

# Stres i gastrointestinalni sustav: patofiziologija i mogućnosti liječenja

---

Nakić, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:940139>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Marina Nakić**

**Stres i gastrointestinalni sustav: patofiziologija i  
mogućnosti liječenja**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom dr.sc. Kristine Radić.

*Najprije bih se željela zahvaliti dr.sc. Kristini Radić na uloženom vremenu, stručnom vodstvu i prenesenom znanju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Hvala prijateljima na savjetima, svakoj ispijenoj kavi između predavanja i obogaćivanju ovog perioda života uspomenama.*

*Neizmjereno hvala mojoj obitelji koja me je gurala kada je bilo najteže, koja me potiče da ustrajem i slijedim svoje snove.*

# SADRŽAJ

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>UVOD .....</b>  | <b>5</b>  |
|           | <b>1.1. Stres .....</b>  | <b>5</b>  |
|           | <b>1.2. Stresori.....</b>  | <b>5</b>  |
|           | <b>1.3. Vrste stresa .....</b>   | <b>6</b>  |
|           | 1.3.1. Akutni stres .....  | 6         |
|           | 1.3.2. Kronični stres.....   | 8         |
|           | 1.3.3. Traumatski stres.....   | 9         |
|           | <b>1.4. Povijest istraživanja stresa .....</b>   | <b>9</b>  |
|           | <b>1.5. Utjecaj stresa na ljudski organizam .....</b>                                    | <b>11</b> |
|           | <b>1.6. Gastrointestinalni sustav.....</b>   | <b>11</b> |
|           | <b>1.7. Utjecaj stresa na gastrointestinalni sustav .....</b>                            | <b>12</b> |
|           | <b>1.8. Crijevno-mozgovna os.....</b>  | <b>13</b> |
|           | <b>1.9. Živčani sustav crijeva i njezine strukturalne komponente.....</b>                | <b>14</b> |
|           | 1.9.1. Enterički gangliji .....  | 14        |
|           | 1.9.2. Enterički neuroni .....   | 15        |
|           | 1.9.3. Crijevna peristaltika.....  | 15        |
|           | 1.9.4. Enteričke glija stanice.....  | 16        |
|           | 1.9.5. Vagalni živac .....   | 16        |
|           | 1.9.6. Enteroendokrine stanice.....  | 17        |
|           | <b>1.10. Crijevna mikrobiota.....</b>  | <b>17</b> |
|           | 1.10.1. Disbioza mikrobiote crijeva.....   | 20        |
|           | <b>1.11. Mikrobiota-crijevno-mozgovna os .....</b>                                       | <b>21</b> |
|           | <b>1.12. Liječenje bolesti GIT-a kojima je stres u podlozi.....</b>                      | <b>22</b> |
| <b>2.</b> | <b>OBRAZLOŽENJE TEME .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>3.</b> | <b>MATERIJALI I METODE .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>4.</b> | <b>REZULTATI I RASPRAVA .....</b>  | <b>25</b> |
|           | <b>4.1. Funkcionalne i kronične upalne bolesti GIT-a kojima je stres u podlozi .....</b> | <b>25</b> |
|           | 4.1.1. Funkcionalna dispepsija.....  | 26        |
|           | 4.1.1.1. Patofiziologija funkcionalne dispepsije .....                                   | 27        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.1.1.2. Farmakoterapija funkcionalne dispepsije .....                    | 27        |
| 4.1.2. Upalna bolest crijeva .....  | 30        |
| 4.1.2.1. Patofiziologija IBD-a .....                                      | 31        |
| 4.1.2.2. Crohnova bolest .....  | 32        |
| 4.1.2.3. Ulcerozni kolitis .....  | 33        |
| 4.1.2.4. Farmakoterapija IBD-a .....                                      | 33        |
| 4.1.3. Sindrom iritabilnog crijeva .....                                  | 35        |
| 4.1.3.1. Patofiziologija IBS-a .....                                      | 36        |
| 4.1.3.2. Farmakoterapija IBS-a .....                                      | 37        |
| <b>4.2. Alternativni načini liječenja poremećaja GIT-a .....</b>          | <b>41</b> |
| 4.2.1. Probiotici .....   | 42        |
| 4.2.1.1. Fermentirano mlijeko .....                                       | 44        |
| 4.2.2. Prebiotici .....   | 44        |
| 4.2.2.1. Guar guma .....  | 45        |
| 4.2.2.2. Pšenične mekinje .....   | 46        |
| 4.2.2.3. Psyllium .....   | 46        |
| 4.2.3. Transplantacija fekalne mikrobiote .....                           | 47        |
| 4.2.4. Nefarmakološke mjere u liječenju funkcionalnih bolesti GIT-a ..... | 48        |
| 4.2.4.1. Kognitivno bihevioralna terapija .....                           | 49        |
| 4.2.4.2. Mindfulness .....  | 50        |
| 4.2.4.3. Akupunktura .....  | 51        |
| 4.2.4.4. Promjena obrazaca prehrane .....                                 | 52        |
| 4.2.4.5. Hipnoterapija .....  | 52        |
| <b>5. ZAKLJUČCI .....</b>   | <b>54</b> |
| <b>6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....</b>                           | <b>55</b> |
| <b>7. LITERATURA .....</b>  | <b>57</b> |
| <b>8. SAŽETAK/SUMMARY .....</b>   | <b>70</b> |

# 1. UVOD

## 1.1. Stres

Stres je, mogli bismo reći postao lajtmotiv današnjeg suvremenog svijeta, skup fizičkih i psihičkih simptoma koji se javljaju kada dolazi do akutne prijetnje očuvanju homeostaze kojoj sve u prirodi teži.

