećaj umora. Zahvaćeno može biti svako mišićnovezivno tkivo, a najčešće zatiljak, vrat, ramena, prsni koš, križa i bedra. Riječ je o stanju nepoznate etiologije te stoga pripada skupini funkcijskih poremećaja i često se pojavljuje kao izvancrijevni simptom kod oboljelih od SIC-a.

fMRI (prema engl. *functional Magnetic Resonance Imaging*) – funkcijska magnetska rezonancija radiološka je tehnika oslikavanja funkcije mozga.

FODMAP-siromašna dijeta – FODMAP je akronim engleskih riječi *Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols*, a ta dijeta podrazumijeva smanjen unos fermentabilnih šećera i poliola.

Funkcijska dispepsija – prema IV. Rimskim kriterijima definira se kao rana sitost, postprandijalna punoća (osjećaj punoće nakon obroka), bol u epigastriju (bol u žličici) ili pečenje u epigastriju u odsutnosti organske, sistemske ili metaboličke bolesti koja bi mogla biti uzrok tegoba.

Funkcijska konstipacija – prema IV. Rimskim kriterijima osoba ima funkcijsku konstipaciju ako ima najmanje dva simptoma u više od 25 % defekacija (pražnjenje stolice) u posljednja 3 mjeseca s početkom simptoma prije najmanje 6 mjeseci: napinjanje, kvrgave ili tvrde stolice, osjećaj nepotpunoga pražnjenja, osjećaj anorektalne blokade, manualni manevri i manje od 3 spontane crijevne peristaltike tjedno.

Funkcijska anorektalna bol – kronična ili ponavljajuća bol u području rektuma koja se ne može objasniti nekom drugom organskom bolešću rektuma i/ili zdjelice. Klinički su sindromi koji pripadaju toj skupini sindrom mišića podizača anusa ili sindrom levatora (sindrom *levator ani*), nespecifična funkcijska anorektalna bol i prolazna bol u rektumu ili *proctalgia fugax*.

Funkcijski poremećaji probavnoga sustava ili funkcijski gastrointestinalni poremećaji – prema IV. Rimskim kriterijima nazivaju se poremećajima odnosa između mozga i crijeva. Riječ je o velikoj heterogenoj skupini probavnih poremećaja koje karakteriziraju trajni, ponavljajući simptomi poput boli u trbuhu i u gornjem dijelu probavnoga sustava, poremećenoga pražnjenja crijeva, osjećaja mučnine i nadutosti i sl. Glavno im je obilježje izostanak jasnih strukturnih ili biokemijskih abnormalnosti koje se mogu otkriti sadašnjim rutinskim dijagnostičkim postupcima, tako da se dijagnoza temelji na iskazu bolesnika o prevladavajućim simptomima.

Gastroenteritis – upala sluznice želuca, tankoga i debelog crijeva. Simptomi su anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev i nelagoda u trbuhu.

Germ-free miševi – miševi koji nemaju crijevnu mikrobiotu.

Grupe za podršku – skupine ljudi sa zajedničkim iskustvima i brigama (povezanima sa specifičnom bolešću ili poremećajem) koji jedni drugima pružaju emocionalnu, socijalnu i moralnu podršku.

Gut feeling – osjećaj koji se pojavljuje u želucu (probavnome sustavu) i usmjerava naš proces donošenja intuitivnih odluka.

Hipervigilnost – selektivno obraćanje pažnje na one informacije koje su u skladu s vlastitim vjerovanjima o poremećaju i ignoriranje nekonzistentnih informacija. Pažnja usmjerena prema simptomima i svime što je sa simptomima povezano.

Hipnoza usmjerena na probavni sustav – hipnoza usmjerena na poremećenu komunikaciju između mozga i crijeva. Educirani terapeut vodi bolesnika u stanje usredotočene svjesnosti, koristeći se sugestijama, zamišljanjima i relaksacijom da bi izazvao terapijski učinak (smirivanje probavnoga sustava i sprječavanje nepotrebnoga usmjeravanja pažnje na neugodne osjećaje u tijelu).

Homeostaza – održavanje unutarnje okoline stalnom da bi se osigurali uvjeti nužni za optimalno funkcioniranje organizma.

Hormoni – primarno se odnose na kemijske tvari koje izlučuju endokrine žlijezde, koje se krvlju prenose do ciljnih organa u tijelu. Neki su od hormona tiroksin, adrenalin, kortizol, inzulin i dr.

Imunosni ili imunološki sustav – složeni sustav čija je uloga reguliranje tjelesnih reakcija i zaštita organizma od vanjskih prijetnji i unutarnjih poremećaja. Uz živčani i endokrini sustav, imunosustav integrira i koordinira funkcioniranje organizma.

Incidencija – učestalost novih slučajeva neke bolesti, npr. broj novooboljelih od neke bolesti u godinu dana; obično se izračunava na 10 000, 100 000 ili 1 000 000 stanovnika.

Internalni model – internalne ili unutarnje modele stvara mozak na temelju iskustva, a ti mu modeli omogućuju predviđanje budućih događaja. Mozak stalno konstruira pojmove i stvara kategorije s ciljem identificiranja ulaznih osjetnih informacija, izvodi zaključke o uzrocima i provodi akcijske planove.

Interocepcija – osjetljivost na podražaje unutar tijela. Specijalizirane osjetne stanice, interoceptori, reagiraju na događaje unutar tijela (npr. senzacije iz crijeva).

Intestinalna mukoza ili crijeвна sluznica – fizička barijera koja štiti našu unutrašnjost od vanjskih utjecaja, čija je funkcija apsorpcija nutrijenata, elektrolita i vode.

Intolerancija (nepodnošenje) laktoze – odnosi se na probavne simptome kao što su nadutost, proljev i bolovi u trbuhu koji se pojavljuju kao rezultat stvaranja plinova i drugih proizvoda bakterijske fermentacije u probavnome traktu. Do toga dolazi uslijed nedostatka enzima *laktaze*, što rezultira nemogućnošću probavljanja laktoze (šećer koji se nalazi u mlijeku i mliječnim proizvodima) i prolaskom neprobavljenoga hranjivoga sastojka u debelo crijevo.

Inzula – područje velikoga mozga koje ima ključnu ulogu u emocijama (posebno negativnim emocijama, poput gađenja) i svijesti o sebi. Uključena je u praćenje signala iz visceralnih ili utrobnih organa i interpretaciju određenih tjelesnih stanja (interocepcija).

Izvršne funkcije – uključene su u kontrolu ponašanja, omogućavajući osobi da se ponaša nezavisno i svrhovito. Primarno se povezuju s funkcioniranjem prefrontalne kore mozga (PFC). Neke su od funkcija prosudba, mentalna fleksibilnost, apstraktno rezoniranje, planiranje i sl.

Katastrofiziranje – sklonost usmjeravanju na bolne podražaje i preuveličavanje njihove potencijalne opasnosti za osobu.

Klasično i operantno uvjetovanje – vrste asocijativnoga učenja koje uključuje odnose između događaja – npr. između dvaju ili više podražaja, kad se naziva klasično uvjetovanje, te između podražaja i odgovora, odnosno između odgovora i njegove posljedice, kad se naziva operantno uvjetovanje.

Kognitivna neuroznanost – interdisciplinarni pristup koji je usmjeren proučavanju načina na koji su mentalne ili kognitivne aktivnosti reprezentirane u mozgu. Objedinjuje i kombinira spoznaje s aspekta psihologije i neuroznanosti.

Kognitivni ili spoznajni procesi – odnose se na načine na koji ljudi obrađuju informacije o sebi i svijetu. Uključuju sve oblike svjesne spoznaje poput percepcije, pamćenja, mišljenja, prosuđivanja, zamišljanja, rješavanja problema i sl.

Kognitivno-bihevioralni model SIC-a – opći okvir za razumijevanje samoga poremećaja, posebice uloge psihosocijalnih faktora. Uključuje tri ključna koncepta koji pomažu definirati razvoj i održavanje simptoma SIC-a: prvi se odnosi na temeljnu pretpostavku da su biološki, psihološki i socijalni aspekti jednako važni u objašnjenju i razumijevanju bolesti; drugi uključuje važnost razlikovanja između predisponirajućih, precipitirajućih i perpetuirajućih čimbenika; treći uključuje pretpostavku da osobe mogu preuzeti kontrolu nad učincima bolesti mijenjanjem svojih misli i ponašanja, što potom utječe na njihove emocije i prateće fiziološko funkcioniranje.

Kognitivno-bihevioralne terapije – psihološki, znanstveno utemeljeni pristupi za koje istraživanja pokazuju da su učinkoviti za širok raspon problema. Klijenti i terapeuti zajedno rade na identificiranju i razumijevanju problema u terminima odnosa između misli, osjećaja i ponašanja. Pristup je obično usmjeren na poteškoće ovdje i sada te se oslanja na razvijanje zajedničkoga shvaćanja problema između terapeuta i klijenta.

Kolonoskopija – dijagnostička tehnika koja omogućava liječniku pogled unutar debelog crijeva i otkrivanje upalnih procesa, abnormalnih izraslina i ulkusa (vrijed). Najčešće se koristi za otkrivanje ranih stadija raka debelog crijeva i rektuma. Također se koristi za otkrivanje uzroka neobjašnjivih promjena u crijevnim navikama i za procjenu simptoma poput abdominalne boli, rektalnoga krvarenja i gubitka tjelesne mase.

Komorbiditet (supostojanje) – istovremena pojava dviju ili više bolesti i poremećaja, npr. sindroma iritabilnoga crijeva i anksioznih poremećaja.

Komunikacija – proces odašiljanja, prenošenja i primanja poruka, signala ili informacija između dviju ili više osoba. Medicinska komunikacija uključuje odnos između liječnika i bolesnika te pridonosi boljoj skrbi o bolesniku.

Kortizol – hormon koji luči kora nadbubrežnih žlijezda. Utječe na rad mnogih organa u našem tijelu. Pojačano se izlučuje u stresnim situacijama te ga se često naziva hormonom stresa.

Kultura – vrijednosti, vjerovanja, norme i prakse određene ljudske skupine koje se stežu i prenose socijalnim učenjem.

Kvaliteta života – odnosi se na percepciju tjelesnoga, psihološkoga i emocionalnog zdravlja, stupanj samostalnosti i društvene odnose u okruženju osobe.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem – pojam koji obuhvaća bolesnikovu percepciju, doživljaj bolesti i funkcionalni status povezan s medicinskim stanjem. Pod utjecajem je socijalnih, kulturnih i psiholoških faktora povezanih s bolešću.

Ličnost – skup psihičkih osobina (*npr. društven, povučen, emocionalno stabilan*) i mehanizama unutar pojedinca (*procesi obrade informacija u podlozi crta ličnosti*) koji su organizirani i relativno trajni (*trajnost u vremenu i dosljednost u različitim situacijama*) te utječu na interakcije pojedinca i okoline, kao i na prilagođeno funkcioniranje.

Limbički sustav – skupina međusobno povezanih područja mozga koja uključuje hipokampus, amigdalnu, hipotalamus i prednji dio talamusa. Ima važnu ulogu u regulaciji emocija te procesima učenja i pamćenja.

Limfociti – temeljne stanice imunostava koje se dijele u tri populacije: limfociti T, limfociti B i NK stanice.

Meditacija usredotočene svjesnosti (*mindfulness*) – povećano usmjeravanje pažnje na doživljaje koji se događaju u sadašnjemu trenutku, i to na neprosuđujući ili prihvaćajući način. Cilj je postati svjestan svega što se u danome trenutku odvija unutar nas samih: naših emocija, misli i tjelesnih senzacija.

Mikrobiom – odnosi se na ukupnost gena određene populacije mikroba (genom).

Mikrobiota – ukupna populacija mikroba u našem organizmu, uključujući i gene. Crijevna ili enterička mikrobiota rasprostranjena je u ljudskim crijevima, a sastoji se većinom od bakterija i u manjemu dijelu od prabakterija, gljivica i virusa.

Motilitet crijeva – spontane koordinirane kretnje crijeva (valovito kretanje mišića crijeva). Normalnom frekvencijom pražnjenja crijeva smatra se raspon od jedne stolice u 3 dana do 2 do 3 stolice dnevno.

Mozak – dio središnjega živčanog sustava. Sastoji se od moždanoga debela, maloga i velikog mozga. Moždano je deblo vrlo stari dio mozga i njegove se funkcije odnose na kontrolu životno važnih funkcija, poput regulacije disanja i krvnoga tlaka. Mali mozak koordinira pokrete, ali sudjeluje i u afektivnim i kognitivnim funkcijama. Veliki se mozak dijeli na međumozak i krajnji mozak te regulira velik broj složenih funkcija, poput održavanja ravnoteže u organizmu, započinjanja i nadziranja pokreta, kontrole emocija, motivacije, učenja i pamćenja te izvođenja kognitivnih ili spoznajnih funkcija (jezik, mišljenje, planiranje, rješavanje problema i dr.).

Neuroticizam – jedna od dimenzija petofaktorskoga modela ličnosti. Mentalna reprezentacija neuroticizma sadrži negativna afektivna stanja, poput anksioznosti, depresije, neprijateljstva i beznadnosti. Dimenzija neuroticizma usko je povezana sa zdravstvenim navikama, tjelesnim pritužbama i zdravstvenim ponašanjima.

Neurotransmiter – kemijska tvar koja se otpušta u sinapsu (funkcionalni spoj između dviju živčanih stanica), vezuje na receptore na postsinaptičkoj membrani i tako prenosi živčane impulse s jednoga neurona na drugi. Postoji više od 50 neurotransmitera, među kojima su acetilkolin, serotonin, dopamin, noradrenalin i drugi.

Noradrenalin – neurotransmiter koji se nalazi u mozgu, simpatičkome dijelu AŽS-a i srži nadbubrežne žlijezde. Ima mnogostruke funkcije (pažnja, raspoloženje, stanja stresa).

Os HPA – hipotalamičko-pituitarno-adrenokortikalni sustav, povezuje hipotalamus s hipofizom i korom nadbubrežnih žlijezda koje izlučuju hormon kortizol. Riječ je o jednome od najvažnijih neuroendokrinih sustava koji posređuje odgovor na stres.

Os mozak – crijeva – dvosmjerna komunikacijska mreža koja uključuje središnji živčani sustav (SŽS), autonomni živčani sustav (AŽS), neuroendokrini sustav (os HPA), enterički živčani sustav (EŽS) i imunosustav (IS). Istraživanja upućuju na ključnu ulogu crijevne mikrobiote u međusobnoj komunikaciji između mozga i crijeva, tako da danas sve više govorimo o osi mikrobiota – crijeva – mozak.

Patogeneza – mehanizam nastanka patološkoga procesa koji vodi do nastanka funkcijskih i strukturnih poremećaja te pojave simptoma bolesti.

Patogeni mikroorganizmi – mikroorganizmi (npr. bakterije, virusi, paraziti i sl.) koji mogu uzrokovati različite infektivne bolesti (npr. virus gripe).

Pažnja – usmjerenost psihičke i psihomotoričke aktivnosti prema određenim sadržajima. Čimbenici koji određuju koji će podražaji biti percipirani u danome trenutku mogu biti subjektivni (npr. interesi, očekivanja, iskustvo i sl.) i objektivni (npr. intenzitet podražaja, novost, ponavljanje i sl.).

Percepcija/reprezentacija bolesti – odnosi se na mentalne reprezentacije ili vjerovanja koja oboljele osobe imaju o svojoj bolesti ili poremećaju.

Peristaltika – nevoljni pokreti koji se pojavljuju u probavnoj cijevi (jednjak, želudac, crijevo), a pojavljuju se u valovima koji potiskuju sadržaj organa u jednome smjeru. Pod utjecajem je autonomnoga živčanog sustava – parasimpatikus je ubrzava i pojačava, a simpatikus usporava i oslabljuje.

PET-CT (prema engl. *Positron Emission Tomography-Computed Tomography*) – kombinacija funkcijske (PET) i morfološke (CT) pretrage kojom se pomoću radiofarmaka prikazuju funkcije određenih dijelova mozga.

Petofaktorski model ličnosti – pretpostavlja postojanje pet nezavisnih dimenzija ličnosti: ekstraverzija, ugodnost, savjesnost, emocionalna stabilnost i otvorenost. Proizlazi iz istraživanja opisa ličnosti kojima se pojedinci služe u svakodnevnome jeziku.

Psihoedukacija (psihoedukativne grupe) – informiranje bolesnika o različitim aspektima SIC-a u kontekstu biopsihosocijalnoga (BPS) modela.

Poligenski poremećaj – poremećaj u koji je uključen veći broj različitih gena. Nastaje kao posljedica interakcije više promijenjenih gena i okolišnih uvjeta.

Prebiotik – netopiva vlakna koja želučana kiselina ne može razgraditi i koja se ne apsorbiraju u tankome crijevu, poboljšavajući zdravlje domaćina djelovanjem na crijevnu mikrobiotu. Riječ je o ugljikohidratima koje tijelo ne može probaviti.

Predikcijska pogreška ili pogreška predikcije – razlika između predviđanja koje stvara mozak na temelju unutarnjih modela i ulaznih osjetnih signala. Naziva se još i pogreškom predviđanja.

Prediktivno kodiranje – mozak stvara svoje unutarnje ili internalne modele pomoću kojih generira predviđanja unutarnjih (interoceptija) i vanjskih (eksteroceptija) osjetnih signala. Dodatno, mozak izračunava razlike između predviđanja i dolaznih osjetnih signala (predikcijska pogreška ili pogreška predviđanja) i tako regulira percepciju, motoričke odgovore i tjelesna stanja u svrhu prilagodbe, minimizirajući pogreške predikcije.

Prefrontalna kora mozga (PFC) – dio čeonoga ili frontalnog režnja mozga ključan za izvršne funkcije, poput selektivne pažnje, donošenja odluka, planiranja, rješavanja problema, radnoga pamćenja te kontrole ponašanja.

Prevalencija – broj svih slučajeva pojedinih bolesti kod određenoga stanovništva u određenome periodu. Najčešće se izražava postotkom ili stopom. Ako kažemo npr. da u Republici Hrvatskoj *prevalencija* SIC-a iznosi 25 % u dobi od 18 do 65 godina, to znači da od svih osoba te dobi u Hrvatskoj njih 25 % (ili 25 na 100 ili gotovo svaka četvrta osoba) ima SIC.