Stres ima utjecaj na psihofizičko stanje osobe te se definira kao očekivana nemogućnost uspješne borbe sa nekontrolabilnim i nepredvidljivim situacijama, a osim toga uzrokuje i adaptivne promjene s ciljem očuvanja unutarnje okolišne homeostaze organizma te na taj način i preživljavanje (Konturek i sur., 2011).

Nemogućnost borbe sa situacijama koje nisu pod našom kontrolom dovodi do subjektivnih osjećaja stresa kao i utjecaja na fizičko zdravlje koje se ogleda u obliku različitih bioloških promjena (Dorsey i sur., 2022). Stres se može promatrati kao akutno, prolazno stanje, ali i kao kronično, nakupljajuće stanje koje s vremenom buja i dovodi do psihofizioloških subjektivnih i objektivnih promjena.

## 1.2. Stresori

Stresori ili izvori stresa su vanjska zbivanja ili unutarnji poticaji koje procjenjujemo kao ugrožavajuće. Stresori se mogu podijeliti na stvarne (fizičke) ili nestvarne (psihološke) te socijalne ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)) dok se reakcija na njih naziva stresan odgovor.

Evolucijski gledano stresni odgovori su bili pitanje života i smrti te su ostali zapisani u nama kao obrambeni mehanizam koji je hvalevrijedan u životno ugrožavajućim situacijama. Evolucijski su se najbolje prilagodili i preživjeli oni koji su se na adekvatan i najprimjereniji način uspjeli prilagoditi novonastaloj situaciji. Preživjeli su oni koji su imali određeni stupanj anksioznosti jer im je ona omogućila izlaz iz smrtnih opasnosti. Postavlja se pitanje trebaju li nam u suvremenom svijetu svakodnevno takve reakcije budući da za većinu ljudi svakodnevni život nije borba života i smrti?

### 1.3. Vrste stresa

Stres se može podijeliti na akutni, kronični te traumatski, a stresori mogu uzrokovati različite biološke učinke kao posljedicu djelovanja na hipotalamus-hipofiza-adrenalnu os (HHA os), autonomni živčani sustav (simpato-adrenalno-medularna os; SAM os) te imunološki sustav (Dorsey i sur., 2022).

#### 1.3.1. Akutni stres

Bijeg od bijesnog psa je primjer akutnog stresa koji je dobro poznat kao odgovor borbe ili bijega (engl. *fight or flight*) duboko evolucijski zapisan u naše gene i koji je osiguravao da prežive oni koji će na adekvatan način odgovoriti na trenutni problem i uspješno se nositi s njim.

Limbički sustav je važan za svakodnevno normalno funkcioniranje pojedinca te ima važnu ulogu u reguliranju emocija, motivacija kao i patoloških stanja kao što su neutemeljeni bijes, agresivnost i dr. Kompleksan je sustav sastavljen od više dijelova, a za proučavanje stresa su najvažniji amigdala i hipotalamus koji su u konstantnoj međusobnoj komunikaciji i koji reguliraju odgovor osobe na stresore ([www.enciklopedija.hr](http://www.enciklopedija.hr)).

U trenutku kada mozak osvijesti prisustvo stresora bilo fizičkog (zvuk, vizualno) ili psihičkog dolazi do aktivacije amigdale; bademu slične kompleksne strukture smještene u temporalnom režnju koja ima važnu ulogu u mnogim bolestima uključujući depresiju, anksioznost, nesanicu, druge neuropsihijatrijske bolesti, a također je primijećena njezina uključenost i u situacijama bijesnog odgovora. Stresorom aktivirana amigdala opaža prisustvo opasnosti i šalje signale hipotalamusu. Provedena su istraživanja i dokazano je da električne stimulacije amigdale potiču strah i anksiozne odgovore kod čovjeka dok prisutne lezije u njezinoj strukturi blokiraju određene oblike straha.

Hipotalamus je sljedeća komponenta kaskade aktivirana u odgovoru na stresor, dio je međumozga te je organiziran kao skupina specifičnih živčanih stanica na dnu velikog mozga smještena simetrično ispod talamusa. On se dalje nastavlja preko strukture nazvane „drška hipofize“ i veže se na sljedeću strukturu, hipofizu. Hipotalamusu je pripisana trijada djelovanja u živčanom sustavu; ima ulogu „glavnog ganglija“ autonomnog živčanog sustava čime je uključen u regulaciju reakcija onih organa koji nisu pod našim izravnim svjesnim djelovanjem (srce, pluća, probavni sustav i dr.). U komunikaciji je s epifizom i time regulira cikluse budnosti

i spavanja te svojim hormonima ispoljava djelovanje na prednji režanj hipofize imajući na taj način učinak i na endokrini sustav. Hipotalamusom mozak održava homeostazu u odgovoru na vanjske stresore, a stres može uzrokovati fizičke promjene i poremećaje u manjim ili većim dijelovima hipotalamusa te time uzrokovati različite kronične bolesti za koje se sve više tvrdi da su u pozitivnoj korelaciji s razdobljima dugotrajne izloženosti stresu (dijabetes, poremećaj regulacije emocija, krvnog tlaka, biološkog ritma) ([www.enciklopedija.hr](http://www.enciklopedija.hr)).

Pituitarna žlijezda tj. hipofiza ima neizostavnu ulogu u ljudskom funkcioniranju te se karakterizira kao endokrina žlijezda koja luči mnogobrojne hormone uključene u brojnim kaskadnim reakcijama u organizmu te se može podijeliti anatomski na adenohipofizu i neurohipofizu ([www.enciklopedija.hr](http://www.enciklopedija.hr)).

Akutni stres se javlja kao posljedica aktivacije simpatičkog živčanog sustava čime dolazi do stimulacije HHA osi koja regulira brojne fiziološke funkcije te je jedan od najvažnijih neuroendokrinih sustava u tijelu. U odgovoru na fizički ili psihološki stres hipotalamus otpušta kortikotropin oslobađajući hormon (CRH) koji dolazi do hipofize i potiče izlučivanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) koji arbitrira u otpuštanju glukokortikoida te povisuje razinu hormona stresa; kortizola. Navedeno dovodi do pojačane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava i izlučivanja različitih kateholamina (dopamina, adrenalina i noradrenalina).

Adrenalin dolazi u krvotok i dovodi do mnogih fizioloških promjena pripremajući osobu na brzi odgovor s obzirom na novonastalu situaciju uključujući ubrzan rad srca i time pojačanu opskrbu skeletnih mišića krvlju, a posljedično i do povišenja krvnog tlaka. Dolazi i do ubrzane respiracije te proširenja malih dišnih puteva u plućima čime se omogućava poboljšana opskrba kisikom, a time i posljedična racionalnost odgovora mozga na prisutni stresor u okolišu bilo unutarnji ili vanjski. Sva osjetila postaju oštrija omogućujući na taj način brzi odgovor na opaženu opasnost. Adrenalin osim što smanjuje opskrbu gastrointestinalnog sustava krvlju povećava otpuštanje glukoze i masti iz pričuvnih skladišta u tijelu čime osiguravaju energiju za sve dijelove tijela.

Odgovor pojedinca na akutne stresore je više-manje adaptivan i ovisi o čimbenicima kao što su trajanje i učestalost stresora, ranjivost pojedinca te naučeni obrasci odgovora na iste. Kada stanje akutne opasnosti prođe, aktivira se parasimpatički živčani sustav koji djeluje kao kočnica i smiruje stresni odgovor ([www.harvardonline.harvard.edu](http://www.harvardonline.harvard.edu); Clause-Walford, 2021).



O važnosti HHA osi u stresnim situacijama govori u prilog da su poremećaj regulacije navedene osi kao i povećana upala uvelike povezani s pojavnošću promjena ponašanja uzrokovanih stresom (Herselman i sur., 2022).

### 1.3.2. Kronični stres

Konstantna prisutnost izvora strahova, negativnih emocija ili anksioznosti dovodi do kroničnog stresa čiji primjer može biti prisutna kronična bolest.

Stres izbacuje čovjeka iz psihofizičke ravnoteže te se pohranjena energija pojedinca iskorištava kako bi se vratio u stanje balansa. Dugotrajna prisutnost disbalansa ima nepobitne negativne utjecaje na ljudsko zdravlje.

U stanjima kroničnog stresa dolazi do kontinuirane proizvodnje i lučenja kateholamina što može dovesti do hiperglikemije (*diabetes melitus* tipa dva), arterijske hipertenzije koja je rizični čimbenik za daljnji razvoj kardiovaskularnih bolesti i dr. Uz navedeno izloženost kroničnom stresu dovodi i do drugih smetnji kao što su uznemirenost, loša koncentracija, promjene raspoloženja te u krajnjem stadiju i do depresije te anksioznosti s obzirom na to da noradrenalin ima karakteristike i neurotransmitora.