Probavni ili gastrointestinalni sustav – funkcionalna cjelina koja se sastoji od zatvorenoga sustava šupljih organa (usna šupljina, ždrijelo, jednjak, želudac, tanko i debelo crijevo), odnosno „cijevi” dužine oko 6 m, koja započinje u ustima, proteže se kroz vrat, prsni koš i trbuh sve do analnoga otvora. Osnovna mu je funkcija prerada, obrada i upijanje hranjivih tvari i vode te eliminacija suvišnih, neiskoristivih ili štetnih tvari.

Probiotik – živi mikroorganizmi koji nakon konzumacije doprinose zdravlju domaćina. Najčešće je riječ o probiotičkim bakterijama (npr. rod *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*). U uporabi su monosojni i višesojni pripravci, a obje vrste imaju svoje mjesto u terapiji SIC-a.

Progresivna mišićna relaksacija – putem smanjenja napetosti skeletnih mišića dovodi do smanjenja autonomne aktivacije koja prati anksiozna i bolna stanja.

Psihosocijalni čimbenici – čimbenici koji pridonose razvoju i održavanju funkcijskih poremećaja probavnoga sustava, ali mogu se pojaviti i kao posljedice tih poremećaja. Obično uključuju psihološki stres, prateću anksioznost i depresivnost, somatizaciju, pristranost pažnje i pretjerano obraćanje pažnje na simptome te specifična ponašanja poput katastrofiziranja.

Psihoterapija – zajednički naziv za niz tehnika i postupaka koje psihoterapeut koristi u interakciji s klijentom s ciljem uklanjanja/mijenjanja poremećaja u doživljavanju i ponašanju koji ometaju zadovoljavajuću prilagodbu na okolinu ili s ciljem poticanja osobnoga rasta i razvoja.

Psilijum – prozirne ljuskice nekoliko biljnih vrsta iz roda *Plantago*, no najčešće je riječ o soju *Plantago ovata* (indijski trputac).

Rana stresna životna iskustva – iskustva doživljena tijekom razdoblja djetinjstva i adolescencije, a uključuju neprilagođen odnos s roditeljem ili primarnim skrbnikom, tešku bolest ili smrt roditelja, ekstremno siromaštvo te nasilje u obitelji, zajednici i školi. **Trauma** doživljena za vrijeme djetinjstva odnosi se na specifičan oblik ranih stresnih životnih iskustava i uključuje događaje poput tjelesnoga i spolnog zlostavljanja, prometne nesreće, terorističkoga čina, iskustva rata, prirodne ili ljudskim faktorom izazvane katastrofe te svjedočenje ubojstvu/samoubojstvu.

Receptori – proteini koji sadrži vezna mjesta samo za određene neurotransmitere ili hormone, tako da kemijska tvar može utjecati samo na one stanice koje imaju receptore za nju.

Rimski kriteriji – dijagnostički kriteriji za funkcijske poremećaje probavnoga sustava. Od 1990. godine do danas nekoliko je revizija i ažuriranja kriterija: I. Rimski (1994), II. Rimski (2000), III. Rimski (2006) i IV. Rimski kriteriji (2016). Već je započeo rad na V. Rimskim kriterijima za koji se očekuje da će biti dovršen 2026. godine.

Samonadgledanje – samostalno bilježenje simptoma, misli, osjećaja i situacija koje su povezane sa simptomima SIC-a.

Serotonin – neurotransmiter koji se nalazi u mozgu i crijevima. U crijevima se proizvodi i pohranjuje gotovo 95 % serotonina, koji ima ključnu ulogu unutar osi mozak – crijeva. Nužan je za regulaciju normalnih crijevnih funkcija, ali i za niz drugih vitalnih funkcija poput regulacije spavanja, apetita, osjetljivosti na bol i raspoloženja.

SERT (engl. ***S**erotonin **R**e-**u**ptake **T**ransporter*) – membranski protein koji posreduje u ponovnoj pohrani serotonina i tako regulira njegove biološke funkcije.

Simbioza i disbioza – u kontekstu crijevne mikrobiote, pojam *simbioze* odnosi se na stanje zdravlja u kojemu prevladavaju simbiotske bakterije i cjelovita crijevna barijera, normalno funkcioniranje crijevnoga imunostava koji kontrolira rast patobionta u probavnome traktu, što rezultira optimalnom crijevnom funkcijom i simbiotskim odnosom između crijeva i mozga. Pojam *disbioze* odnosi se na stanje neravnoteže između simbiotskih (poželjnih) i patogenih (nepoželjnih) mikroorganizama unutar probavnoga trakta, što vodi neprimjerenoj komunikaciji između crijeva i mozga.

Sinapsa – funkcionalni spoj između dviju živčanih stanica.

Sinbiotici – sinergistička kombinacija probiotika i prebiotika.

Sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) – kronični funkcijski poremećaj probavnoga sustava karakteriziran bolovima u trbuhu uz poremećaj u defekaciji, ali bez organskoga uzroka. Prema važećim IV. Rimskim kriterijima dijagnostički kriteriji za SIC uključuju ponavljajuću bol u abdomenu najmanje 1 dan u tjednu u posljednja 3 mjeseca koja je povezana s 2 ili više simptoma: defekacijom, promjenom u učestalosti stolice i promjenom u izgledu stolice. Kriteriji moraju biti zadovoljeni u posljednja 3 mjeseca, a početak simptoma mora biti barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze. SIC se pojavljuje u nekoliko kliničkih slika: SIC s dominantnom dijarejom ili proljevom (SIC-D), SIC s dominantnom konstipacijom ili zatvorom (SIC-K), miješani oblik SIC-a (SIC-M) te neklasificirani SIC (SIC-N). Također, kao poseban entitet izdvaja se postinfektivni SIC (PI-SIC).

sMRI (prema engl. ***s**tructural **M**agnetic **R**esonance **I**maging*) – strukturna magnetska rezonancija radiološka je tehnika oslikavanja struktura mozga.

Socijalna podrška – skup povlastica (beneficija) koje za osobu proizlaze iz bliskih odnosa s drugim ljudima, a koje joj, između ostaloga, pomažu da se suoči sa stresnim i kriznim događajima u životu. Primarno se odnosi na percepciju osobe da će joj drugi pružiti pomoć onda kad joj je potrebna.

Somatizacija – odnosi se na sklonost pritužbama na različite tjelesne simptome koji se ne mogu povezati s jasnim organskim uzrocima i čije je izražavanje pod utjecajem različitih čimbenika poput stresa i negativnih emocija.

Središnji živčani sustav (SŽS) – dio živčanoga sustava koji sačinjavaju mozak i kralježnična moždina.

Strategije suočavanja – skup aktivnosti ili misaonih procesa koje osoba koristi kad se suočava sa stresnim ili neugodnim situacijama. Strategije suočavanja tipično uključuju svjesne i direktne pristupe problemima.

Stres, stresna reakcija – fiziološki ili psihološki odgovor na unutarnje ili vanjske stresore. Uključuje gotovo sve sustave u organizmu, utječući na to kako se osoba osjeća i ponaša.

Stresor ili stresni događaji – vanjski ili unutarnji podražaj koji od organizma traži udovoljavanje određenim zahtjevima, rješavanje problema ili neki novi oblik prilagodbe.

Upalne bolesti crijeva – kronične upalne bolesti crijeva sačinjavaju dva entiteta: ulcerozni kolitis i Crohnova bolest. Oba su karakterizirana povratnim razdobljima znatne upalne aktivnosti (rekurentna razdoblja) i razdobljima mirovanja bolesti (razdoblja remisije). Crohnova je bolest stanje kronične upale u probavnom sustavu koja može zahvatiti bilo koji njegov dio, od usta do anusa, dok je ulcerozni kolitis ograničen na debelo crijevo. Najčešći se simptomi odnose na proljeve i abdominalne bolove.

Vagusni živac – X. moždani ili kranijalni živac koji sadržava 75 % parasimpatičkih vlakana koja dopijevaju do mnogih dijelova tijela, uključujući probavni sustav.

Visceralni organi – organi trbušne šupljine ili šupljine prsnoga koša.

Visceralna anksioznost – uključuje misli, emocije i ponašanja povezane s probavnim sustavom, a koji proizlaze iz straha od gastrointestinalnih osjeta i simptoma te situacija u kojemu se ti osjeti i simptomi pojavljuju.

Visceralna hipersenzitivnost ili preosjetljivost – povišena osjetljivost na bolne senzacije iz probavnih organa. Unutarnji signali koji se obično ne zamjećuju registriraju se kao bolni.

Začarani krug – stalna, ponavljajuća interakcija između različitih aspekata održavanja simptoma SIC-a, s njima povezanoga stresa i poremećenoga funkcioniranja.

„Žute zastavice” – psihosocijalne karakteristike bolesnika sa SIC-om koje uključuju izraženu anksioznost i depresivnost, povijest traumatskih iskustava, loše strategije suočavanja povezane s lošim svakodnevnim funkcioniranjem i slabim odgovorom na farmakološko liječenje.

LITERATURA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. i Pillal, S. (2018). *Stanična i molekularna imunologija*. Medicinska naklada.
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P. i Baker, D. G. (2019). Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00118>
- Ahluwalia, B., Magnusson, M. K. i Öhman, L. (2017). Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 52(11), 1185–1193. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1349173>
- Ainley, V., Apps, M. A. J., Fotopoulou, A. i Tsakiris, M. (2016). 'Bodily precision': a predictive coding account of individual differences in interoceptive accuracy. *Philosophical transactions of the royal society B*, 371, 20160003. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0003>
- Aitola, P., Lehto, K., Fonsell, R. i Huhtala, H. (2010). Prevalence of faecal incontinence in adults aged 30 years or more in general population. *Colorectal Disease*, 12(7), 687–691. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01878.x>
- Aizawa, E., Sato, Y., Kochiyama, T., Saito, N., Izumiyama, M., Morishita, J., Kanazawa, M., Shima, K., Mushiake, H., Hongo, M. i Fukudo, S. (2012). Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on FMRI and dynamic causal modeling. *Gastroenterology*, 143(5), 1188–1198. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.104>
- Alosaimi, F. D., Al-Sultan, O. A., Alghamdi, Q. A., Almohaimed, I. K. i Alqannas, S. I. (2014). Gender-specific differences in depression and anxiety symptoms and help-seeking behavior among gastroenterology patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*, 19(3), 203–209.
- Altemus, M., Sarvaiya, N. i Epperson, C. N. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 320–330. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004>
- Andromanakos, N. P., Kouraklis, G. i Alkiviadis, K. (2011). Chronic perineal pain: current pathophysiological aspects, diagnostic approaches and treatment. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, 23(1), 2–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834164f6>
- Annahazi, A. i Schemann, M. (2020). The enteric nervous system: „A little brain in the gut“. *Neuroforum*, 26(1), 31–42. <https://doi.org/10.1515/nf-2019-0027>
- Anti, M., Pignataro, G., Armuzzi, A., Valenti, A., Iascone, E., Marmo, R., Lamazza, A., Pretaroli, A. R., Pace, V., Leo, P., Castelli, A. i Gasbarrini, G. (1998). Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepato-Gastroenterology*, 45(21), 727–732.

- Arebi, N., Gurmany, S., Bullas, D., Hobson, A., Stagg, A. i Kamm, M. (2008). Review article: the psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome – an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28(7), 830–840. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03801.x>
- Arzani, M., Jahromi, S. R., Ghorbani, Z., Vahabizad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., Sacco, S. i Togha, M. (2020). Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9>
- Ashraf, W., Park, F., Lof, J. i Quigley, E. M. (1996). An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. *The American Journal Of Gastroenterology*, 91(1), 26–32.
- Atkin, G. K., Suliman, A. i Vaizey, C. J. (2011). Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Diseases Of The Colon & Rectum*, 54(7), 870–875. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e318217586f>
- Augustin, L., Aas, A. M., Astrup, A., Atkinson, F. S., Baer-Sinnott, S., Barclay, A. W., Brand-Miller, J. C., Brighenti, F., Bullo, M., Buyken, A. E., Ceriello, A., Ellis, P. R., Ha, M. A., Henry, J. C., Kendall, C., La Vecchia, C., Liu, S., Livesey, G., Poli, A., Salas-Salvadó, J., ... Jenkins, D. (2020). Dietary fibre consensus from the international carbohydrate quality consortium (ICQC). *Nutrients*, 12(9), 2553. <https://doi.org/10.3390/nu12092553>
- Aziz, I., Palsson, O. S., Törnblom, H., Sperber, A. D., Whitehead, W. E. i Simrén, M. (2018). Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 3(4), 252–262. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30003-7)
- Aziz, Q. i Thompson, D. G. (1998). Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*, 114(3), 559–578. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70540-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70540-2)
- Azpiroz, F., Enck, P. i Whitehead, W. E. (2002). Anorectal functional testing: review of collective experience. *The American Journal Of Gastroenterology*, 97(2), 232–240. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)04012-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)04012-6)
- Barbara, G., Cremon, C. i Stanghellini, V. (2014). Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Current Opinion in Gastroenterology*, 30, 352–358. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000070>
- Barbara, G., Grover, M., Bercik, P., Corsetti, M., Ghoshal, U. C., Ohman, L. i Rajilić-Stojanović, M. (2019). Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 156(1), 46–58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>
- Baretić, M. (2002). *Epidemiologija sindroma iritabilnog crijeva u Hrvatskoj*. [Neobjavljen magistarski rad]. Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

- Barlow, D. H. (2010). Negative Effects From Psychological Treatment. *American Psychologist*, 65(1), 13–20. <https://doi.org/10.1037/a0015643>
- Barrett, L. F. (2017). *How emotions are made: The secret life of the brain*. Houghton Mifflin Harcourt.
- Barrett, L. F., Quigley, K. S. i Hamilton, P. (2016). An active inference theory of allostasis and interoception in depression. *Philosophical transactions of the royal society B*, 371, 20160011. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0011>
- Barrett, L. F. i Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(7), 419–429. <https://doi.org/10.1038/nrn3950>
- Batičić, L., Detel, D., Kučić, N., Buljević, S., Pernjak Pugel, L. i Varljen, J. (2011). Neuroimmunomodulative Properties of Dipeptidyl Peptidase IV/CD26 in a TNBS-induced Model of Colitis in Mice. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(11), 3322–3333. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcb.23261>
- Batičić Pučar, L., Detel, D. i Varljen, J. (2012). Dipeptidil-peptidaza IV (DPP IV/CD26) i upalne bolesti crijeva. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 63(1), 75–100. <https://doi.org/https://doi.org/10.2478/10004-1254-63-2012-2185>
- Batičić Pučar, L., Detel, D., Buljević, S., Pernjak Pugel, E., Kučić, N. i Varljen, J. (2012). Relevance of DPP IV/CD26 among the Gut-brain Axis during Experimental Colitis. *Croatica Chemica Acta*, 85(2), 201–208. <https://doi.org/https://doi.org/10.5562/cca1813>
- Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sheman, P. M., Versalovic, J., Young, V. i Brett Finlay, B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host & Microbe*, 12, 611–622. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2012.10.012>
- Beck, A. T. (2005). The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Archives Of General Psychiatry*, 62, 953–959. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.953>
- Beck, A. T., Steer, R. A. i Brown, G. K. (2011). *Beckov inventar depresije – II. Priručnik*. Naklada Slap.
- Beckman, H. B. i Frankel, R. M. (1984). The effect of physician behavior on the collection of data. *Annals of Internal Medicine*, 101(5), 692–696. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-5-692>
- Bellini, M., Gambaccini, D., Stasi, C., Urbano, M. T., Marchi, S. i Usai-Satta, P. (2014). Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 8807–8820. <https://doi.org/https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8807>
- Benjak Horvat, I., Gobin, I., Kresović, A. i Hauser, G. (2021). How can probiotic improve irritable bowel syndrome symptoms? *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(9), 923–940. <https://doi.org/https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i9.923>
- Bernstein, D. A., Carlson, C. R. i Schmidt, J. E. (2007). Progressive Relaxation. Abbreviated Methods. U: P. M. Lehrer, R. L. Woolfolk i W. E. Sime. *Principles and Practice of Stress Management* (str. 88-122). The Guilford Press.

- Bertram, S., Kurland, M., Lydick, E., Locke, G. R. 3rd i Yawn, B. P. (2001). The patient's perspective of irritable bowel syndrome. *The Journal of Family Practice*, 50(6), 521–525.
- Bharucha, A. E. (2006). Pelvic floor: anatomy and function. *Neurogastroenterology & Motility*, 18(7), 507–519. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00803.x>
- Bharucha, A. E., Fletcher, J. G., Harper, C. M., Hough, D., Daube, J. R., Stevens, C., Seide, B., Riederer, S. J. i Zinsmeister, A. R. (2005). Relationship between symptoms and disordered continence mechanisms in women with idiopathic faecal incontinence. *Gut*, 54(4), 546–555. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.047696>
- Bijkerk, C. J., de Wit, N. J., Stalman, W. A. B., Knottnerus, J. A., Hoes, A. W. i Muris, J. W. M. (2003). Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 17(6), 363–366. <https://doi.org/10.1155/2003/532138>
- Black, C. J., Thakur, E. R., Houghton, L. A., Quigley, E., Moayyedi, P. i Ford, A. C. (2020). Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*, 69(8), 1441–1451. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321191>
- Blanchard, E. B., Greene, B., Scharff, L. i Schwarz-McMorris, S. P. (1993). Relaxation training as a treatment for irritable bowel syndrome. *Biofeedback and self-regulation*, 18(3), 125–132. <https://doi.org/10.1007/BF00999789>
- Blanchard, E. B., Lackner, J. M., Jaccard, J., Rowell, D., Carosella, A. M., Powell, C., Sanders, K., Krasner, S. i Kuhn, E. (2008). The role of stress in symptom exacerbation among SIC patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.10.010>
- Blanchard, E. B., Lackner, J. M., Sanders, K., Krasner, S., Keefer, L., Payne, A., Gudleski, G. D., Katz, L., Rowell, D., Sykes, M., Kuhn, E., Gusmano, R., Carosella, A. M., Firth, R. i Dulgar-Tulloch, L. (2007). A controlled evaluation of group cognitive therapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *Behaviour research and therapy*, 45(4), 633–648. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.07.003>
- Blumenthal, M. (2000). *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs* (1. izdanje). Integrative Medicine Communications.
- Boeckstaens, G. E., Parkman, H. P., Azpiroz, F., Camilleri, M., Elsenbruch, S., Houghton, L. A., Lindberg, G. i Sifrim, D. (2017). Fundamentals of neurogastroenterology: Physiology/Motility-sensation. U: D. A. Drossman, L. Chang, W. D. Chey, J. Kellow, J. Tack i W. E. Whitehead (Ur.), *Functional gastrointestinal disorders. Disorders of gut-brain interaction* (Vol. 1, str. 99–178). The Rome Foundation.
- Bolton, D. i Gillet, G. (2019). *The biopsychosocial model of health and disease. New philosophical and scientific developments*. Palgrave Pivot – Springer Nature Switzerland AG.