Imunološki sustav je također jako pogođen u stanjima kroničnog stresa te može doći do njegove supresije dugoročnim djelovanjem kortizola na njega čime je pojedinac podložniji razvoju bolesti zbog nemogućnosti borbe protiv istih. Povišene razine kortizola mogu dovesti i do povišenja tjelesne mase, pogotovo abdominalne masti koja uvelike u obliku centripetalne pretilosti povećava kardiovaskularni rizik, a time i mortalitet.

Kortizol mehanizmom negativne povratne sprege može smanjiti proizvodnju i sekreciju CRH i ACTH no u stanjima kroničnog stresa dolazi do njezinog poremećaja i disfunkcije HHA osi, a posljedično tome razvoja anksioznosti kao i poremećaja raspoloženja (Grčić i sur., 2022).

Dugotrajni stres osim na fiziologiju i na otpuštanje različitih hormona i supstanci ima utjecaj i na neuroplastičnost moduliranu serotoninom stvaranjem sinapsi koja je također pogođena i manjkava u stanjima kao što je depresija.

Receptori za CRH se nalaze u mozgu i gastrointestinalnom traktu (GIT-u) čime utječu na mijenjanje crijevne mikrobiote kao i na povećanje crijevne permeabilnosti povećanim izlučivanjem TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor*) od strane mastocita u crijevima. Sve

navedeno potkrepljuje činjenicu da HHA os ima utjecaj na crijevno-mozgovnu os, a time i na modulaciju ponašanja i javljanja mnogih psihičkih poremećaja. Dodatno tu činjenicu potkrepljuje dokaz da se CRH sintetizira u enteričkim neuronima i enterokromofilnim stanicama u stanjima upale.

Za kronični stres je poznato da inhibira protuupalno djelovanje vagusnog živca čime dolazi do povećane proizvodnje TNF- $\alpha$  iz makrofaga posredovanjem enteričkih neurona. Povišena cirkulacija proinflamatornih citokina negativno utječe na nastanak upale u crijevima kao i na crijevni motilitet (Herselman i sur., 2022).

Zaključno, kronični stres ima multifaktorijalni učinak na patofiziologiju crijeva, a posljedično s tim preko crijevno-mozgovne osi i na pojavnost mnogih psihičkih poremećaja. U takvim stanjima dolazi do promjene permeabilnosti mukozne barijere koja se sve više degradira, smanjuje se ekspresija *tight-junction* proteina bitnih za održavanje funkcionalnih karakteristika intestinalne barijere kao i smanjenje odgovora intestinalne barijere na metabolite mikrobiote tj. na kratko lančane masne kiseline (Herselman i sur., 2022).

### **1.3.3. Traumatski stres**

Stanja prisutnosti straha i bespomoćnosti kao što su ratovi, požari ili tornada mogu dovesti do traumatskog stresa koji se može razviti u post-traumatski stresni poremećaj (PTSP) ([www.britannica.com](http://www.britannica.com)).

Znanstvenici naglašavaju važnost amigdale u PTSP-u jer dokazano postoji uzajamna redukcija himpokampusu i amigdale kod osoba u takvom stanju. Funkcioniranje osobe karakterizirano je smanjenom inhibicijom limbičkih aktivnosti te dovodi do emocionalne disregulacije karakteristične za PTSP ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).

## **1.4. Povijest istraživanja stresa**

Prvi je akutni stres početkom 20. st. opisao američki neurolog i psiholog Walter Bradford Cannon danas poznat kao i odgovor borbe ili bijega (engl. *fight or flight response*). Primjer je ponašanja na akutnu prijetnju preživljavanju koji dovodi do fizičkih promjena uključujući

endokrine i živčane promjene koji pripremaju osobu ili na bijeg ili na povlačenje ([www.britannica.com](http://www.britannica.com)).

Navedeni odgovor organizma u akutnim stresnim situacijama se kasnije dodatnim istraživanjima proširio na još dva stanja organizma u kojem se osoba može naći kada se susretne sa stresorom, a to je smrzavanje i ulaganje (engl. *freeze and fawn*) koji se često javlja kod zlostavljanja u dječjoj dobi kada dolazi do poistovjećivanja sa zlostavljačem ([www.webmd.com](http://www.webmd.com)).

Hans Selye (1907.–1982.) je bio mađarsko-kanadski endokrinolog kojeg se naziva još i „ocem istraživanja stresa“. Tijekom studija se susreo s pacijentima koji su imali slične tegobe (gubitak apetita i težine, umoran izgled, gubitak interesa za posao) iako su bolovali od potpuno drugačijih bolesti te ga je takvo stanje intrigiralo budući da se su se do tad ti simptomi pripisivali stanju bolesti. Prilikom studijskog istraživanja još neotkrivenih ženskih spolnih hormona inicirao je različite ekstrakte kravljih ovarija u ženke štakora. Rezultat tih eksperimenata su bili povećana nadbubrežna žlijezda, degeneracija limfnog sustava uključujući i timus te peptički ulkus želuca i duodenuma. Sva se danas navedena stanja povezuju s neodgovarajućim odgovorom na kroničnu izloženost stresorima. Osim na ovaj način izlagao je štakore raznim drugim stresorima koji su ga doveli do jednakog rezultata.