- Bonaz, B., Bazin, T. i Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, Article 49, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- Bonnert, M., Olén, O., Bjureberg, J., Lalouni, M., Hedman-Lagerlöf, E., Serlachius, E. i Ljótsson, B. (2018). The role of avoidance behavior in the treatment of adolescents with irritable bowel syndrome: A mediation analysis. *Behaviour Research And Therapy*, 105, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.03.006>
- Borre, Y. E., Moloney, R. D., Clarke, G., Dinan, T. G. i Cryan, J. F. (2014). The impact of microbiota on brain and behavior: Mechanisms & therapeutic potential. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 373–403. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_17
- Borrell-Carrió, F., Suchman, A. L. i Epstein, R. M. (2004). The Biopsychosocial Model 25 Years Later: Principles, Practice, and Scientific Inquiry. *Annals of Family Medicine*, 2(6), 576–582. <https://doi.org/10.1370/afm.245>
- Boswell, J. F., Sharpless, B. A., Greenberg, L. S., Heatherington, L., Huppert, J. D., Barber, J. P., Goldfried, M. R. i Castonguay, L. G. (2010). Schools of Psychotherapy and the Beginnings of a Scientific Approach. U: D. H. Barlow, *The Oxford Handbook of Clinical Psychology* (98-127). Oxford University Press.
- Bouchoucha, M., Hejnar, M., Devroede, G., Babba, T., Bon, C. i Benamouzig, R. (2012). Anxiety and depression as markers of multiplicity of sites of functional gastrointestinal disorders: A gender issue. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 37(4), 422–430. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.10.011>
- Bourdu, S., Dapoigny, M., Chapuy, E., Artigue, F., Vasson, M. P., Dechelotte, P., Bommelaer, G., Eschaliér, A. i Ardid, D. (2005). Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats. *Gastroenterology*, 128(7), 1996–2008. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.082>
- Bradford, K., Shih, W., Videlock, E. J., Presson, A. P., Naliboff, B. D., Mayer, E. A. i Chang, L. (2012). Association between early adverselife events and irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(4), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.018>
- Bradley, G. N. i Drossman, D. A. (1999.). The role of psychosocial factors in irritable bowel syndrome. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 13(3), 437–452. <https://doi.org/10.1053/bega.1999.0038>
- Brandt, L. H. (1993). Holding a hand is often as important as examining one. *The American Journal of Gastroenterology*, 88(11), 1817–1821.
- Brinker, F. J. (1998). *Herb contraindications and drug interactions: with appendices addressing specific conditions and medicines* (2. izdanje). Eclectic Medical Publications.
- Broadbent, E., Wilkes, C., Koschwanetz, H., Weinman, J., Norton, S. i Petrie, K. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire. *Psychology & Health*, 30(11), 1361–1385. <http://doi.org/10.1080/08870446.2015.1070851>

- Brown, P. W. (1950). The irritable bowel syndrome. *Rocky Mountain Medical Journal*, 47(5), 343–346.
- Burr, R. L., Heitkemper, M., Jarrett, M. i Cain, K. C. (2000). Comparison of autonomic nervous system indices based on abdominal pain reports in women with irritable bowel syndrome. *Biological Research For Nursing*, 2(2), 97–106. <https://doi.org/10.1177/109980040000200203>
- Burstall, D., Vallis, T. M. i Turnbull, G. K. (2006). *IBS relief. A complete approach to managing irritable bowel syndrome*. John Wiley & Sons.
- Camilleri, M. (2020). Sex as a biological variable in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 32(7), e13802. <https://doi.org/10.1111/nmo.13802>
- Canavan, C., West, J. i Card, T. (2014). The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6, 71–80. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S40245>
- Capanni, M., Surrenti, E., Biagini, M., Milani, S., Surrenti, C. i Galli, A. (2005). Efficacy of peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, 164(2), 119–126.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A. i Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203–209.
- Chan, Y., So, S. H., Mak, A., Siah, K., Chan, W. i Wu, J. (2019). The temporal relationship of daily life stress, emotions, and bowel symptoms in irritable bowel syndrome-Diarrhea subtype: A smartphone-based experience sampling study. *Neurogastroenterology and Motility*, 31(3), e13514. <https://doi.org/10.1111/nmo.13514>
- Casiday, R. E., Hungin, A. P. S., Cornford, C. S., de Wit, N. J. i Blell, M. T. (2009). Patients' explanatory models for irritable bowel syndrome: symptoms and treatment more important than explaining aetiology. *Family Practice*, 26(1), 40–47. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmn087>
- Chang, L. (2011). The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 140(3), 761–765. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.032>
- Chang, L. i Heitkemper, M. M. (2002). Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 123(5), 1686–1701. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36603>
- Chapman, C. R. i Gavrinn, J. (1999). Suffering: the contributions of persistent pain. *The Lancet*, 353(9171), 2233–2237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01308-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01308-2)
- Chapman, S. i Martin, M. (2011). Attention to pain words in irritable bowel syndrome: increased orienting and speeded engagement. *British journal of health psychology*, 16(1), 47–60. <https://doi.org/10.1348/135910710X505887>

- Chiarioni, G., Nardo, A., Vantini, I., Romito, A. i Whitehead, W. E. (2010). Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. *Gastroenterology*, 138(4), 1321–1329. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.040>
- Chilcot, J. i Moss-Morris, R. (2013). Changes in illness-related cognitions rather than distress mediate improvements in irritable bowel syndrome (IBS) symptoms and disability following a brief cognitive behavioural therapy intervention. *Behaviour Research And Therapy*, 51(10), 690–695. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.07.007>
- Cho, H. S., Park, J. M., Lim, C. H., Cho, Y. K., Lee, I. S., Kim, S. W., Choi, M.-G., Chung, I.-S. i Chung, Y. K. (2011). Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut and Liver*, 5(1), 29–36. <https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.1.29>
- Chong, P. P., Chin, V. K., Looi, C. Y., Wong, W. F., Madhavan, P. i Yong, V. C. (2019). The microbiome and irritable bowel syndrome – a review on the pathophysiology, current research and future therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>
- Chong, R. W. W., Ball, M., McRae, C. i Packer, N. H. (2019). Comparing the chemical composition of dietary fibres prepared from sugarcane, psyllium husk and wheat dextrin. *Food Chemistry*, 298, 125032. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125032>
- Chou, F. Y., Lee-Lin, F. i Kuang, L. Y. (2016). The effectiveness of support groups in Asian breast cancer patients: An integrative review. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 3(2), 157–169. <https://doi.org/10.4103/2347-5625.162826>
- Christen, M. M. O. i Tassinon, J. P. (1989). Pinaverium bromide: A calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract. *Drug Development Research*, 18(2), 101–112. <https://doi.org/10.1002/ddr.430180202>
- Clark, L. A. i Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal Of Abnormal Psychology*, 100(3), 316–336. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.100.3.316>
- Coen, S. J., Kano, M., Farmer, A. D., Kumari, V., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C. i Aziz, Q. (2011). Neuroticism influences brain activity during the experience of visceral pain. *Gastroenterology*, 141(3), 909–917.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.008>
- Colecchia, A., Vestito, A., Larocca, A., Pasqui, F., Brandimarte, G., Nikiforaki, A. i Festi, D. (2006). Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of Irritable Bowel Syndrome, constipation-variant: Results of a multicenter study. *Digestive and Liver Disease*, 38, S86. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(06\)80227-6](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(06)80227-6)
- Collins, S. M., Surette, M. i Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10, 735–742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>

- Costa, P. T. i McCrae, R. R. (1987). Neuroticism, somatic complaints, and disease: is the bark worse than the bite? *Journal of Personality*, 55(2), 299–316. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1987.tb00438.x>
- Craske, M. G., Wolitzky-Taylor, K. B., Labus, J., Wu, S., Frese, M., Mayer, E. A. i Naliboff, B. D. (2011). A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. *Behaviour research and therapy*, 49(6–7), 413–421. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.04.001>
- Creed, F., Fernandes, L., Guthrie, E., Palmer, S., Ratcliffe, J., Read, N., Rigby, C., Thompson, D. i Tomenson, B. (2003). The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 124(2), 303–317. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50055>
- Creed, F. (2007). Cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome. *Gut*, 56(8), 1039–1041. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117143>
- Creed, F., Ratcliffe, J., Fernandes, L., Palmer, S., Rigby, C., Tomenson, B., Guthrie, E., Read, N. i Thompson, D. G. (2005). Outcome in severe irritable bowel syndrome with and without accompanying depressive, panic and neurasthenic disorders. *British Journal of Psychiatry*, 186(6), 507–515. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.6.507>
- Creed, F. H., Levy, R., Bradley, L., Drossman, D. A., Francisconi, C., Naliboff, B. D. i Olden, K. W. (2006). Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. U: D. A. Drossman, E. Corazziari, M. Delvaux, T. R. C. Spiller, N. J. Talley, W. G. Thompson i W. E. Whitehead (Ur.), *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders* (str. 295–368). Degnon Associates Inc.
- Cremon, C., Barbaro, M. R., Ventura, M. i Barbara, G. (2018). Pre- and probiotic overview. *Current Opinion in Pharmacology*, 43, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.010>
- Cryan, J. F. i O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 187–192. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>
- Dale, H. F., Rasmussen, S. H., Asiller, Ö. Ö. i Lied, G. A. (2019). Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*, 11(9), 2048. <https://doi.org/10.3390/nu11092048>
- Daley, A. J., Grimmett, C., Roberts, L., Wilson, S., Fatek, M., Roalfe, A. i Singh, S. (2008). The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *International journal of sports medicine*, 29(9), 778–782. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038600>
- Darvish-Damavandi, M., Nikfar, S. i Abdollahi, M. (2010). A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 16(5), 547–553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i5.547>

- De Gucht, V. (2015). Illness perceptions mediate the relationship between bowel symptom severity and health-related quality of life in IBS patients. *Quality of Life Research*, 24(8), 1845–1856. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-0932-8>
- de Parades, V., Etienney, I., Bauer, P., Taouk, M. i Atienza, P. (2007). Proctalgia fugax: demographic and clinical characteristics. What every doctor should know from a prospective study of 54 patients. *Diseases Of The Colon & Rectum*, 50(6), 893–898. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0754-4>
- De Salvo, C., Buela, K. A. i Pizarro, T. T. (2020). Cytokine-Mediated Regulation of Innate Lymphoid Cell Plasticity in Gut Mucosal Immunity. *Frontiers in Immunology*, 11, 585319. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585319>
- Deary, V., Chalder, T. i Sharpe, M. (2007). The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: a theoretical and empirical review. *Clinical Psychology Review*, 27(7), 781–797. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.002>
- Den Hertog, A. i Van den Akker, J. (1987). Modification of α 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *European Journal of Pharmacology*, 138(3), 367–374. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90475-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90475-4)
- Di Palma, J. A. i Herrera, J. L. (2012). The role of effective clinician-patient communication in the management of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(9), 748–751. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825a2ff2>
- Dinan, T. G. i Cryan, J. F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1369–1378. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.007>
- Ditah, I., Devaki, P., Luma, H. N., Ditah, C., Njei, B., Jaiyeoba, C., Salami, A., Ditah, C., Ewelukwa, O. i Szarka, L. (2014). Prevalence, trends, and risk factors for fecal incontinence in United States adults, 2005–2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(4), 636–643. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.020>
- Dorn, S. D., Palsson, O. S., Thiwan, S. I., Kanazawa, M., Clark, W. C., van Tilburg, M. A., Drossman, D. A., Scarlett, Y., Levy, R. L., Ringel, Y., Crowell, M. D., Olden, K. W. i Whitehead, W. E. (2007). Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut*, 56(9), 1202–1209. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117390>
- Drossman, D. A. (1999). Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13(Suppl. 2), 3–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.0130s2003.x>
- Drossman, D. A. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 130(5), 1377–1390. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>
- Drossman, D. A. (2011). Abuse, trauma, and GI illness: is there a link? *American Journal of Gastroenterology*, 106(1), 1425. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.453>

- Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, 150(6), 1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Drossman, D. A. (2017). Functional gastrointestinal disorders and the Rome IV process. U: D. A. Drossman, L. Chang, W. D. Chey, J. Kellow, J. Tack i W. E. Whitehead (Ur.), *Functional gastrointestinal disorders. Disorders of gut-brain interaction* (Vol 1., str. 1–32). The Rome Foundation.
- Drossman, D. A. i Hasler, W. L. (2016). Rome IV – Functional GI disorders: Disorders of gut-brain axis. *Gastroenterology*, 150(6), 1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
- Drossman, D. A., Creed, F. H., Olden, K. W., Svedlund, J., Toner, B. B. i Whitehead, W. E. (1999). Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gut*, 45(Suppl. 2), II25–II30. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii25>
- Drossman, D. A. i Keefer, L. (2016). Biopsychosocial issues in gastroenterology. U: M. Feldman, L. S. Friedman i L. J. Brandt (Ur.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* (str. 324–339). Elsevier.
- Drossman, D. A., Li, Z., Andruzzi, E., Temple, R. D., Talley, N. J., Thompson, W. G., Whitehead, W. E., Jansens, J., Fuch-Jensen, P., Corazziari, E., Richter, J. E. i Koch, G. G. (1993). US householder survey of functional gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases And Sciences*, 38(9), 1569–1580. <https://doi.org/10.1007/BF01303162>
- Drossman, D. A., Li, Z., Leserman, J., Toomey, T. C. i Hu, Y. J. B. (1996). Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology*, 110(4), 999–1007. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8613034>
- Drossman, D. A., Morris, C. B., Hu, Y., Toner, B. B., Diamant, N., Leserman, J., Shetzline, M., Dalton, C. i Bangdiwala, S. I. (2005). A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. *Gastroenterology*, 128(3), 580–589. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.006>
- Drossman, D. A. i Rudy, J. (2021). *Gut feelings. Disorders of gut-brain interaction and the patient-dictor relationship*. DrossmanCare.
- Drossman, D. A. i Thompson, W. G. (1992). The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. *Annals of Internal Medicine*, 116(12 Pt 1), 1009–1016. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-12-1009>
- Du Gard, R. M. (1990). *Porodica Thibault*. August Cesarec.
- Dukas, L., Willett, W. C. i Giovannucci, E. L. (2003). Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *The American Journal Of Gastroenterology*, 98(8), 1790–1796. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07591.x>

- Dunlop, S. P., Jenkins, D. i Spiller, R. C. (2003). Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *The American Journal Of Gastroenterology*, 98(7), 1578–1583. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07542.x>
- Durbán, A., Abellán, J. J., Jiménez-Hernández, N., Artacho, A., Garrigues, V., Ortiz, V., Ponce, J., Latorre, A. i Moya, A. (2013). Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiology Ecology*, 86(3), 581–589. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12184>
- Đorđević, V. i Braš, M. (2011). Osnovni pojmovi o komunikaciji u medicini. *Medix*, 17(92), 12–14.
- Ebling, B., Jurčić, D., Gmajnić, R., Vcev, A., Bilić, A. i Pribić, S. (2011). Anthropological, demographic and socioeconomic characteristics of irritable bowel syndrome. *Collegium Antropologicum*, 35(2), 513–521.
- Eckardt, V. F., Dodt, O., Kanzler, G. i Bernhard, G. (1996). Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 91(4), 686–689.
- El-Salhy, M., Hatlebakk, J. G. i Hausken, T. (2015). *Understanding and controlling the irritable bowel*. Springer.
- El-Salhy, M., Ystad, S. O., Mazzawi, T. i Gundersen, D. (2017). Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 40(3), 607–613. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3072>
- El-Salhy, M., Hatlebakk, J. G. i Hausken, T. (2019). Diet in Irritable Bowel Syndrome (IBS): Interaction with Gut Microbiota and Gut Hormones. *Nutrients*, 11(8), 1824. <https://doi.org/10.3390/nu11081824>
- Enck, P. (1993). Biofeedback training in disordered defecation. A critical review. *Digestive diseases and sciences*, 38(11), 1953–1960. <https://doi.org/10.1007/BF01297069>
- Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A. D., Fukudo, S., Mayer, E. A., Niesler, B., Quigley, E. M. M., Rajilić-Stojanović, M., Schemann, M., Schwille-Kiuntke, J., Simren, M., Zipfel, S. i Spiller, R. C. (2016). Irritable bowel syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(16014), 1–24. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.14>
- Enck, P., Azpiroz, F., Boeckstaens, G., Elsenbruch, S., Feinle-Bisset, C., Holtmann, G., Lackner, J. M., Ronkainen, J., Schemann, M., Stengel, A., Tack, J., Zipfel, S. i Talley, N. J. (2017). Functional dyspepsia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17081. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.81>
- Enders, G. (2016). *Crijeva sa šarmom. Sve o jednom podcijenjenom organu*. Znanje d. o. o.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136.
- Engel, G. L. (2003). The clinical application of the biopsychosocial model. U: R. M. Frankel, T. E. Quill i S. H. McDaniel (Ur.), *The biopsychosocial approach: Past, present, future* (str. 1–20). University of Rochester Press.

- Erdrich, S., Hawrelak, J. A., Myers, S. P. i Harnett, J. E. (2020). A systematic review of the association between fibromyalgia and functional gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 13, 1756284820977402. <https://doi.org/10.1177/1756284820977402>
- Eswaran, S., Muir, J. i Chey, W. D. (2013). Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. *American Journal of Gastroenterology*, 108(5), 718–727. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.63>
- Evangelista, S. (2012). Benefits from Long-Term Treatment in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology research and practice*, 2012, 936960. <https://doi.org/10.1155/2012/936960>
- Everhart, J. E. i Ruhl, C. E. (2009). Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 136, 741–754.
- Everitt, H. A., Landau, S., O'Reilly, G., Sibelli, A., Hughes, S., Windgassen, S., Holland, R., Little, P., McCrone, P., Bishop, F., Goldsmith, K., Coleman, N., Logan, R., Chalder, T., Moss-Morris, R. i ACTIB trial group (2019). Assessing telephone-delivered cognitive-behavioural therapy (CBT) and web-delivered CBT versus treatment as usual in irritable bowel syndrome (ACTIB): a multicentre randomised trial. *Gut*, 68(9), 1613–1623. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317805>
- Everitt, H. A., Landau, S., O'Reilly, G., Sibelli, A., Hughes, S., Windgassen, S., Holland, R., Little, P., McCrone, P., Bishop, F. L., Goldsmith, K., Coleman, N., Logan, R., Chalder, T., Moss-Morris, R. i ACTIB trial group (2019). Cognitive behavioural therapy for irritable bowel syndrome: 24-month follow-up of participants in the ACTIB randomised trial. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 4(11), 863–872. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30243-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30243-2)
- Farb, N., Daubenmier, J., Price, C. J., Gard, T., Kerr, C., Dunn, B. D., Klein, A. C., Paulus, M. P. i Mehling, W. E. (2015). Interoception, contemplative practice, and health. *Frontiers in Psychology*, 6, 763. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00763>
- Fan, W. J., Xu, D., Chang, M., Zhu, L. M., Fei, G. J., Li, X. Q. i Fang, X. C. (2017). Predictors of healthcare-seeking behavior among Chinese patients with irritable bowel syndrome. *World Journal Of Gastroenterology*, 23(42), 7635–7643. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7635>
- Farnam, A., Somi, M. H., Sarami, F., Farhang, S. i Yasrebinia, S. (2007). Personality factors and profiles in variants of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 13(47), 6414–6418. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i47.6414>
- Farnam, A., Somi, M. H., Sarami, F. i Farhang, S. (2008). Five personality dimensions in patients with irritable bowel syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(5), 959–962. <https://doi.org/10.2147/ndt.s3836>
- Farré, R., Vanheel, H., Vanuytsel, T., Masaoka, T., Törnblom, H., Simrén, M., Van Oudenhove, L. i Tack, J. F. (2013). In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology*, 145(3), 566–573. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.018>

- Feldman, H. i Friston, K. J. (2010). Attention, uncertainty, and free-energy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 215. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00215>
- Fernandez, C., Perez, M., Amigo, I. i Linares, A. (1998). Stress and contingency management in the treatment of irritable bowel syndrome. *Stress Medicine*, 14, 31–42. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1700\(199801\)14:1<31::AID-SMI754>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1700(199801)14:1<31::AID-SMI754>3.0.CO;2-B)
- Fjorback, L. O. (2012). *Mindfulness and Bodily Distress* [Unpublished doctoral dissertation]. Aarhus University.
- Fond, G., Loundou, A., Hamdani, N., Boukouaci, W., Dargel, A., Oliveira, J., Roger, M., Tamouza, R., Leboyer, M. i Boyer, L. (2014). Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(8), 651–660. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>
- Ford, A. C., Marwaha, A., Sood, R. i Moayyedi, P. (2015). Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*, 64(7), 1049–1057. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>
- Ford, A. C., Moayyedi, P., Chey, W. D., Harris, L. A., Lacy, B. E., Saito, Y. A. i Quigley, M. M. (2018). American College of Gastroenterology's monograph on the management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 113, 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>
- Ford, A. C., Lacy, B. E., Harris, L. A., Quigley, E. i Moayyedi, P. (2019). Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 21–39. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5>
- Forte, E., Pizzoferrato, M., Lopetuso, L. i Scaldaferri, F. (2012). The use of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, 16(1), 25–37.
- Foster, J. A. i Neufeld, K. A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Francisconi, C. F., Sperber, A. D., Fang, X., Fukudo, S., Gerson, M., Kang, J. i Schmulson, M. (2016). Multicultural Aspects in Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs). *Gastroenterology*, 150(6), 1344–1354.e. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.013>
- Friedman, H. S. i Booth-Kewley, S. (1987). The "disease-prone personality": A meta-analytic view of the construct. *American Psychologist*, 42(6), 539–555. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.42.6.539>
- Frissora, C. L. i Koch, K. L. (2005). Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Current Gastroenterology Reports*, 7, 264–271. <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0018-9>
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Review Neuroscience*, 11, 127–138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>

- Friston, K., Kilner, J. i Harrison, L. (2006). A free energy principle for the brain. *Journal of Physiology Paris*, 100, 70–87.
<https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.10.001>
- Fukudo, S., Okumura, T., Inamori, M., Okuyama, Y., Kanazawa, M., Kamiya, T., Sato, K., Shiotani, A., Naito, Y., Fujikawa, Y., Hokari, R., Masaoka, T., Fujimoto, K., Kaneko, H., Torii, A., Matsueda, K., Miwa, H., Enomoto, N., Shimosegawa, T. i Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *Journal of Gastroenterology*, 56(3), 193–217.
<https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z>
- Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepathology*, 9, 286–294.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>
- Garrigues, V., Gálvez, C., Ortiz, V., Ponce, M., Nos, P. i Ponce, J. (2004). Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *American journal of epidemiology*, 159(5), 520–526. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh072>
- Gaylord, S. A., Whitehead, W. E., Coble, R. S., Faurot, K. R., Palsson, O. S., Garland, E. L., Frey, W. i Mann, J. D. (2009). Mindfulness for irritable bowel syndrome: protocol development for a controlled clinical trial. *BMC complementary and alternative medicine*, 9, 24. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-24>
- Gaylord, S., Palsson, O., Garland, E., Faurot, K., Coble, R., Mann, J. D., Frey, W., Leniek, K. i Whitehead, W. E. (2011). Mindfulness Training Reduces the Severity of Irritable Bowel Syndrome in Women: Results of a Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 106, 1678–1688.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2011.184>
- Ge, P., Scholl, D., Leiman, P. G., Yu, X., Miller, J. F. i Zhou, Z. H. (2015). Atomic structures of a bactericidal contractile nanotube in its pre- and postcontraction states. *Nature structural & molecular biology*, 22(5), 377–382.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.2995>
- Gershon, M. D. (2004). Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(Suppl 7), 3–14.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02180.x>
- Gershon, M. D. (2005). Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39(5, Suppl. 3), S184–S193.
<https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30>
- Gershon, M. D. (2005). *Il secondo cervello*. UTET Scienze Mediche.
- Gershon, M. D. i Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 132(1), 397–414.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.002>

- Gerson, C. D., Gerson, M. J., Awad, R. A., Chowdhury, A., Dancey, C., Poitras, P., Porcelli, P., Sperber, A. i Wang, W. A. (2008). Irritable bowel syndrome: an international study of symptoms in eight countries. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, 20(7), 659–667. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f53a24>
- Gibbs-Gallagher, N., Palsson, O. S., Levy, R. L., Meyer, K., Drossman, D. A. i Whitehead, W. E. (2001). Selective recall of gastrointestinal-sensation words: evidence for a cognitive-behavioral contribution to irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology*, 96(4), 1133–1138. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03759.x>
- Goldberg, L. R. (1990). An alternative "description of personality": The Big-Five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59(6), 1216–1229. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.59.6.1216>
- Gonsalkorale, W. M., Miller, V., Afzal, A. i Whorwell, P. J. (2003). Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut*, 52(11), 1623–1629. <https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1623>
- Good, L., Shaw, A., Wei, D., Vasquez, R. E., Panas, R., Jackson, B., Bradshaw, T. i Burnett, B. P. (2017). Oral serum bovine immunoglobulin improves IBS-D symptoms analyzed from patient medical charts. *Biology & Medicine Case Reports*, 1(0). <https://doi.org/10.35841/biology-medicine.1.1.16-23>
- Gorard, D. A., Libby, G. W. i Farthing, M. J. (1994). Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 8(2), 159–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00273.x>
- Graf, W., Mellgren, A., Matzel, K. E., Hull, T., Johansson, C., Bernstein, M. i NASHA Dx Study Group (2011). Efficacy of dextranomer in stabilised hyaluronic acid for treatment of faecal incontinence: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 377(9770), 997–1003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62297-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62297-0)
- Grimaud, J. C., Bouvier, M., Naudy, B., Guien, C. i Salducci, J. (1991). Manometric and radiologic investigations and biofeedback treatment of chronic idiopathic anal pain. *Diseases of the colon & rectum*, 34(8), 690–695. <https://doi.org/10.1007/BF02050352>
- Grmek, M. D. (1971). *Uvod u medicinu*. Medicinska knjiga.
- Grundy, D., Vanner, S., Shea-Donohue, T., Greenwood-Van Meerveld, B., Mawe, G. M., Verdu, E. i Wood, J. D. (2017). Fundamentals of neurogastroenterology: Basic science. U: D. A. Drossman, L. Chang, W. D. Chey, J. Kellow, J. Tack i W. E. Whitehead (Ur.), *Functional gastrointestinal disorders. Disorders of gut-brain interaction* (Vol 1., str. 33–98). The Rome Foundation.
- Gupta, V., Sheffield, D. i Verne, G. N. (2002). Evidence for autonomic dysregulation in the irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(8), 1716–1722. <https://doi.org/10.1023/a:1016424007454>
- Guthrie, E., Creed, F., Dawson, D. i Tomenson, B. (1991). A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 100(2), 450–457. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90215-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90215-7)

- Guthrie, E. (1999). Psychodynamic interpersonal therapy. *Advances in Psychiatric Treatment*, 5(2), 135–145. <https://doi.org/10.1192/apt.5.2.135>
- Guyonnet, D., Chassany, O., Ducrotte, P., Picard, C., Mouret, M., Mercier, C. H. i Matuchansky, C. (2007). Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(3), 475–486. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x>
- Guyton, A. C. (1987). *Medicinska fiziologija*. Medicinska knjiga.
- Hagger, M. S. i Orbell, S. (2003). A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations. *Psychology and Health*, 18(2), 141–184. <https://doi.org/10.1080/088704403100081321>
- Hajjo, H. i Geva-Zatorsky, N. (2020). Gut microbiota – host interactions now also brain-immune axis. *Current Opinion in Neurobiology*, 62, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.10.009>
- Halland, M., Koloski, N. A., Jones, M., Byles, J., Chiarelli, P., Forder, P. i Talley, N. J. (2013). Prevalence correlates and impact of fecal incontinence among older women. *Diseases of the colon & rectum*, 56(9), 1080–1086. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31829203a9>
- Halpert, A. i Godena, E. (2011). Irritable bowel syndrome patients' perspectives on their relationships with healthcare providers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(7–8), 823–830. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.574729>
- Hatala, A. R. (2012). The status of the “biopsychosocial” model in health psychology: towards an integrated approach and a critique of cultural conceptions. *Open Journal of Medical Psychology*, 1(4), 51–62. <http://doi.org/10.4236/ojpm.2012.14009>
- Hauser, G. (2010). *Usporedba psihološkog profila bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva i funkcionalnim bolestima gastrointestinalnog trakta*. [Neobjavljena doktorska disertacija]. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci.
- Hauser, G., Pletikosić, S. i Tkalčić, M. (2014). Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), 6744–6758. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6744>
- Havelka, M., Despot Lučanin, J. i Lučanin, D. (2009). Biopsychosocial model – the integrated approach to health and disease. *Collegium Antropologicum*, 33(1), 303–310.
- Hazlett-Stevens, H. i Craske, M. G. (2002). Brief cognitive-behavioral therapy: Definition and scientific foundations. U: F. W. Bond i W. Dryden (Ur.), *Handbook of brief cognitive behaviour therapy* (str. 1–20). John Wiley & Sons, Ltd.

- Hazlett-Stevens, H., Craske, M. G., Mayer, E. A., Chang, L. i Naliboff, B. D. (2003). Prevalence of irritable bowel syndrome among university students: The roles of worry, neuroticism, anxiety sensitivity and visceral anxiety. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(6), 501–505. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(03\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(03)00019-9)
- Heaton, K. W. i O'Donnell, L. J. (1994). An office guide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stool form. *Journal Of Clinical Gastroenterology*, 19(1), 28–30. <https://doi.org/10.1097/00004836-199407000-00008>
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H. i Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, 158(4), 575–581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.575>
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H. i Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary–adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284(5), 592–597. <https://doi.org/10.1001/jama.284.5.592>
- Heitkemper, M., Jarrett, M., Bond, E. F. i Chang, L. (2003). Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome. *Biological Research for Nursing*, 5(1), 56–65. <https://doi.org/10.1177/1099800403005001006>
- Heitkemper, M., Jarrett, M., Cain, K. C., Burr, R., Levy, R. L., Feld, A. i Hertig, V. (2001). Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases And Sciences*, 46(6), 1276–1284. <https://doi.org/10.1023/a:1010671514618>
- Hellhamer, D. H. i Hellhamer, J. (2008). *Stress. The brain-body connection*. Karger.
- Henrich, J. F., Knittle, K., De Gucht, V., Warren, S., Dombrowski, S. U. i Maes, S. (2015). Identifying effective techniques within psychological treatments for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, 78(3), 205–222. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.12.009>
- Henström, M. i D'Amato, M. (2016). Genetics of irritable bowel syndrome. *Molecular and cellular pediatrics*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0038-6>
- Hesser, H., Hedman-Lagerlöf, E., Lindfors, P., Andersson, E. i Ljótsson, B. (2021). Behavioral avoidance moderates the effect of exposure therapy for irritable bowel syndrome: A secondary analysis of results from a randomized component trial. *Behaviour Research and Therapy*, 141, 10386. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103862>
- Hetterich, L. i Stengel, A. (2020). Psychotherapeutic interventions in irritable bowel syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00286>
- Heymen, S., Wexner, S. D. i Gullledge, A. D. (1993). MMPI assessment of patients with functional bowel disorders. *Diseases Of The Colon And Rectum*, 36(6), 593–596. <https://doi.org/10.1007/BF02049867>

- Heymen, S., Scarlett, Y., Jones, K., Ringel, Y., Drossman, D. i Whitehead, W. E. (2009). Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to pelvic floor exercises for fecal incontinence. *Diseases of the Colon & Rectum*, 52(10), 1730–1737. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181b55455>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C. i Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Hill, P., Muir, J. G. i Gibson, P. R. (2017). Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterology & hepatology*, 13(1), 36–45.
- Hills, J. M. i Aaronson, P. I. (1991). The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology*, 101(1), 55–65. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90459-x](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90459-x)
- Hodges, L. J., Walker, J., Kleiboer, A. M., Ramirez, A. J., Richardson, A., Velikova, G. i Sharpe, M. (2011). What is a psychological intervention? A metareview and practical proposal. *Psycho-oncology*, 20(5), 470–478. <https://doi.org/10.1002/pon.1780>
- Hood, S. D., Shufflebotham, J. Q., Hendry, J., Hince, D. A., Rich, A. S., Probert, C. S. J. i Potokar, J. (2008). Irritable Bowel Syndrome Patients Exhibit Depressive and Anxiety Scores in the Subsyndromal Range. *The Open Psychiatry Journal*, 2, 12–22. <http://dx.doi.org/10.2174/1874354400802010012>
- Hu, A. (2017). Reflections: The Value of Patient Support Groups. *Otolaryngology-Head And Neck Surgery*, 156(4), 587–588. <https://doi.org/10.1177/0194599817697030>
- Hu, Z., Li, M., Yao, L., Wang, Y., Wang, E., Yuan, J., Wang, F., Yang, K., Bian, Z. i Zhong, L. L. D. (2021). The level and prevalence of depression and anxiety among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome: a network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01593-5>
- Hubbard, C. S., Hong, J., Jiang, Z., Ebrat, B., Suyenobu, B., Smith, S., Heendeniya, N., Naliboff, B. D., Tillisch, K., Mayer, E. A. i Labus, J. S. (2015). Increased attentional network functioning related to symptom severity measures in females with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 27(9), 1282–1294. <https://doi.org/10.1111/nmo.12622>
- Hudek-Knežević, J. i Kardum, I. (2005). *Stres i tjelesno zdravlje*. Naklada Slap.
- Hungin, A. P., Whorwell, P. J., Tack, J. i Mearin, F. (2003). The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 17(5), 643–650. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01456.x>

- Hunt, M. G., Milonova, M. i Moshier, S. (2009). Catastrophizing the consequences of gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*, 23(2), 160–173.
- Hyland, M. E. (2011). *The origins of health and disease*. Cambridge University Press.
- Icenhour, A., Tapper, S., Bednarska, O., Witt, S. T., Tisell, A., Lundberg, P., Elsenbruch, S. i Walter, S. (2019). Elucidating the putative link between prefrontal neurotransmission, functional connectivity, and affective symptoms in irritable bowel syndrome. *Scientific Reports*, 9, 13590. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50024-3>
- Ikarashi, N., Baba, K., Ushiki, T., Kon, R., Mimura, A., Toda, T., Ishii, M., Ochiai, W. i Sugiyama, K. (2011). The laxative effect of bisacodyl is attributable to decreased aquaporin-3 expression in the colon induced by increased PGE2 secretion from macrophages. *American Journal Of Physiology. Gastrointestinal And Liver Physiology*, 301(5), G887–G895. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00286.2011>
- Inadomi, J. M., Fennerty, M. B. i Bjorkman, D. (2003). The economic impact of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(7), 671–682. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.t01-1-01736.x>
- Iovino, P., Bucci, C., Tremolaterra, F., Santonicola, A. i Chiarioni, G. (2014). Bloating and functional gastro-intestinal disorders: where are we and where are we going?. *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), 14407–14419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14407>
- Irtelli, F. i Durbano, F. (2020). *Quality of Life and Biopsychosocial Paradigm: A Narrative Review of the Concept and Specific Insights*. IntechOpen. <http://doi.org/10.5772/intechopen.91877>
- Irvine, A. J., Chey, W. D. i Ford, A. C. (2017). Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(1), 65–76. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.466>
- Jafari, E., Vahedi, H., Merat, S., Momtahn, S. i Riahi, A. (2014). Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Archives of Iranian Medicine*, 17(7), 466–470.
- Jalanka, J., Major, G., Murray, K., Singh, G., Nowak, A., Kurtz, C., Silos-Santiago, I., Johnston, J., de Vos, W. i Spiller, R. (2019). The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 433. <https://doi.org/10.3390/ijms20020433>
- Jarrett, M. E., Burr, R. L., Cain, K. C., Hertig, V., Weisman, P. i Heitkemper, M. M. (2003). Anxiety and depression are related to autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases And Sciences*, 48(2), 386–394. <https://doi.org/10.1023/a:1021904216312>
- Jayaraman, T., Wong, R. K., Drossman, D. A. i Lee, Y. Y. (2017). Communication breakdown between physicians and IBS sufferers: what is the conundrum and how to overcome it?. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 47(2), 138–141. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2017.206>