Provodio je istraživanja te je razlučio akutni stres od ukupnog odgovora na kronično aplicirane stresore (generalni adaptacijski sindrom) znan još i kao Selyeov sindrom. Sindrom se može podijeliti u tri faze, a to su: alarmna reakcija, faza odupiranja i konačno faza iscrpljenosti pojedinca u pokušaju odupiranja stresoru.

Prema njemu stres nije samo psihološko stanje već akumulirani događaji s kojim se susreću svi pojedinci u stanju bolesti što se jako razlikuje od prethodno objašnjenog pojma akutnog stresa, borbe ili bijega (engl. *fight of flight*) (Tan i Yip, 2018).

Međunarodno udruženje za upravljanje stresom; *The International Stress Management Association-ISMA* utemeljila je međunarodni dan svjesnosti o stresu 2018. godine s ciljem podizanja javne svijesti o važnosti upravljanja stresom posebno naglašavajući njegovu prisutnost na radnom mjestu kao i obilježavanje Međunarodnog dana svjesnosti o stresu prve srijede u studenom. Ove godine (2023.) udruženje je oformilo temu: *Beyond Stress Management: From Stigma to Solutions*. Iz teme je vidljiva važnost edukacije javnosti s ciljem smanjivanja stigmatizacije posljedica stresa na fizičko, ali posebice i na mentalno zdravlje pogođenih osoba ([www.isma.org.uk](http://www.isma.org.uk)).

## **1.5. Utjecaj stresa na ljudski organizam**

U stresu se organizam izbacuje iz ravnoteže koju tijelo pokušava vratiti čime ulaže dodatnu energiju i napore. Tijelo se u stanjima stresa iscrpljuje, a danas se zna da stres ima mnogobrojne učinke na ljudsko zdravlje i mnoge sustave u tijelu od endokrinog, gastrointestinalnog pa sve do imunološkog. Stres ima pozitivne, ali i negativne učinke na cjelokupni organizam koji u velikoj mjeri nadvladaju pozitivne te uključuju kratkotrajni učinak u trenutku opasnosti te omogućavaju ili bijeg ili borbu.

Izloženost stresorima i stresne reakcije na njih su postale dio svakodnevnog života. Pojedinaac koji se nalazi u sveprisutnom stresnom okruženju konstantno se iscrpljuje i fizički i mentalno te stoga postaje manje otporan i podložniji različitim akutnim, ali i kroničnim bolestima.

Fizička iscrpljenost koja nastaje kao posljedica stresa dovodi pojedinca u disbalans svih organskih sustava koji više ne djeluju u harmoniji i time dovodi do pojavnosti mnogih kroničnih bolesti čija se prevalencija u suvremenom svijetu svakodnevno povećava.

Mentalna iscrpljenost kao posljedica kroničnog stresa čini izloženog pojedinca ranjivim za razvoj mnogih mentalnih poremećaja. Sve navedeno dovodi i do smanjene radne sposobnosti, smanjenog socijalnog funkcioniranja kao i dodatnog socioekonomskog troška za cijeli sustav.

Izloženost stresorima se u pojedinim životnim okolnostima ne može ukloniti, ali pitanje je njihovog utjecaja na normalno funkcioniranje pojedinca kao i načina eliminacije njihovog utjecaja na istog.

## **1.6. Gastrointestinalni sustav**

Gastrointestinalni sustav je sastavljen od GIT-a te žlijezda slinovnica, jetre, gušterače i žučnog mjehura. GIT je niz šupljih organa (usta, jednjak, želudac, tanko i debelo crijevo te anus) spojenih u dugu zavojitu cijev od usta do anusa. Tanko crijevo je sastavljeno od tri dijela; duodenuma, jejunuma i ileuma dok se debelo crijevo dijeli na crvuljak, kolon i rektum ([www.niddk.nih.gov](http://www.niddk.nih.gov)). Glavna uloga GIT-a je probava i apsorpcija hranjivih tvari iz hrane te izlučivanje otpadnih produkata probave.

Gastrointestinalni sustav svojom fiziološko-funkcionalnom složenošću nadvladava samo svoju primarnu ulogu te bilateralnom povezanosti s mozgom preko crijevno-mozgovne osi osigurava održavanje homeostaze organizma.

### **1.7. Utjecaj stresa na gastrointestinalni sustav**

Mnogobrojni su kratkoročni i dugoročni učinci kako akutnog tako i kroničnog stresa na cjelokupni organizam, a neizostavna je i njegova uloga na gastrointestinalni sustav u obliku pojavnosti mnogih bolesti koji utječu na svakodnevno funkcioniranje osobe, umanjuju kvalitetu života, ali i donose i brojne socioekonomske implikacije. Stresom uvjetovane promjene u gastrointestinalnom sustavu imaju utjecaj na crijevnu pokretljivost, sekreciju, visceralnu osjetljivost, mukozni protok krvi, ali i ima vrlo važnu ulogu u sastavu crijevne mikrobiote kao i intenziviranju paracelularne propusnosti. Utjecaj stresa na gastrointestinalni sustav u prvoj mjeri se očituje kao dispepsija, dijareja i abdominalna bol. William Beaumont je prvi opazio utjecaj stresa i ljutnje na želučanu fiziologiju u obliku lučenja želučane kiseline kod ranjenih vojnika (Konturek i sur., 2011).