- Jeffrey, D. i Downie, R. (2016). Empathy – can it be taught?. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 46(2), 107–112.
<https://doi.org/10.4997/JRCPE.2016.210>
- Jeffery, I. B., O'Toole, P. W., Öhman, L., Claesson, M. J., Deane, J., Quigley, E. M. i Simrén, M. (2012). An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 61(7), 997–1006.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301501>
- Johannesson, E., Simrén, M., Strid, H., Bajor, A. i Sadik, R. (2011). Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *The American Journal Of Gastroenterology*, 106(5), 915–922.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2010.480>
- Jones, M. P., Dilley, J. B., Drossman, D. i Crowell, M. D. (2006). Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterology & Motility*, 18(2), 91–103.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00730.x>
- Jones, M. P., Oudenhove, L. V., Koloski, N., Tack, J. i Talley, N. J. (2013). Early life factors initiate a 'vicious circle' of affective and gastrointestinal symptoms: A longitudinal study. *United European gastroenterology journal*, 1(5), 394–402.
<https://doi.org/10.1177/2050640613498383>
- Jones, M. P., Wessinger, S. i Crowell, M. D. (2006). Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 4(4), 474–481. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.012>
- Jurin, T., Jokić-Begić, N. i Korajlija, A. L. (2012). Factor structure and psychometric properties of the Anxiety Sensitivity Index in a sample of Croatian adults. *Assessment*, 19(1), 31–41. <https://doi.org/10.1177/1073191111402459>
- Kalantari, H., Sararoodi, R. B., Afshar, H., Khoramian, N., Forouzandeh, N., Zadeh, H. D., Marasi, M. R. i Adibi, P. (2012). Relationship between illness perceptions and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 22(86), 33–41.
https://doi.org/10.4103/iahs.iahs_80_19
- Kamm, M. A., Hoyle, C. H., Burleigh, D. E., Law, P. J., Swash, M., Martin, J. E., Nicholls, R. J. i Northover, J. M. (1991). Hereditary internal anal sphincter myopathy causing proctalgia fugax and constipation. A newly identified condition. *Gastroenterology*, 100(3), 805–810.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)80030-d](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)80030-d)
- Kane, S. V., Sandborn, W. J., Rufo, P. A., Zholudev, A., Boone, J., Lysterly, D., Camilleri, M. i Hanauer, S. B. (2003). Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(6), 1309–1314. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x>
- Kardum, I. i Bezinović, P. (1992). Metodološke i teorijske implikacije pri konstrukciji skale za mjerenje dimenzija emocionalnog doživljavanja. *Godišnjak Zavoda za psihologiju*, 1, 53–74.

- Kardum, I., Hudek-Knežević, J. i Kola, A. (2005). Odnos između osjećaja koherentnosti, dimenzija petofaktorskog modela ličnosti i subjektivnih zdravstvenih ishoda. *Psiholgijske teme*, 14(2), 79–94.
- Kardum, I., Gračanin, A. i Krapčić, N. (2007). Odnos dimenzija petofaktorskog modela ličnosti i raspoloženja. *Društvena istraživanja*, 16(1–2), 135–156.
- Karlsson, F. H., Ussery, D. W., Nielsen, J. i Nookaew, I. (2011). A closer look at bacteroides: phylogenetic relationship and genomic implications of a life in the human gut. *Microbial Ecology*, 61(3), 473–485.
<https://doi.org/10.1007/s00248-010-9796-1>
- Kassinen, A., Krogus-Kurikka, L., Mäkiuokko, H., Rinttilä, T., Paulin, L., Corander, J., Malinen, E., Apajalahti, J. i Palva, A. (2007). The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*, 133(1), 24–33.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.005>
- Kearney, D. J., McDermott, K., Martinez, M. i Simpson, T. L. (2011). Association of participation in a mindfulness programme with bowel symptoms, gastrointestinal symptom-specific anxiety and quality of life. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(3), 363–373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04731.x>
- Kennedy, T. M., Chalder, T., McCrone, P., Darnley, S., Knapp, M., Jones, R. H. i Wesely, S. (2006). Cognitive behavioural therapy in addition to antispasmodic therapy for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *Health Technology Assessment*, 10(19), 1–67.
<https://doi.org/10.3310/hta10190>
- Kennedy, P. J., Clarke, G., Quigley, E. M., Groeger, J. A., Dinan, T. G. i Cryan, J. F. (2012). Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1), 310–340.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.001>
- Kennedy, P. J., Clarke, G., O'Neill, A., Groeger, J. A., Quigley, E. M., Shanahan, F., Cryan, J. F. i Dinan, T. G. (2014). Cognitive performance in irritable bowel syndrome: evidence of a stress-related impairment in visuospatial memory. *Psychological medicine*, 44(7), 1553–1566.
<https://doi.org/10.1017/S0033291713002171>
- Kepka, S., Baumann, C., Anot, A., Buron, G., Spitz, E., Auquier, P., Guillemin, F. i Mercier, M. (2013). The relationship between traits optimism and anxiety and health-related quality of life in patients hospitalized for chronic diseases: data from the SATISQOL study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 134.
<https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-134>

- Kibune Nagasako, C., Garcia Montes, C., Silva Lorena, S. L. i Mesquita, M. A. (2016). Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 108(2), 59–64. <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3979/2015>
- Kilpatrick, L. A., Ornitz, E., Ibrahimovic, H., Treanor, M., Craske, M., Nazarian, M., Labus, J. S., Mayer, E. A. i Naliboff, B. D. (2010). Sex-related differences in prepulse inhibition of startle in irritable bowel syndrome (IBS). *Biological psychology*, 84(2), 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.02.012>
- Kim, Y. S. i Kim, N. (2018). Sex-Gender Differences in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 24(4), 544–558. <https://doi.org/10.5056/jnm18082>
- Kindt, S. i Tack, J. (2006). Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut*, 55(12), 1685–1691. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.085365>
- Kinsinger, S. W. (2017). Cognitive-behavioral therapy for patients with irritable bowel syndrome: current insights. *Psychology Research and Behavior Management*, 10, 231–237. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S120817>
- Kliger, B. i Chaudhary, S. (2007). Peppermint Oil. *American Family Physician*, 75(7), 1027–1030.
- Kilkens, T. O. C., Honig, A., van Nieuwenhoven, M. A., Riedel, W. J. i Brummer, R.-J. M. (2004). Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*, 53(12), 1794–1800. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.041657>
- Klis, S., Vingerhoets, A. J. J. M., de Wit, M., Zandbelt, N. F. i Snoek, J. (2008). Pictorial representation of illness and self measure revised II (PRISM-RII) — a novel method to assess perceived burden of illness in diabetes patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6, 104. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-104>
- Knowles, S. R., Austin, D. W., Sivanesan, S., Tye-Din, J., Leung, C., Wilson, J., Castle, D., Kamm, M. A., Macrae, F. i Hebbard, G. (2016). Relations between symptom severity, illness perceptions, visceral sensitivity, coping strategies and well-being in irritable bowel syndrome guided by the common sense model of illness. *Psychology, Health & Medicine*, 22(5), 524–534. <https://doi.org/10.1080/13548506.2016.1168932>
- Kolaček, S. (2005). Imunost probavnog sustava. *Paediatrica Croatica*, 49(Supl 1), 89–93.
- Koloski, N. A., Talley, N. J. i Boyce, P. M. (2001). Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *The American Journal Of Gastroenterology*, 96(5), 1340–1349. doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03789.x
- Kostrenčić, V. (2018). *Uloga anksioznosti i percepcije bolesti u zdravstvenim ishodima oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva*. [Neobjavljeni diplomski rad]. Filozofski fakultet, Sveučilište u Rijeci.

- Kovács, Z. i Kovács, F. (2007). Depressive and anxiety symptoms, dysfunctional attitudes and social aspects in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *International Journal Of Psychiatry In Medicine*, 37(3), 245–255. <https://doi.org/10.2190/pm.37.3.a>
- Kubzansky, L. D. i Winning, A. (2016). Emotions and Health. U: L. Feldman Barrett, M. Lewis i J. M. Haviland-Jones (Ur.), *Handbook of emotions* (str. 613–633). The Guilford Press.
- Labus, J. S., Bolus, R., Chang, L., Wiklund, I., Naesdal, J., Mayer, E. A. i Naliboff, B. D. (2004). The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20(1), 89–97. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x>
- Labus, J., Mayer, E. A., Bolus, R., Liu, C., Olivas, T. I. i Naliboff, B. D. (2005). Gastrointestinal-specific anxiety: further validation of the visceral sensitivity index. *Gastroenterology*, 128(4), A–67.
- Labus, J. S., Mayer, E. A., Chang, L., Bolus, R. i Naliboff, B. D. (2007). The Central Role of Gastrointestinal-Specific Anxiety in Irritable Bowel Syndrome: Further Validation of the Visceral Sensitivity Index. *Psychosomatic Medicine*, 69, 89–98. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e31802e2f24>
- Labus, J. S., Naliboff, B. N., Fallon, J., Berman, S. M., Suyenobu, B., Bueller, J. A., Mandelkern, M. i Mayer, E. A. (2008). Sex differences in brain activity during aversive visceral stimulation and its expectation in patients with chronic abdominal pain: a network analysis. *Neuroimage*, 41(3), 1032–1043. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.009>
- Lackner, J. M. (2007). *Controlling IBS the drug-free way. A 10-step plan for symptom relief*. Stewart, Tabori & Chang.
- Lackner, J. M., Mesmer, C., Morley, S., Dowzer, C. i Hamilton, S. (2004). Psychological Treatments for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(6), 1100–1113. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.6.1100>
- Lackner, J. M. i Quigley, B. M. (2005). Pain catastrophizing mediates the relationship between worry and pain suffering in patients with irritable bowel syndrome. *Behaviour Research And Therapy*, 43(7), 943–957. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.06.018>
- Lackner, J. M., Jaccard, J., Krasner, S. S., Katz, L. A., Gudleski, G. D. i Blanchard, E. B. (2007). How Does Cognitive Behavior Therapy for Irritable Bowel Syndrome Work? A Mediation Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology*, 133(2), 433–444. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.014>
- Lackner, J. M., Jaccard, J., Krasner, S. S., Katz, L. A., Gudleski, G. D. i Holroyd, K. (2008). Self-administered cognitive behavior therapy for moderate to severe Irritable Bowel Syndrome: Clinical efficacy, tolerability, feasibility. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 6(8), 899–906. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.03.004>

- Lackner, J. M., Brasel, A. M., Quigley, B. M., Keefer, L., Krasner, S. S., Powell, C., Katz, L. A. i Sitrin, M. D. (2010). The ties that bind: perceived social support, stress, and IBS in severely affected patients. *Neurogastroenterology & Motility*, 22(8), 893–900. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01516.x>
- Lackner, J. M., Gudleski, G. D., Keefer, L., Krasner, S. S., Powell, C. i Katz, L. A. (2010). Rapid response to cognitive behavior therapy predicts treatment outcome in patients with irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(5), 426–432. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.02.007>
- Lackner, J. M., Gudleski, G. D., Haroon, M., L., Krasner, S. S., Katz, L. A., Firth, R. S., Sitrin, M. D., Radziwon, C. i Wurl, A. (2012). Proactive screening for psychosocial risk factors in moderate to severe patients with irritable bowel syndrome: the predictive validity of the Rome III psychosocial alarm questionnaire. *Neuroenterology*, 1, 1–7. <https://doi.org/10.4303/ne/235546>
- Lackner, J. M., Keefer, L., Jaccard, J., Firth, R., Brenner, D., Bratten, J., Dunlap, L. J., Ma, C. i Byroads, M. (2012). The Irritable Bowel Syndrome Outcome Study (IBSOS): Rationale and design of a randomized, placebo-controlled trial with 12month follow up of self- versus clinician-administered CBT for moderate to severe irritable bowel syndrome. *Contemporary Clinical Trials*, 33(6), 1293–1310. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.07.013>
- Lackner, J. M., Jaccard, J., Keefer, L., Brenner, D. M., Firth, R. S., Gudleski, G. D., Hamilton, F. A., Katz, L. A., Krasner, S. S., Ma, C. X., Radziwon, C. D. i Sitrin, M. D. (2018). Improvement in Gastrointestinal Symptoms After Cognitive Behavior Therapy for Refractory Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 155(1), 47–57. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.063>
- Lackner, J. M., Jaccard, J., Radziwon, C. D., Firth, R. S., Gudleski, G. D., Hamilton, F., Katz, L. A., Keefer, L., Krasner, S. S., Ma, C. X., Sitrin, M. D. i Brenner, D. M. (2019). Durability and Decay of Treatment Benefit of Cognitive Behavioral Therapy for Irritable Bowel Syndrome: 12-Month Follow-Up. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(2), 330–338. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0396-x>
- Lackner J. M. (2020). Skills over pills? A clinical gastroenterologist's primer in cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 14(7), 601–618. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1780118>
- Lackner, J. M. i Jaccard, J. (2021). Specific and common mediators of gastrointestinal symptom improvement in patients undergoing education/support vs. cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 89(5), 435–453. <https://doi.org/10.1037/ccp0000648>
- Lacković, Z. (1999). Adsorbensi žučnih kiselina. U: M. Bulat, J. Geber i Z. Lacković (Ur.), *Medicinska farmakologija* (str. 247–248). Medicinska naklada.
- Lacey, B. E. (2006). *Making sense of IBS. A physician answers your questions about irritable bowel syndrome*. The John Hopkins University Press.
- Lacey, B. E., Mearin, F., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M. i Spiller, R. (2016). Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1393–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>

- Lacey, B. E., Pimentel, M., Brenner, D. M., Chey, W. D., Keefer, L. A., Long, M. D. i Moshiree, B. (2021). ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 116(1), 17–44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>
- Ladabaum, U., Boyd, E., Zhao, W. K., Mannalithara, A., Sharabidze, A., Singh, G., Chung, E. i Levin, T. R. (2012). Diagnosis, comorbidities, and management of irritable bowel syndrome in patients in a large health maintenance organization. *Clinical Gastroenterology And Hepatology: The Official Clinical Practice Journal Of The American Gastroenterological Association*, 10(1), 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.015>
- Laird, K. T., Tanner-Smith, E. E., Russell, A. C., Hollon, S. D. i Walker, L. S. (2016). Short-term and Long-term Efficacy of Psychological Therapies for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(7), 937–947. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.11.020>
- Laird, K. T. i Lackner, J. M. (2017). Screening for psychosocial factors in patients with irritable bowel syndrome. *NeuroGastroLATAM Reviews*, 1, 144–155. <https://doi.org/10.24875/NGLM17000004>
- Laird, K. T., Tanner-Smith, E. E., Russell, A. C., Hollon, S. D. i Walker, L. S. (2017). Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 51, 142–152. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.11.001>
- Lam, N. C., Yeung, H. Y., Li, W. K., Lo, H. Y., Yuen, C. F., Chang, R. C. i Ho, Y. S. (2019). Cognitive impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A systematic review. *Brain research*, 1719, 274–284. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.05.036>
- Landefeld, C. S., Bowers, B. J., Feld, A. D., Hartmann, K. E., Hoffman, E., Ingber, M. J., King, J. T. Jr., McDougal, S., Nelson, H., Orav, E. J., Pignone, M., Richardson, L. H., Rohrbach, R. M., Siebens, H. C. i Trock, B. J. (2008). National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: prevention of fecal and urinary incontinence in adults. *Annals of Internal Medicine*, 148(6), 449–458. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00210>
- Lea, R. i Whorwell, P. J. (2001). Quality of life in irritable bowel syndrome. *PharmacoEconomics*, 19(6), 643–653. <https://doi.org/10.2165/00019053-200119060-00003>
- LeDoux, J., Moscarello, J., Sears, R. i Campese, V. (2017). The birth, death and resurrection of avoidance: a reconceptualization of a troubled paradigm. *Molecular Psychiatry*, 22, 24–36. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.166>
- Lee, C. T., Chuang, T. Y., Lu, C. L., Chen, C. Y., Chang, F. Y. i Lee, S. D. (1998). Abnormal vagal cholinergic function and psychological behaviors in irritable bowel syndrome patients: a hospital-based Oriental study. *Digestive Diseases And Sciences*, 43(8), 1794–1799. <https://doi.org/10.1023/a:1018848122993>
- Lee, O. Y., Mayer, E. A., Schmulson, M., Chang, L. i Naliboff, B. (2001). Gender-related differences in IBS symptoms. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(7), 2184–2193. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03961.x>