Stanja unutar gastrointestinalnog sustava koja se javljaju kao posljedica izloženosti stresu su funkcionalne bolesti GIT-a kao što su funkcionalna dispepsija (FD), sindrom iritabilnog crijeva (IBS) i upalne bolesti crijeva (IBD) koje se prema zahvaćenoj lokaciji GIT-a i ozbiljnosti simptoma mogu nadalje podijeliti na ulcerozni kolitis (UK) i Crohnovu bolest (CB).

Stres je neophodno stanje u suvremenom svijetu koje utječe na brojne psihofiziološke puteve u našem tijelu počevši od percepcije samog stresa u frontalnom korteksu pa sve do aktivacije HHA osi (Herselman i sur., 2022). Ekspozicija stresu dovodi do aktivacije HHA osi, autonomnog živčanog sustava te SAM osi. Sve navedeno ima veliki utjecaj na homeostazu crijeva i dovodi do njezinog disbalansa, prije svega inhibicijom vagalnog živca čime dolazi do crijevne upale i smanjivanja mukoznog i epitelnog integriteta, a među ostalim ima i veliki utjecaj na disbalans mikrobiote crijeva. Disbalans mikrobiote dodatno smanjuje crijevni integritet smanjenom produkcijom kratkolančanih masnih kiselina.

Stres ima neupitni učinak na gastrointestinalni sustav primjerice u vidu promjene sastava mikrobiote koji se primjećuje u stanjima akutnog stresa dok se uz kronični stres povezuje neuravnotežena mikrobiota crijeva kao i stanje kronične upale niskog stupnja. Disbioza mikrobiote crijeva u vidu povećane količina gram-negativnih bakterija dovodi do povećane

količine lipopolisaharida (LPS) tj. jedne od glavnih strukturnih komponenata gram-negativnih bakterija koji se vežu na TLR4 (engl. *toll like receptor 4*) te potiču imunološke stanice na proizvodnju proupalnih citokina (Grčić i sur., 2022).

## 1.8. Crijevno-mozgovna os

Velika je važnost povezanosti mnogih sustava pogotovo u stanjima kroničnog stresa pri čemu se ističe crijevno-mozgovna os kao dvosmjerna komunikacija u čijem djelovanju je uključen autonomni živčani sustav (simpatikus i parasimpatikus), HHA os, a u novije vrijeme sve se više pridaje na važnosti mikrobiote u uspješnoj komunikaciji i djelovanju iste (Grčić i sur., 2022).

Poremećaji u sastavu crijevne mikrobiote, povezano s time i crijevno-mozgovne osi kao i ostalih važnih osi u tijelu koje održavaju homeostazu se u novije vrijeme sve više povezuje s razvojem mnogih psiholoških poremećaja i bolesti kao što su autizam, Parkinsonova bolest i nažalost sve više prisutni anksiozni i depresivni poremećaji (Zagórska i sur., 2020).

Provođenje daljnjih istraživanja o umreženosti brojnih organskih sustava u tijelu je potrebno s ciljem poboljšanog razumijevanja njihove povezanosti i učinka disbalansa jednog na stanje ravnoteže drugog.

Naizgled jednostavan sustav kao što je gastrointestinalni ima uvelike složeniju ulogu i funkcionira na mnogo složeniji način od njegove puke primarne funkcije probave hrane. Hipokrat je konstatirao da je loša probava korijen svog zla i da smrt sjedi u crijevima aludirajući da je probavni sustav motor, izvor kritičnih bolesti.

Stres, anksioznost, depresija te mnogobrojna emocionalna stanja mogu utjecati na GIT što potvrđuju brojna provedena istraživanja koja dovode u pozitivnu korelaciju utjecaj središnjeg živčanog sustava (SŽS) na GIT i obrnuto. SŽS modulira mnogobrojne funkcije crijeva (motilitet, pokretljivost, izlučivanje, protok krvi) te utječe na imunološki odgovor u crijevima direktno ili indirektno putem izlučivanja mnogobrojnih citokina, signalnih molekula te antimikrobnih peptida u lumen crijeva (Zagórska i sur., 2020). Stanja stresa i psihološke iscrpljenosti se povezuju s mnogim bolestima pa tako i bolestima probavnog sustava bilo kao pokretači istih ili kao faktori rizika primjerice za razvoj UK te IBS-a.