- Lempert, K. M. i Phelps, E. A. (2016). Affect in Economic Decision Making. U: L. Feldman Barrett, M. Lewis i J. M. Haviland-Jones (Ur.), *Handbook of emotions* (str. 98–112). The Guilford Press.
- Lenhart, A. i Chey, W. D. (2017). A systematic review of the effects of polyols on gastrointestinal health and irritable bowel syndrome. *Advances in Nutrition*, 8(4), 587–596. <https://doi.org/10.3945/an.117.015560>
- Leroi, A. M., Berkelmans, I., Denis, P., Hémond, M. i Devroede, G. (1995). Anismus as a marker of sexual abuse. Consequences of abuse on anorectal motility. *Digestive Diseases And Sciences*, 40(7), 1411–1416. <https://doi.org/10.1007/BF02285184>
- Leserman, J. i Drossman, D. A. (2007). Relationship of abuse history to functional gastrointestinal disorders and symptoms: some possible mediating mechanisms. *Trauma Violence & Abuse*, 8(3), 331–343. <https://doi.org/10.1177/1524838007303240>
- Leventhal, H., Diefenbach, M. i Leventhal, E. A. (1992). Illness cognition: using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognitive Therapy and Research*, 16(2), 143–163. <https://doi.org/10.1007/BF01173486>
- Leventhal, H., Phillips, L. A. i Burns, E. (2016). Modelling management of chronic illness in everyday life: A common-sense approach. *Psihologijske teme*, 25(1), 1–18.
- Levy, R. L., Whitehead, W. E., Walker, L. S., Von Korff, M., Feld, A. D., Garner, M. i Christie, D. (2004). Increased somatic complaints and health-care utilization in children: effects of parent IBS status and parent response to gastrointestinal symptoms. *The American Journal of Gastroenterology*, 99(12), 2442–2451. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40478.x>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. i Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th edition). Oxford University Press.
- Li, L., Xiong, L., Zhang, S., Yu, Q. i Chen, M. (2014). Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.03.006>
- Li, B., Liang, L., Deng, H., Guo, J., Shu, H. i Zhang, L. (2020). Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 332. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00332>
- Liang, A. M. i Tien, Y. (2016). Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Overview. *Journal of Archives in Military Medicine*, 4(1), e36624. <https://doi.org/10.5812/jamm.36624>
- Liebrechts, T., Adam, B., Bredack, C., Röth, A., Heinzel, S., Lester, S., Downie-Doyle, S., Smith, E., Drew, P., Talley, N. J. i Holtmann, G. (2007). Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 132(3), 913–920. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.046>

- Lindfors, P., Unge, P., Arvidsson, P., Nyhlin, H., Björnsson, E., Abrahamsson, H. i Simrén, M. (2012). Effects of gut-directed hypnotherapy on IBS in different clinical settings-results from two randomized, controlled trials. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(2), 276–285. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.340>
- Lipkin, M. (1995). Can physicians serve two masters and retain their mastery? *The Internist*, 36(8), 9–11.
- Ljótsson, B., Hedman, E., Andersson, E., Hesser, H., Lindfors, P., Hursti, T., Rydh, S., Rück, C., Lindefors, N. i Andersson, G. (2011). Internet-delivered exposure-based treatment vs. stress management for irritable bowel syndrome: a randomized trial. *The American journal of gastroenterology*, 106(8), 1481–1491. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.139>
- Ljótsson, B., Hesser, H., Andersson, E., Lackner, J. M., El Alaoui, S., Falk, L., Aspvall, K., Fransson, J., Hammarlund, K., Löfström, A., Nowinski, S., Lindfors, P. i Hedman, E. (2014). Provoking symptoms to relieve symptoms: a randomized controlled dismantling study of exposure therapy in irritable bowel syndrome. *Behaviour research and therapy*, 55, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.01.007>
- Longstreth, G. F. i Lacy, B. E. (2019). *Approach to the adult with dyspepsia*. UpToDate.
- Lovell, R. M. i Ford, A. C. (2012). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(7), 712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>
- Madisch, A., Holtmann, G., Plein, K. i Hotz, J. (2004). Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 19(3), 271–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01859.x>
- Madoff, R. D., Rosen, H. R., Baeten, C. G., LaFontaine, L. J., Cavina, E., Devesa, M., Rouanet, P., Christiansen, J., Faucheron, J. L., Isbister, W., Köhler, L., Guelinckx, P. J. i Pählman, L. (1999). Safety and efficacy of dynamic muscle plasty for anal incontinence: lessons from a prospective, multicenter trial. *Gastroenterology*, 116(3), 549–556. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70176-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70176-9)
- Makris, A. P., Karianaki, M., Tsamis, K. I. i Paschou, S. A. (2021). The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00236-4>
- Manabe, N., Cremonini, F., Camilleri, M., Sandborn, W. J. i Burton, D. D. (2009). Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(9), 930–936. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04118.x>
- Manjaly, Z.-M. i Iglesias, S. (2020). A computational theory of mindfulness based cognitive therapy from the “Bayesian brain” perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 404. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00404>
- Manning, A. P., Thompson, W. G., Heaton, K. W. i Morris, A. F. (1978). Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *British Medical Journal*, 2(6138), 653–654. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6138.653>

- Markland, A. D., Goode, P. S., Burgio, K. L., Redden, D. T., Richter, H. E., Sawyer, P. i Allman, R. M. (2010). Incidence and risk factors for fecal incontinence in black and white older adults: A population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(7), 1341–1346.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02908.x>
- Marshall, J. K., Thabane, M., Garg, A. X., Clark, W. F., Salvadori, M., Collins, S. M. i Walkerton Health Study Investigators (2006). Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*, 131(2), 445–660.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.053>
- Martin, M. i Chapman, S. C. (2010). Cognitive processing in putative functional gastrointestinal disorder: rumination yields orientation to social threat not pain. *European Journal of Pain*, 14(2), 207–213.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.04.008>
- Marušić, M. i Bilić, A. (2015). *Sindrom iritabilnog crijeva: od proljeva do opstipacije. Dijagnostika i diferencijalna dijagnostika*. KB Sv. Duh Zagreb.
- Matthews, C. A., Whitehead, W. E., Townsend, M. K. i Grodstein, F. (2013). Risk factors for urinary, fecal or dual incontinence in the Nurses' Health Study. *Obstetrics and Gynecology*, 122(3), 539–545.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829efbff>
- Mawe, G. M. (2015). Colitis-induced neuroplasticity disrupts motility in the inflamed and post-inflamed colon. *Journal of Clinical Investigation*, 125, 949–955.
<https://doi.org/10.1172/JCI76306>
- Mayer, E. A. (2010). Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 139(1), 48–57, e42.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.049>
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews*, 12, 453–466.
- Mayer, E. A. (2016). *Mind-Gut Connection. How the hidden conversation within our bodies impacts our mood, our choices, and our overall health*. HarperCollins Publishers Inc.
- Mayer, E. A., Naliboff, B., Chang, L. i Coutinho, S. (2001). Stress and the gastrointestinal tract V: Stress and irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280(4), 519–524.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.4.G519>
- Mayer, E. A., Naliboff, B. D. i Craig, A. D. (2006). Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology*, 131(6), 1925–1942.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.026>
- Mayer, E. A. i Tillisch, K. (2011). The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annual review of medicine*, 62, 381–396.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-012309-103958>

- Mayer, E. A., Savidge, T. i Shulman, R. J. (2014). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 146(6), 1500–1512. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.037>
- Mayer, E. A., Labus, J. S., Tillisch, K., Cole, S. W. i Baldi, P. (2015). Towards a system view of IBS. *Natural Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12, 592–605. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.121>
- Mayer, E. A., Labus, J., Aziz, Q., Tracey, I., Kilpatrick, L., Elsenbruch, S., Schweinhardt, P., Van Oudenhove, L. i Borsook, D. (2019). Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome Working Team Report. *Gut*, 68(9), 1701–1715. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318308>
- Mazurak, N., Seredyuk, N., Sauer, H., Teufel, M. i Enck, P. (2012). Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterology and Motility*, 24(3), 206–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01866.x>
- McFarland, L. V. (2010). Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology*, 16(18), 2202–2222. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i18.2202>
- McGowan, P. O. (2013). Epigenomic Mechanisms of Early Adversity and HPA Dysfunction: Considerations for PTSD Research. *Frontiers in psychiatry*, 4, 110. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00110>
- McIntosh, K., Reed, D. E., Schneider, T., Dang, F., Keshteli, A. H., De Palma, G., Madsen, K., Bercik, P. i Vanner, S. (2016). FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*, 66(7), 1241–1251. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311339>
- McKinnon, A. C., Van Oudenhove, L., Tack, J. i Jones, M. (2015). The association of personality, appraisal, catastrophising and vigilance with gastrointestinal symptom-specific anxiety. *Journal Of Health Psychology*, 20(4), 456–465. <https://doi.org/10.1177/1359105313503027>
- McNaughton, D. T., Andreasson, A., Ljótsson, B., Beath, A. P., Hush, J. M., Talley, N. J., Ljunggren, G., Schmidt, P. T., Agréus, L. i Jones, M. P. (2020). Effects of Psychology and Extragastrointestinal Symptoms on Health Care Use by Subjects With and Without Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(4), 847–854.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.019>
- Mearin, F., Balboa, A., Badía, X., Baró, E., Caldwell, E., Cucala, M., Díaz-Rubio, M., Fuego, A., Ponce, J., Roset, M. i Talley, N. J. (2003). Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, 15(2), 165–172. <https://doi.org/10.1097/00042737-200302000-00010>
- Mearin, F., Lacy, B. E., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M. i Spiller, R. (2016). Bowel disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1393–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
- Meichenbaum, D. (2007). Stress inoculation training: A preventative and treatment approach. U: P. M. Lehrer, R. L. Woolfolk i W. E. Sime (Ur.), *Principles and practice of stress management* (str. 497–516). The Guilford Press.

- Mertz, H. (2002). Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut*, 51(Suppl. 1), i29–i33. https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i29
- Mertz, H., Fullerton, S., Naliboff, B. i Mayer, E. A. (1998). Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*, 42(6), 814–822. <https://doi.org/10.1136/gut.42.6.814>
- Mills, S., Shanahan, F., Stanton, C., Hill, C., Coffey, A. i Ross, R. P. (2013). Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota. *Gut Microbes*, 4(1), 4–16. <https://doi.org/10.4161/gmic.22371>
- Mizuno, S., Masaoka, T., Naganuma, M., Kishimoto, T., Kitazawa, M., Kurokawa, S., Nakashima, M., Takeshita, K., Suda, W., Mimura, M., Hattori, M. i Kanai, T. (2017). Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*, 96(1), 29–38. <https://doi.org/10.1159/000471919>
- Moayyedi, P. i Mason, J. (2002). Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut*, 50(Suppl. 4), iv10–iv12. https://doi.org/10.1136/gut.50.suppl_4.iv10
- Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G. i Pacheco-López, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 70. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00070>
- Moser, G., Fournier, C. i Peter, J. (2018). Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 168, 62–66. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0592-0>
- Moss-Morris, R., McAlpine, L., Didsbury, L. i Spence, M. (2010). A randomized controlled trial of a cognitive behavioural therapy-based self-management intervention for irritable bowel syndrome in primary care. *Psychological Medicine*, 40(1), 85–94. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990195>
- Moss-Morris, R., Weinman, J., Petrie, K., Horne, R., Cameron, L. i Buick, D. (2002). The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychology & Health*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/08870440290001494>
- Mudipalli, R. S., Remes-Troche, J. M., Andersen, L. i Rao, S. S. (2007). Functional chest pain: esophageal or overlapping functional disorder. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(3), 264–269. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225521.36160.1b>
- Mukhtar, K., Nawaz, H. i Abid, S. (2019). Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold?. *World Journal of Gastroenterology*, 25(5), 552–566. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.552>
- Mulak, A. i Bonaz, B. (2004). Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Medical Science Monitor*, 10(4), RA55–62.
- Mundy, L., Merlin, T. L., Maddern, G. J. i Hiller, J. E. (2004). Systematic review of safety and effectiveness of an artificial bowel sphincter for faecal incontinence. *The British Journal Of Surgery*, 91(6), 665–672. <https://doi.org/10.1002/bjs.4587>

- Murphy, L. K., van Diggelen, T. R., Levy, R. L. i Palermo, T. M. (2020). Understanding the psychosocial and parenting needs of mothers with irritable bowel syndrome with young children. *Children*, 7(8), 93. <https://doi.org/10.3390/children7080093>
- Muscatello, M. R., Bruno, A., Mento, C., Pandolfo, G. i Zoccali, R. A. (2016). Personality traits and emotional patterns in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 22(28), 6402–6415. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6402>
- Nakamura, H., Tawatsuji, Y., Fang, S. i Matui, T. (2021). Explanation of emotion regulation of mindfulness using a brain function model. *Neural Networks*, 138, 198–214. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2021.01.029>
- Naliboff, B. D., Kim, S. E., Bolus, R., Bernstein, C. N., Mayer, E. A. i Chang, L. (2012). Gastrointestinal and psychological mediators of health-related quality of life in IBS and IBD: A structural equation modeling analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 107(3), 451–459. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.377>
- National Institute for Health and Care Excellence (2017). *Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management* (NICE Guideline NG61). Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61>
- Nehra, V., Bruce, B. K., Rath-Harvey, D. M., Pemberton, J. H. i Camilleri, M. (2000). Psychological disorders in patients with evacuation disorders and constipation in a tertiary practice. *The American Journal Of Gastroenterology*, 95(7), 1755–1758. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02184.x>
- Ng, K. S., Sivakumaran, Y., Nassar, N. i Gladman, M. A. (2015). Fecal incontinence: community prevalence and associated factors – a systematic review. *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(12), 1194–1209. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000514>
- Nicholl, B. I., Halder, S. L., Macfarlane, G. J., Thompson, D. G., O'Brien, S., Musleh, M. i McBeth, J. (2008). Psychosocial risk markers for new onset irritable bowel syndrome – Results of a large prospective population-based study. *Pain*, 137(1), 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.029>
- Nikolić, B. (2014). Utjecaj čimbenika okoliša na pojavnost sindroma iritabilnog crijeva u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji. *Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru*, 9, 271–293.
- Nugent, E., Beal, M., Sun, G. i Zutshi, M. (2020). Botulinum toxin A versus electrogalvanic stimulation for levator ani syndrome: is one a more effective therapy? *Techniques in coloproctology*, 24(6), 545–551. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02103-w>
- O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., O'Sullivan, G. C., Kiely, B., Collins, J. K., Shanahan, F. i Quigley, E. M. (2005). Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 128(3), 541–551. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.050>

- Ohira, H. (2020). Predictive processing of interoception, decision-making, and allostasis: A computational framework and implications for emotional intelligence. *Psychological Topics*, 29, 1–16. <https://doi.org/10.31820/pt.29.1.1>
- Oka, P., Parr, H., Barberio, B., Black, C. J., Savarino, E. V. i Ford, A. C. (2020). Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 5(10), 908–917. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X)
- Ong, A. M. L. i Wang, Y. T. (2016). Quality of life in irritable bowel syndrome: a narrative overview. *Journal of Archives in Military Medicine*, 4(1), e36624. <https://doi.org/10.5812/jamm.36624>
- Owens, A. P., Allen, M., Ondobaka, S. i Friston, K. J. (2018). Interoceptive inference: From computational neuroscience to clinic. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.017>
- Owyang, C. (2011). *Irritable Bowel Syndrome*. U: D. L. Longo, D. L. Kasper, L. J. Jameson, A. S. Fauci i S. L. Hauser (Ur.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Vol 2., str. 2496–2501). McGraw-Hill Professional Publishing.
- Pace, F., Molteni, P., Bollani, S., Sarzi-Putini, P., Stockbrugger, R., Bianchi Porro, G. i Drossman, D. A. (2003). Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 38(10), 1031–1038. <https://doi.org/10.1080/00365520310004524>
- Palsson, O. S. (2006). Standardized Hypnosis Treatment for Irritable Bowel Syndrome: The North Carolina Protocol. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 54(1), 51–64. <https://doi.org/10.1080/00207140500322933>
- Pare, P., Ferrazzi, S., Thompson, W. G., Irvine, E. J. i Rance, L. (2001). An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *The American Journal Of Gastroenterology*, 96(11), 3130–3137. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05259.x>
- Patel, A., Hasak, S., Cassell, B., Ciorba, M. A., Vivio, E. E., Kumar, M., Gyawali, C. P. i Sayuk, G. S. (2016). Effects of disturbed sleep on gastrointestinal and somatic pain symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(3), 246–258. <https://doi.org/10.1111/apt.13677>
- Paulus, M. P., Feinstein, J. S. i Khalsa, S. S. (2019). An active inference approach to interoceptive psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 97–122. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095617>
- Payne, A. i Blanchard, E. B. (2001). Appendix A: Psychoeducational support group for irritable bowel syndrome. U: E. B. Blanchard (Ur.), *Irritable bowel syndrome: Psychosocial assessment and treatment* (str. 315–335). American Psychological Association.