Od neizmjerne je važnosti bilateralna suradnja živčanog sustava GIT-a (engl. *enteric nervous sistem*, ENS) koji se naziva i drugim mozgom zbog složenosti, stupnja autonomije i veličine te

SŽS-a. Bilateralnu povezanost karakterizira prijenos signala iz crijeva do specifičnih struktura SŽS-a putem aferentnih živčanih vlakana kao i povratni prijenos informacija eferentnim vlaknima prema glatkim mišićima crijeva (Zagórska i sur., 2020).

Poremećaji u disregulaciji crijevno-mozgovne osi kao posljedica dugoročne, veće izloženosti stresu povećavaju rizik od razvoja gastrointestinalnih bolesti kao što su gastroezofagealni refluks (GERB), peptički ulkus, IBD, IBS pa čak i alergije na hranu (Konturek i sur., 2011).

## **1.9. Živčani sustav crijeva i njezine strukturalne komponente**

ENS se smatra dijelom autonomnog živčanog sustava te sadrži najveću nakupinu živčanih stanica u tijelu (200-600 milijuna neurona) koje uspostavljaju izravnu komunikaciju sa SŽS-om čime se omogućuje djelovanje GIT-a ovisno o potrebama cijelog organizma. Sustav je karakteriziran strukturalnom i funkcionalnom složenosti te je komunikacija enteričkih neurona i enteričkih glija stanica esencijalna za njegovo koordinirano djelovanje koje se opisuje međustaničnim valovima kalcija čime dolazi do oslobađanja iona kalcija kao posljedica vezanja ATP-a na purinske receptore (Grčić i sur., 2022).

### **1.9.1. Enterički gangliji**

Osnovnu strukturalnu komponentu ENS-a čine enteričke glija stanice, neuroni te izdanci živčanih stanica. Njihovu posebnu ulogu u normalnom funkcioniranju gastrointestinalnog, a s time i u vezi ostalih sustava prate i strukturalne posebnosti kao što su nedostatak krvnih žila, vezivnog tkiva i kolagenih vlakana prisutnih u drugim tjelesnim ganglijima. Unutar GIT-a se mogu razlikovati enterički gangliji u mijenteričkom i submukoznom pleksusu.

Mijenterički pleksus se proteže duž cijelog GIT-a te mu je osnovna uloga kontrola procesa kontrakcije i opuštanja crijevne stijenke dok se sekundarna vrsta pleksusa ne nalazi u jednjaku i želudcu, a njegova funkcionalna karakteristika je kontroliranje funkcije epitelnih stanica kao i protok krvi u tom području (Grčić i sur., 2022).

### **1.9.2. Enterički neuroni**

Enterički neuroni jedna su od glavnih komponenti enteričkih glija stanica te se diferenciraju s obzirom na funkciju na unutarnje primarne aferentne (senzorne), interneurone te motoričke neurone. Također se razlikuju s obzirom na oblik i korištenu vrstu neurotransmitora u komunikaciji pri čemu se mogu podijeliti na kolinergičke koji koriste acetilkolin u komunikaciji te nekolinergičke za koje je važna prisutnost neurotransmitora kao što su serotonin, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), supstanca P (SP), dušikov (II) oksid i mnogi drugi (Grčić i sur., 2022).

### **1.9.3. Crijevna peristaltika**

Motorički neuroni imaju vrlo važnu ulogu u crijevnoj peristaltici, ali i izlučivanju i protoku krvi u crijevima pa se tako u mijenteričkom pleksusu mogu podijeliti na ekscitacijske neurone čime potiču crijevnu pokretljivost, a kojima su kontrastni inhibicijski neuroni koji smanjuju peristaltiku crijeva.

Crijevna pokretljivost tj. peristaltika se događa kao posljedica stimulacije crijevne sluznice te daljnjih kaskadnih reakcija koje uključuju oslobađanje serotonina koji nadalje ima utjecaj na senzorne neurone koji posljedično oslobađaju neurotransmitore kao što su acetilkolin i SP u interneurone. S druge pak strane interakcijom VIP-a, dušikovog (II) oksida i ATP-a s inhibicijskim motoričkim neuronima dolazi do smanjivanja crijevne peristaltike.

U submukoznom pleksusu motorički neuroni se mogu podijeliti na sekretomotorne koji su vrlo bitni za refleks koji se naziva sekretomotorni koji je rezultanta komunikacije između luminalnog sadržaja i sluznice te na vazodilatacijske koji reguliraju protok krvi, a time omogućuju i lokalnu opskrbu hranjivim tvarima. Pojava lokalnog sekretomotornog refleksa je uvjetovana prisutnosti neurotransmitora kao što su SP, VIP te ATP koji prvenstveno utječu na antikolinergičke neurone. Aktivacijom navedenih neurona dolazi do lučenja kloridnih iona u lumen crijeva i kaskadnog privlačenja molekula vode za njima. Dok antikolinergički djeluju lokalno, kolinergički neuroni djeluju preko muskarinskih receptora na epitelu i u drugim dijelovima crijeva.