- Pellissier, S., Dantzer, C., Canini, F., Mathieu, N. i Bonaz, B. (2010). Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 35(5), 653–662. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.10.004>
- Perez-Lopez, A., Behnsen, J., Nuccio, S. P. i Raffatellu, M. (2016). Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nature reviews Immunology*, 16(3), 135–148. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.17>
- Petrie, K. J., Jago, L. A. i Devcich, D. A. (2007). The role of illness perceptions in patients with medical conditions. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(2), 163–167. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328014a871>
- Petzschner, F. H., Garfinkel, S. N., Paulus, M. P., Koch, C. i Khalsa, S. S. (2021). Computational models of interoception and body regulation. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 63–76. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.09.012>
- Piessevaux, H., De Winter, B., Louis, E., Muls, V., De Looze, D., Pelckmans, P., Deltenre, M., Urbain, D. i Tack, J. (2009). Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterology and motility*, 21(4), 378–388. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x>
- Pietrzak, A., Skrzydło-Radomańska, B., Mulak, A., Lipiński, M., Małecka-Panas, E., Reguła, J. i Rydzewska, G. (2018). Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. *Przegląd gastroenterologiczny*, 13(4), 259–288. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.78343>
- Pimentel, M., Lembo, A., Chey, W. D., Zakko, S., Ringel, Y., Yu, J., Mareya, S. M., Shaw, A. L., Bortey, E., Forbes, W. P. i TARGET Study Group (2011). Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *The New England Journal of Medicine*, 364(1), 22–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004409>
- Pinel, J. P. J. (2009). *Biopsychology*. Pearson International Edition.
- Pineiro, M., Asp, N. G., Reid, G., Macfarlane, S., Morelli, L., Brunser, O. i Tuohy, K. (2008). FAO Technical meeting on prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42(Suppl. 3, Pt. 2), S156–S159. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817f184e>
- Pivac, N. (2008). Os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda i stres. U: M. Boranić (Ur.), *Psihoneuroimunologija: povezanost imunostava sa živčanim i endokrinim sustavom* (17-51). Školska knjiga.
- Plavšić, I., Hauser, G., Tkalčić, M., Pletikosić, S. i Salkić, N. (2015). Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: Role of Potential Biomarkers. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, 490183. <https://doi.org/10.1155/2015/490183>
- Pletikosić, S. (2015). *Biološke i psihosocijalne odrednice zdravstvenih ishoda kod oboljelih od sindroma iritabilnoga crijeva*. [Neobjavljena doktorska disertacija]. Filozofski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

- Pletikosić Tončić, S. i Tkalčić, M. (2016). Brain-Gut Miscommunication: Biopsychosocial Predictors of Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome. *Psihologijske teme*, 27(1), 91–114. <https://doi.org/10.31820/pt.27.1.6>
- Pletikosić Tončić, S., Tkalčić, M. i Hauser, G. (2018). Brain-gut miscommunication: Biopsychosocial predictors of quality of life in irritable bowel syndrome. *Psychological Topics*, 27(1), 91–114. <https://doi.org/10.31820/pt.27.1.6>
- Powell, N., Walker, M. M. i Talley, N. J. (2017). The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 14(3), 143–159. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.191>
- Pozuelo, M., Panda, S., Santiago, A., Mendez, S., Accarino, A., Santos, J., Guarner, F., Azpiroz, F. i Manichanh, C. (2015). Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scientific reports*, 5, 12693. <https://doi.org/10.1038/srep12693>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O. i Williams, S. M. (Ur.) (2001). *The Enteric Nervous System. Neuroscience, 2nd edition*. Sinauer Associates. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11097/>
- Quartero, A. O., de Wit, N. J., Lodder, A. C., Numans, M. E., Smout, A. J. i Hoes, A. W. (1998). Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Digestive Diseases And Sciences*, 43(9), 2028–2033. <https://doi.org/10.1023/a:1018803129779>
- Quigley, E. M. M. (2016). Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye?. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(2), 199–212. <https://doi.org/10.1177/1756283X15621230>
- Quigley, E. M. M. (2018). The genetics of irritable bowel syndrome – some progress at last?. *Digestive Medicine Research*, 1(18), 1–4. <https://doi.org/10.21037/dmr.2018.09.05>
- Rajilić-Stojanović, M. (2018). Gut microbiota and its role in human health. *Psychological Topics*, 27(1), 17–32.
- Rani, A. R., Ali, R. A. R. i Lee, Y. Y. (2016). Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease overlap syndrome: pieces of the puzzle are falling into place. *Intestinal Research*, 14(4), 297–304. <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.4.297>
- Rao, S. S., Welcher, K. D. i Leistikow, J. S. (1998). Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *The American Journal Of Gastroenterology*, 93(7), 1042–1050. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00326.x>
- Rao, S. S., Mudipalli, R. S., Stessman, M. i Zimmerman, B. (2004). Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterology And Motility*, 16(5), 589–596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00526.x>

- Rao, S. S., Tuteja, A. K., Vellema, T., Kempf, J. i Stessman, M. (2004). Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *Journal Of Clinical Gastroenterology*, 38(8), 680–685. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000135929.78074.8c>
- Rao, U., Hammen, C., Ortiz, L. R., Chen, L. i Poland, R. E. (2008). Effects of early and recent adverse experiences on adrenal response to psychosocial stress in depressed adolescents. *Biological Psychiatry*, 64(6), 521–526. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.012>
- Rao, S. S., Benninga, M. A., Bharucha, A. E., Chiarioni, G., Di Lorenzo, C. i Whitehead, W. E. (2015). ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterology And Motility*, 27(5), 594–609. <https://doi.org/10.1111/nmo.12520>
- Rao, S. S., Bharucha, A. E., Chiarioni, G., Felt-Bersma, R., Knowles, C., Malcolm, A. i Wald, A. (2016). Anorectal disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1430–1442. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009>
- Rao, S. S., Leelasingaroen, P., Amieva-Balmori, M., Sharma, A., Patcharatrakul, T. i DeWitt, A. (2016). 771 characterization of dyssynergia phenotypes with high resolution anorectal manometry (HRAM). *Gastroenterology*, 150(4), S158–S159.
- Rao, M. i Gershon, M. D. (2018). Enteric nervous system development: what could possibly go wrong? *Nature Reviews: Neuroscience*, 19(9), 552–565. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0041-0>
- Rao, S. S., Lee, Y. Y. i Ghoshal, U. C. (Ur.) (2019). *Clinical and basic neurogastroenterology and motility*. Academic Press.
- Reme, S. E., Darnley, S., Kennedy, T. i Chalder, T. (2010). The development of the irritable bowel syndrome-behavioral responses questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(3), 319–325. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.01.025>
- Reme, S. E., Stahl, D., Kennedy, T., Jones, R., Darnley, S. i Chalder, T. (2011). Mediators of change in cognitive behaviour therapy and mebeverine for irritable bowel syndrome. *Psychological Medicine*, 41(12), 2669–2679. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000328>
- Renzi, C. i Pescatori, M. (2000). Psychologic aspects in proctalgia. *Diseases Of The Colon & Rectum*, 43(4), 535–539. <https://doi.org/10.1007/BF02237201>
- Ripetti, V., Caputi, D., Greco, S., Alloni, R. i Coppola, R. (2006). Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation. *Surgery*, 140(3), 435–440. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.02.009>
- Rivière, A., Selak, M., Lantin, D., Leroy, F. i De Vuyst, L. (2016). Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Frontiers in Microbiology*, 7, 979. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00979>

- Rocca, E. i Anjum, L. (2020). Complexity, reductionism and the biomedical model. U: R. L. Anjum, S. Copeland i E. Rocca (Ur.), *Rethinking Causality, Complexity and Evidence for the Unique Patient* (str. 75–94). Springer Open. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41239-5_5
- Ross, C. A. (2005) Childhood sexual abuse and psychosomatic symptoms in irritable bowel syndrome. *Journal of Child Sexual Abuse*, 14(1), 27–38. https://doi.org/10.1300/J070v14n01_02
- Rutter, C. L. i Rutter, D. R. (2002). Illness representation, coping and outcome in irritable bowel syndrome (IBS). *British Journal of Health Psychology*, 7, 377–391. <https://doi.org/10.1348/135910702320645372>
- Salmon, P., Skaife, K. i Rhodes, J. (2003). Abuse, dissociation, and somatization in irritable bowel syndrome: Towards an explanatory model. *Journal of Behavioral Medicine*, 26(1), 1–18. <https://doi.org/10.1023/A:1021718304633>
- Samsom, M., Verhagen, M. A., vanBerge Henegouwen, G. P. i Smout, A. J. (1999). Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology*, 116(3), 515–520. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70171-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70171-x)
- Sandler, R. S. i Drossman, D. A. (1987). Bowel habits in young adults not seeking health care. *Digestive diseases and sciences*, 32(8), 841–845. <https://doi.org/10.1007/BF01296706>
- Sandler, R. S., Jordan, M. C. i Shelton, B. J. (1990). Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *American Journal Of Public Health*, 80(2), 185–189. <https://doi.org/10.2105/ajph.80.2.185>
- Sapolsky, R. (1998). *Why don't zebras get ulcers*. Henry Holt and Company.
- Scarpato, E., Kolacek, S., Jojkic-Pavkov, D., Konjik, V., Živković, N., Roman, E., Kostovski, A., Zdraveska, N., Altamimi, E., Papadopoulou, A., Karagiozoglou-Lampoudi, T., Shamir, R., Bar Lev, M. R., Koleilat, A., Mneimneh, S., Bruzzese, D., Leis, R., Staiano, A. i MEAP Group (2018). Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *Clinical Gastroenterology And Hepatology: The Official Clinical Practice Journal Of The American Gastroenterological Association*, 16(6), 870–876. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.005>
- Schemann, M., Frieling, T. i Enck, P. (2019). To learn, to remember, to forget – How smart is the gut?. *Acta Physiologica*, 228(1), e13296. <https://doi.org/10.1111/apha.13296>
- Schnabel, L., Buscail, C., Sabate, J. M., Bouchoucha, M., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Touvier, M., Monteiro, C. A., Hercberg, S., Benamouzig, R. i Julia, C. (2018). Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé cohort. *The American Journal of Gastroenterology*, 113(8), 1217–1228. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0137-1>
- Schmulson, M. J. i Drossman, D. A. (2017). What is New in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 23(2), 151–163. <https://doi.org/10.5056/jnm16214>

- Segal, Z. V., Williams, J. M. G. i Teasdale, J. D. (2013). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. Guilford Press.
- Seminowicz, D. A., Labus, J. S., Bueller, J. A., Tillisch, K., Naliboff, B. D., Bushnell, M. C. i Mayer, E. A. (2010). Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 139(1), 48–57.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.049>
- Seth, A. i Friston, K. J. (2016). Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philosophical transactions of the royal society B*, 371, 20160007. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0007>
- Shah, K., Ramos-Garcia, M., Bhavsar, J. i Lehrer, P. (2020). Mind-body treatments of irritable bowel syndrome symptoms: An updated meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 128, 103462. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103462>
- Shannon, H. E. i Lutz, E. A. (2002). Comparison of the peripheral and central effects of the opioid agonists loperamide and morphine in the formalin test in rats. *Neuropharmacology*, 42(2), 253–261. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(01\)00173-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(01)00173-3)
- Sherwin, L. A. B., Leary, E. i Henderson, W. A. (2016). Effect of illness representations and catastrophizing on quality of life in adults with irritable bowel syndrome. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 54(9), 44–53. <https://doi.org/10.3928/02793695-20160803-01>
- Shi, N., Li, N., Duan, X. i Niu, H. (2017). Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, 4, 14. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>
- Shorter, E. (2005). The history of the biopsychosocial approach in medicine: before and after Engel. U: P. White (Ur.), *Biopsychosocial medicine: An integrated approach to understanding illness* (str. 1–19). Oxford University Press.
- Sibelli, A., Chalder, T., Everitt, H., Workman, P., Windgassen, S. i Moss-Morris, R. (2016). A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychological medicine*, 46(15), 3065–3080. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001987>
- Sidhu, R., Wilson, P., Wright, A., Yau, C. W. H., D'Cruz, F. A., Foye, L., Morley, S., Lobo, A. J., McAlindon, M. E. i Sanders, D. S. (2010). Faecal lactoferrin – a novel test to differentiate between the irritable and inflamed bowel? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(12), 1365–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04306.x>
- Simren, M., Axelsson, J., Gillberg, R., Abrahamsson, H., Svedlund, J. i Björnsson, E. S. (2002). Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease in Remission: The Impact of IBSLike Symptoms and Associated Psychological Factors. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(2), 389–396. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05475.x>

- Simrén, M., Barbara, G., Flint, H. J., Spiegel, B. M., Spiller, R. C., Vanner, S., Verdu, E. F., Whorwell, P. J., Zoetendal, E. G. i Rome Foundation Committee (2013). Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*, 62(1), 159–176. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>
- Skelac, I. (2015). Stewart Tubbs: Komunikacija – principi i konteksti. *Sociologija i prostor*, 53(2), 186–190. <https://doi.org/10.5673/sip.53.2.6>
- Smith, R., Badcock, P. i Friston, K. J. (2021). Recent advances in the application of predictive coding and active inference models within clinical neuroscience. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 75(1), 3–13. <https://doi.org/10.1111/pcn.13138>
- Smith, R., Moutoussis, M. i Bilek, E. (2021). Simulating the computational mechanisms of cognitive and behavioral psychotherapeutic interventions: insights from active inference. *Scientific Reports*, 11, 10128. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89047-0>
- Soares, R. L. (2014). Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 1214460. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12144>
- Solomon, G. F. i Ho, P. (2000). *From psyche to soma: Tales of biopsychosocial medicine*. Xlibris Corporation.
- Spence, M. J. i Moss-Morris, R. (2007). The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut*, 56(8), 1066–1071. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.108811>
- Spiegel, B. M., Kanwal, F., Naliboff, B. i Mayer, E. (2005). The impact of somatization on the use of gastrointestinal health-care resources in patients with irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology*, 100(10), 2262–2273. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00269.x>
- Spiegel, B., Bolus, R., Harris, L. A., Lucak, S., Naliboff, B., Esrailian, E., Chey, W. D., Lembo, A., Karsan, H., Tillisch, K., Talley, J., Mayer, E. i Chang, L. (2009). Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30(11–12), 1159–1170. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04144.x>
- Spielberger, C. D. (2000). *Priručnik za Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti*. Naklada Slap.
- Spiller, R., Aziz, Q., Creed, F., Emmanuel, A., Houghton, L., Hungin, P., Jones, R., Kumar, D., Rubin, G., Trudgill, N. i Whorwell, P. (2007). Guidelines for the management of irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*, 56(12), 1770–1798. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.119446>
- Spiller, R. C., Meyers, N. L. i Hickling, R. I. (2008). Identification of patients with non-d, non-C irritable bowel syndrome and treatment with renzapride: an exploratory, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestive Diseases And Sciences*, 53(12), 3191–3200. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0295-x>

- Stankiewicz, A. M., Swiergiel, A. H. i Lisowski, P. (2013). Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain research bulletin*, 98, 76–92.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.07.003>
- Stasi, C., Bellini, M., Bassotti, G., Blandizzi, C. i Milani, S. (2014). Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Techniques in Coloproctology*, 18(7), 613–621.
<https://doi.org/10.1007/s10151-013-1106-8>
- Staudacher, H. i Whelan, K. (2017). The low FODMAP diet: Recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut*, 66(8), 1517–1527.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-7-313750>
- Staudacher, H. M. (2017). Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32, 16–19. <https://doi.org/10.1111/jgh.13688>
- Stephan, K. E., Manjaly, Z. M., Mathys, C. D., Weber, L. A. E., Paliwai, S., Gard, T., Tittgemeyer, M., Fleming, S. M., Haker, H., Seth, A. K. i Petzschner, F. H. (2016). Allostatic self-efficacy: a metacognitive theory of dyshomeostasis-induced fatigue and depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 550.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00550>
- Stewart, W. F., Liberman, J. N., Sandler, R. S., Woods, M. S., Stemhagen, A., Chee, E., Lipton, R. B. i Farup, C. E. (1999). Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *The American Journal Of Gastroenterology*, 94(12), 3530–3540.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01642.x>
- Stewart, S. H., Buffett-Jerrott, S. E. i Kokaram, R. (2001). Heartbeat awareness and heart rate reactivity in anxiety sensitivity: A further investigation. *Journal of Anxiety Disorders*, 15, 535–553.
[https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(01\)00080-9](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(01)00080-9)
- Strout, E. (2020). *Olive Kitteridge*. Profil.
- Su, A. M., Shih, W., Presson, A. P. i Chang, L. (2014). Characterization of symptoms in irritable bowel syndrome with mixed bowel habit pattern. *Neurogastroenterology And Motility: The Official Journal Of The European Gastrointestinal Motility Society*, 26(1), 36–45.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12220>
- Suares, N. C. i Ford, A. C. (2011). Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *The American Journal Of Gastroenterology*, 106(9), 1582–1592.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164>
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., Kubo, C. i Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 558(1), 263–275.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>

- Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A. i Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical journal of pain*, 17(1), 52–64. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00008>
- Suls, J. i Bunde, J. (2005). Anger, Anxiety, and Depression as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Problems and Implications of Overlapping Affective Dispositions. *Psychological Bulletin*, 131(2), 260–300. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.2.260>
- Sun, W. M., Read, N. W. i Miner, P. B. (1990). Relation between rectal sensation and anal function in normal subjects and patients with faecal incontinence. *Gut*, 31(9), 1056–1061. <https://doi.org/10.1136/gut.31.9.1056>
- Sun, H., Sun, C., Xiao, W. i Sun, R. (2019). Tissue-resident lymphocytes: from adaptive to innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, 16(3), 205–215. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0192-y>
- Surdea-Blaga, T., Băban, A. i Dumitrascu, D. L. (2012). Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 18(7), 616–626. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i7.616>
- Surdea-Blaga, T., Baban, A., Nedelcu, L. i Dumitrascu, D. L. (2016). Psychological Interventions for Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*, 25(3), 359–366. <http://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.253.ibs>
- Swickert, R. J. i Owens, T. (2010). The interaction between neuroticism and gender influences the perceived availability of social support. *Personality and Individual Differences*, 48(4), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.10.033>
- Sykes, M. A., Blanchard, E. B., Lackner, J., Keefer, L. i Krasner, S. (2003). Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *Journal Of Behavioral Medicine*, 26(4), 361–372. <https://doi.org/10.1023/a:1024209111909>
- Tack, J., Bisschops, R. i Sarnelli, G. (2004). Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 127(4), 1239–1255. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.05.030>
- Tack, J., Fried, M., Houghton, L. A., Spicak, J. i Fisher, G. (2006). Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24(2), 183–205. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02938.x>
- Takano, M. (2005). Proctalgia fugax: caused by pudendal neuropathy?. *Diseases Of The Colon & Rectum*, 48(1), 114–120. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0736-3>
- Talley, N. J., Fett, S. L., Zinsmeister, A. R. i Melton, L. J. (1994). Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: A population-based study. *Gastroenterology*, 107(4), 1040–1049. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90228-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90228-3)

- Tana, C., Umesaki, Y., Imaoka, A., Handa, T., Kanazawa, M. i Fukudo, S. (2010). Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, 22(5), 512–e115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x>
- Tanaka, Y., Kanazawa, M., Fukudo, S. i Drossman, D. A. (2011). Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 17(2), 131–139. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.2.131>
- Thabane, M. i Marshall, J. K. (2009). Post-infectious irritable bowel syndrome. *World Journal Of Gastroenterology*, 15(29), 3591–3596. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3591>
- Thabane, M., Kottachchi, D. T. i Marshall, J. K. (2007). Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(4), 535–544. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x>
- Thakur, E. R., Gurtman, M. B., Keefer, L., Brenner, D. M. i Lackner, J. M., representing the IBS Outcome Study Research Group (2015). Gender differences in irritable bowel syndrome: the interpersonal connection. *Neurogastroenterology and Motility*, 27(10), 1478–1486. <https://doi.org/10.1111/nmo.12647>
- Thakur, E. R., Holmes, H. J., Lockhart, N. A., Carty, J. N., Ziadni, M. S., Doherty, H. K., Lackner, J. M., Schubiner, H. i Lumley, M. A. (2017). Emotional awareness and expression training improves irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Neurogastroenterology & Motility*, 29(12), e13143. <https://doi.org/10.1111/nmo.13143>
- Thaler, K., Dinnewitzer, A., Oberwalder, M., Weiss, E. G., Nogueras, J. J., Efron, J., Vernava, A. M. 3rd i Wexner, S. D. (2005). Quality of life after colectomy for colonis inertia. *Techniques in Coloproctology*, 9, 133–137. <https://doi.org/10.1007/s10151-005-0211-8>
- Thayer, J. F., Hansen, A. L. i Johnsen, B. H. (2008). Noninvasive Assessment of Autonomic Influences on the Heart: Impedance Cardiography and Heart Rate Variability. U: L. J. Luecken i L. G. Gallo (Ur.), *Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology* (183-209). SAGE Publications, Inc.
- Thompson, W. G. (1984). Proctalgia fugax in patients with the irritable bowel, peptic ulcer, or inflammatory bowel disease. *The American Journal Of Gastroenterology*, 79(6), 450–452.
- Thompson, W. G. (2002). The treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16(8), 1395-406. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01312.x>
- Tillisch, K., Mayer, E. A. i Labus, J. S. (2011). Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 140(1), 91–100. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.053>
- Tkalčić, M. (1998). *Psihoneuroimunološki aspekti bolesti alopecia areata*. [Neobjavljena doktorska disertacija]. Filozofski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

- Tkalčić, M. i Hauser, G. (2009). Upalni i funkcionalni crijevni poremećaji: somatske, psihološke i socijalne karakteristike. *Društvena istraživanja*, 18(1–2), 91–110.
- Tkalčić, M., Hauser, G. i Štimac, D. (2010). Differences in the health-related quality of life, affective status, and personality between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(7), 862–867.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283307c75>
- Tkalčić, M., Domijan, D., Pletikosić, S., Šetić, M. i Hauser, G. (2014). Attentional biases in irritable bowel syndrome patients. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 38(5), 621–628.
<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.02.002>
- Tkalčić, M. i Šimić, G. (2020). Pojmovi, teorije i fenomeni povezani s emocijama i osjećajima. U: G. Šimić (Ur.), *Uvod u neuroznanost emocija i osjećaja* (str. 11–70). Ljevak.
- Tošić-Golubović, S., Miljković, S., Nagorni, A., Lazarević, D. i Nikolić, G. (2010). Irritable bowel syndrome, anxiety, depression and personality characteristics. *Psychiatria Danubina*, 22(3), 418–424.
- Triantafillidis, J. K. i Malgarinos, G. (2014). Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: a literature review. *Clinical and experimental gastroenterology*, 7, 75–82.
<https://doi.org/10.2147/CEG.S46291>
- Tyrka, A. R., Wier, L., Price, L. H., Ross, N., Anderson, G. M., Wilkinson, C. W. i Carpenter, L. L. (2008). Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biological Psychiatry*, 63(12), 1147–1154.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.011>
- Tytgat, G. N. (2007). Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs*, 67(9), 1343–1357.
<https://doi.org/10.2165/00003495-200767090-00007>
- Vahedi, H., Merat, S., Rashidioon, A., Ghoddoosi, A. i Malekzadeh, R. (2005). The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study article. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22(5), 381–385.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02566.x>
- Vaiserman A. M. (2015). Epigenetic programming by early-life stress: Evidence from human populations. *Developmental Dynamics*, 244(3), 254–265.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.24211>
- van der Veek, P. P., van Rood, Y. R. i Masclee, A. A. (2007). Clinical trial: short- and long-term benefit of relaxation training for irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(6), 943–952.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03437.x>
- van der Veek, P. P. J., Dusseldorp, E., van Rood, Y. R. i Masclee, A. A. M. (2010). Testing a biobehavioral model of irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(4), 412–419.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328332f83f>

- VanDyke, C. L. i Gore, J. S. (2012). Using Personality Profiles and Gender to Predict Affect. *Undergraduate Research Journal for the Human Sciences*, 11.
- van Kessel, L., Teunissen, D. i Lagro-Janssen, T. (2021). Sex-Gender Differences in the Effectiveness of Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *International Journal Of General Medicine*, 14, 867–884. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S291964>
- Vanner, S., Greenwood-Van Meerveld, B., Mawe, G., Shea-Donohue, T., Verdu, E. F., Wood, J. i Grundy, D. (2016). Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology*, 150(6), 1280–1291. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.018>
- Van Oudenhove, L. i Aziz, Q. (2013). The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(3), 158–167. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.10>
- Van Oudenhove, L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. D., Naliboff, B. D. i Levy, R. L. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 150, 1355–1367. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
- Van Oudenhove, L., Levy, R. L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. B. i Naliboff, B. D. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1355–1367.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
- Van Oudenhove, L., Vandenbergh, J., Dupont, P., Geeraerts, B., Vos, R., Dirix, S., Bormans, G., Vanderghin, D., Van Laere, K., Demyttenaere, K., Fischler, B. i Tack, J. (2010). Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *The American Journal Of Gastroenterology*, 105(4), 913–924. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.39>
- Van Rheenen, P. F., Van de Vijver, E. i Fidler, V. (2010). Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341, c3369. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>
- van Tilburg, M. A., Palsson, O. S. i Whitehead, W. E. (2013). Which psychological factors exacerbate irritable bowel syndrome? Development of a comprehensive model. *Journal of psychosomatic research*, 74(6), 486–492. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.03.004>
- van Tilburg, M. A. L. (2018). Parents and childhood functional abdominal pain: A narrative review of the literature. *Psychological Topics*, 27(1), 115–124. <https://doi.org/10.31820/pt.27.1.7>
- Van Uden-Kraan, C. F., Drossaert, C. H., Taal, E., Smit, W. M., Bernelot Moens, H. J. i Van de Laar, M. A. (2011). Determinants of engagement in face-to-face and online patient support groups. *Journal of Medical Internet Research*, 13(4), e106. <https://doi.org/10.2196/jmir.1718>

- Vasant, D. H., Paine, P. A., Black, C. J., Houghton, L. A., Everitt, H. A., Corsetti, M., Agrawal, A., Aziz, I., Farmer, A. D., Eugenicos, M. P., Moss-Morris, R., Yiannakou, Y. i Ford, A. C. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*, 70(7), 1214–1240. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>
- Videloock, E. J., Adeyemo, M., Licudine, A., Hirano, M., Ohning, G., Mayer, M., Mayer, E. A. i Chang, L. (2009). Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 137(6), 1954–1962. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.058>
- Vinson. B. (2009). Development of Iberogast: clinical evidence for multicomponent herbal mixtures. U: R. Cooper i F. Kronenberg (Ur.), *Botanical medicine: from bench to bedside* (str. 167–189). Mary Ann Liebert.
- Waehrens, R., Ohlsson, H., Sundquist, J., Sundquist, K. i Zöller, B. (2015). Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*, 64(2), 215–221. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305705>
- Walter, S., Hallböök, O., Gotthard, R., Bergmark, M. i Sjö Dahl, R. (2002). A population-based study on bowel habits in a Swedish community: prevalence of faecal incontinence and constipation. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 37(8), 911–916. <https://doi.org/10.1080/003655202760230865>
- Wampold, B. E. (2015). How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry*, 14(3), 270–277. <https://doi.org/10.1002/wps.20238>
- Weinland, S. R. i Drossman, D. A. (2013). Psychological factors and treatments in irritable bowel syndrome. U: A. Emmanuel i E. M. M. Quigley (Ur.), *Irritable bowel syndrome: Diagnosis and clinical management* (str. 183–214). Wiley-Blackwell.
- Whitehead, W. E., Crowell, M. D., Robinson, J. C., Heller, B. R. i Schuster, M. M. (1992). Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut*, 33(6), 825–830. <http://doi.org/10.1136/gut.33.6.825>
- Whitehead, W. E., Palsson, O. i Jones, K. R. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*, 122(4), 1140–1156. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32392>
- Whitehead, W. E., Winget, C., Fedoravicius, A. S., Wooley, S. i Blackwell, B. (1982). Learned illness behavior in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. *Digestive Diseases and Sciences*, 27, 202–208. <https://doi.org/10.1007/bf01296915>
- Windgassen, S., Moss-Morris, R., Chilcot, J., Sibelli, A., Goldsmith, K. i Chalder, T. (2017). The journey between brain and gut: A systematic review of psychological mechanisms of treatment effect in irritable bowel syndrome. *British Journal of Health Psychology*, 22(4), 701–736. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12250>

- Windgassen, S., Moss-Morris, R., Goldsmith, K. i Chalder, T. (2019). Key mechanisms of cognitive behavioural therapy in irritable bowel syndrome: The importance of gastrointestinal related cognitions, behaviours and general anxiety. *Journal of Psychosomatic Research*, 118, 73–82.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.11.013>
- Wiseman, T. (1996). A concept analysis of empathy. *Journal of Advanced Nursing*, 23(6), 1162–1167. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.1996.12213.x>
- Wittmann, T., Paradowski, L., Ducrotté, P., Bueno, L. i Delestrain, A. M. C. (2010). Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(6), 615–624.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x>
- Wong, B. S., Camilleri, M., Carlson, P., McKinzie, S., Busciglio, I., Bondar, O., Dyer, R. B., Lamsam, J. i Zinsmeister, A. R. (2012). Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 10(9), 1009–1015.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.006>
- Wong, R. K. i Drossman, D. A. (2010). Quality of life measures in irritable bowel syndrome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 4(3), 277–284.
<https://doi.org/10.1586/egh.10.19>
- Wong, K. M., Mak, A., Yuen, S. Y., Leung, O., Ma, D. Y., Chan, Y., Cheong, P. K., Lui, R., Wong, S. H. i Wu, J. C. (2019). Nature and specificity of altered cognitive functioning in IBS. *Neurogastroenterology and Motility*, 31(11), e13696.
<https://doi.org/10.1111/nmo.13696>
- Worrall, H., Schweizer, R., Marks, E., Yuan, L., Lloyd, C. i Ramjan, R. (2018). The effectiveness of support groups: a literature review. *Mental Health and Social Inclusion*, 22(2), 85–93.
- Wright, C. D., Tiani, A. G., Billingsley, A. L., Steinman, S. A., Larkin, K. T. i McNeil, D. W. (2019). A Framework for Understanding the Role of Psychological Processes in Disease Development, Maintenance, and Treatment: The 3P-Disease Model. *Frontiers in Psychology*, 10, 2498. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02498>
- Yamada, E., Inamori, M., Uchida, E., Tanida, E., Izumi, M., Takeshita, K., Fujii, T., Komatsu, K., Hamanaka, J., Maeda, S., Kanesaki, A., Matsuhashi, N. i Nakajima, A. (2014). Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: a multicenter study in Japan. *The American Journal of Gastroenterology*, 109(12), 1900–1905.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2014.323>
- Yang, J. (2012). Effect of dietary fiber on constipation: A meta analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(48), 7378. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7378>
- Yang, F., Zhong, B., Kumar, A., Chow, S.-M. i Ouyang A. (2018). Exchanging Social Support Online: A Longitudinal Social Network Analysis of Irritable Bowel Syndrome Patients' Interactions on a Health Forum. *Journalism Mass Communication Quarterly*, 95(4), 1033–1057.
<https://doi.org/10.1177/1077699017729815>

- Yoon, S. L., Grundmann, O., Koepp, L. i Farrell, L. (2011). Management of irritable bowel syndrome (IBS) in adults: conventional and complementary/alternative approaches. *Alternative Medicine Review*, 16(2), 134–151.
- Yuan, F., Ni, H., Asche, C. V., Kim, M., Walayat, S. i Ren, J. (2017). Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 33(7), 1191–1197. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.129223>
- Zernicke, K. A., Campbell, T. S., Blustein, P. K., Fung, T. S., Johnson, J. A., Bacon, S. L. i Carlson, L. E. (2013). Mindfulness-based stress reduction for the treatment of irritable bowel syndrome symptoms: a randomized wait-list controlled trial. *International journal of behavioral medicine*, 20(3), 385–396. <https://doi.org/10.1007/s12529-012-9241-6>
- Zhan, K., Zheng, H., Li, J., Wu, H., Qin, S., Luo, L. i Huang, S. (2020). Gut microbiota-bile acid crosstalk in diarrhea – Irritable Bowel Syndrome. *BioMed Research International*, 2020, 3828249. <https://doi.org/10.1155/2020/3828249>
- Zhang, Z. F., Duan, Z. J., Wang, L. X., Yang, D., Zhao, G. i Zhang, L. (2014). The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterology*, 14, 23. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-23>
- Zhang, F., Cui, B., He, X., Nie, Y., Wu, K., Fan, D. i FMT-standardization Study Group (2018). Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein & Cell*, 9(5), 462–473. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8>
- Zheng, X., Chu, H., Cong, Y., Deng, Y., Long, Y., Zhu, Y., Pohl, D., Fried, M., Dai, N. i Fox, M. (2015). Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterology and Motility*, 27(8), 1138–1146. <https://doi.org/10.1111/nmo.12602>
- Zheng, Y., Yu, T., Tang, Y., Xiong, W., Shen, X., Jiang, L. i Lin, L. (2017). Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 12(3), e0172846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172846>

BILJEŠKA O UREDNICI

Mladenka Tkalčić, redovita profesorica u trajnome zvanju na Odsjeku za psihologiju Filozofskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci, voditeljica je znanstvenoga projekta *Kognitivno-afektivne i ponašajne odrednice sindroma iritabilnoga crijeva* koji financijski podupire Sveučilište u Rijeci te suradnica na međunarodnome projektu koji financira Japansko društvo za promociju znanosti. Objavila je pedesetak znanstvenih i stručnih radova, priručnik iz biološke psihologije i devet poglavlja u znanstvenim knjigama. Dobitnica je nekoliko nagrada za nastavni i znanstvenoistraživački rad. Članica je *Hrvatskoga psihološkog društva*, *Hrvatskoga društva za neuroznanost*, *Hrvatskoga gastroenterološkog društva* i *Europskoga društva za psihosomatska istraživanja*.

Zahvala sponzoru na financijskoj potpori – **Oktal Pharma d.o.o.**

Kako su vaša crijeva?



Najveća svjetska studija s probiotikom kod sindroma iritabilnog crijeva rađena je na Bio-kultu.

✱ Čak 14 sojeva dobrih bakterija

BIO-KULT SADRŽI:

Bacillus subtilis PXN 21
Bifidobacterium bifidum PXN 23
Bifidobacterium breve PXN 25
Bifidobacterium infantis PXN 27
Bifidobacterium longum PXN 30
Lactobacillus acidophilus PXN 35
Lactobacillus delbrueckii
ssp. bulgaricus PXN 39
Lactobacillus casei PXN 37
Lactobacillus plantarum PXN 47
Lactobacillus rhamnosus PXN 54
Lactobacillus helveticus PXN 45
Lactobacillus salivarius PXN 57
Lactococcus lactis ssp. lactis PXN 63
Streptococcus thermophilus PXN 66

- 1 kapsula sadrži najmanje 2 milijarde živih kultura mikroorganizama
- Koncentracija mikroorganizama zajamčena je za vrijeme vijeka trajanja od 2 godine.



U PAKIRANJU OD:
60 kapsula i
30 kapsula

Bio-Kult®

30 OKTAL PHARMA

Zahvala sponzoru na financijskoj potpori – **Pontus Pharma d.o.o.**

NOVO

PATENTIRANA
FORMULA

30 ŽELUČANOOTPORNIH
TABLETA S PRILAGOĐENIM
OSLOBAĐANJEM

**TROSTRUKA MOĆ
STIŽE U POMOĆ!**

HRANA ZA POSEBNE MEDICINSKE POTREBE

Za dijetalnu prehranu bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva.
Oslobađa se ciljano u debelom crijevu.

Pontus Pharma d.o.o.
www.pontus-pharma.com

Ul. kralja Zvonimira 62,
10000 Zagreb, Hrvatska

Nakraju ističem možda i najvrjednije kvalitete ove knjige. Prva je svakako destigmatizacija bolesti. Jednostavnom činjenicom da je ova monografija sad u našim rukama, ona postaje medij kojim se promovira humanistički pristup u čije se središte stavlja pacijent, a ne isključivo njegovi simptomi; pacijent kao kompletna osoba, individua sa svojim bitnim biološkim karakteristikama, životnom poviješću, specifičnom okolinom te specifičnim životnim događajima, ranjivošću, karakteristikama ličnosti, motivacijom, emocijama i kognicijama. Ova knjiga, od poglavlja do poglavlja, otkriva detalje o samoj bolesti, ali i boli, patnji, sramu i nelagodi koje prate oboljele, dajući tako glas onima koji ne uspijevaju o tome otvoreno govoriti jer možda još traže pravi pristup ili pravoga stručnjaka. Druga je iznimna kvaliteta koja je u monografiji dobila važno mjesto komunikacija s pacijentima, aktivno slušanje i zajedničko nalaženje puta prema izlječenju ili poboljšanju kvalitete života za svakoga oboljeloga, u dvosmjernoj komunikaciji pacijenta i stručnjaka.

Iskreno se nadam da će ova monografija doći u ruke oboljelima te im pomoći da bolje razumiju same sebe, da budu spremni otvorenije govoriti o svojoj bolesti te potražiti pomoć. Isto tako vjerujem da će knjiga biti izvrstan putokaz i stručnjacima, liječnicima, psiholozima, studentima medicine, ali i onima koji se pripremaju za pomagačke struke te im pomoći u daljnjemu učenju i poboljšanju svojih kompetencija i komunikacijskih vještina, kao i razvoju povjerljivoga i istinskog odnosa s pacijentima te će tako postati nezaobilazna literatura u razumijevanju sindroma iritabilnoga crijeva u Hrvatskoj.

Iz recenzije **prof. dr. sc. Alessandro Pokrajac-Bulian**

Tema je ove monografije relevantna jer, unatoč mnogobrojnim recentnim istraživanjima sindroma iritabilnoga crijeva, i dalje postoji mnogo otvorenih pitanja, a autori u ovoj monografiji predlažu i opisuju novu teorijsku perspektivu temeljenu na prediktivnome kodiranju interoceptije te daju prijedlog smjernica za dijagnostiku i liječenje bolesnika sa SIC-om.

Iz recenzije **doc. dr. sc. Marija Tadića, dr. med.**