U mnogobrojne stanice koje sačinjavaju crijevni epitel ubrajaju se i enteroendokrine stanice koje na poticaj otpuštaju peptide (gastrointestinalne hormone): kolekistokinin, sekretin i somatostatin (Grčić i sur., 2022) koji su uključene u velik broj fizioloških reakcija u crijevima.



#### **1.9.4. Enteričke glija stanice**

Enteričke glija stanice iskazuju utjecaj na enteričke neurone u smislu njihove proliferacije, diferencijacije, zaštite kao i opskrbe hranjivim tvarima, a novija istraživanja ukazuju na njihovu prijeko potrebnu ulogu u održavanju crijevne homeostaze pri čemu dominantnu ulogu ima kontrola sinteze i sekrecija brojnih neurotransmitora.

Enteričke glija stanice su multifunkcionalne te također pokazuju i funkciju antigen-prezentirajućih stanica u mnogobrojnim patološkim stanjima unutar GIT-a kao što je UK gdje sudjeluju u modulaciji imunoloških stanica pri čemu dolazi do povećane proizvodnje proupalnih citokina posebice interleukina 1 i 6 (IL-1 i IL-6) (Grčić i sur., 2022).

#### **1.9.5. Vagalni živac**

Vagalni živac (deseti kranijalni živac) čini poveznicu SŽS-a i ENS-a tj. temelj funkcioniranja crijevno-mozgovne osi. Zbog svoje rasprostranjenosti i inerviranja unutar tijela nazvan je živcem lotalicom budući da izlaskom iz produljene moždine inervira ždrijelo, grkljan, dušnik, pluća, aortu, srce i cijeli GIT. Njegovu primarnu ulogu čini prenošenje informacija od unutarnjih organa prema mozgu budući da većinu njegove strukture čine senzorna vlakna stoga mehanoreceptori i kemoreceptori prisutni u želudcu putem vagalnog živca šalju informacije mozgu o sitosti i gladi. Ukoliko je organizam u stanju sitosti mozak dobivene informacije obrađuje i aktivira parasimpatički refleks čime dolazi do otpuštanja acetilkolina. Otpušteni acetilkolin djeluje na nikotinske i muskarinske receptore čime antagonistički djeluje na simpatički sustav koji inhibitornim učinkom na mišiće u GIT-u smanjuje peristaltiku.

Kontrastan simpatičkom živčanom sustavu je parasimpatički koji ima dvojni; ekscitacijski i inhibicijski učinak na mišiće čime utječe na aktivnost GIT-a uključujući peristaltiku, izlučivanje te defekaciju. Iako autonomni živčani sustav ima utjecaj na svekolike događaje u GIT-u, ENS zadržava autonomiju nad njima kao i nad vagalnim živcem.

U situacijama upale ili drugih promjena na sluznici GIT-a nociceptori šalju informaciju vagalnom živcu o osjećaju boli te time on sudjeluje u nastanku trijade protuupalnog odgovora: putem HHA osi koja kada je aktivirana djelovanjem proupalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6 stimulira nadbubrežnu žlijezdu na oslobađanje „hormona stresa“; kortizola. Sekundarni način je indirektno djelovanje na simpatički živčani sustav u slezeni i poticanje izlučivanja

noradrenalina i kaskadom reakcija dolazi do blokiranja proizvodnje proupalnih citokina. Treći, posljednji komadić koji osigurava trijadu protuupalnog odgovora vagalnog živca je kolinergički protuupalni put čime dolazi do oslobađanja acetilkolina od strane enteričkih neurona i time blokade proizvodnje i sekrecije proupalnih citokina (Grčić i sur., 2022).

### **1.9.6. Enteroendokrine stanice**

Enteroendokrine stanice koje se nalaze neposredno uz završetke živčanih završetaka aferentnih vlakana vagalnog živca otpuštaju gastrointestinalne hormone koji djeluju na mehanoreceptore i kemoreceptore.

Primjerice kolekistokinin koji se oslobađa u stanjima sitosti se veže na svoj receptor i time šalje informaciju mozgu o smanjenoj potrebi za unosom hrane te omogućuje lakšu probavu hrane pojačanim izlučivanjem želučane kiseline te poticanjem rada gušterače i žučnog mjehura (Grčić i sur., 2022).

### **1.10. Crijevna mikrobiota**

Ljudska crijeva su prepuna života koji osigurava normalno funkcioniranje i održavanje zdravlja gastrointestinalnog sustava, a s time u vezi i cjelokupnog organizma. Unutar crijeva nalaze se brojne bakterije, kako patogene tako i one komensalne, dobre bakterije koje osim što imaju brojne uloge kojima osiguravaju zdravlje cjelokupnog organizma. Tako sudjeluju u procesu probave, regulaciji metabolizma glukoze, lipida te aminokiselina, apsorpciji različitih mikronutrijenata, apsorpciji i razgradnji lijekova te su važne i u borbi protiv patogenih bakterija kojima svojoj brojnošću onemogućavaju rast kao i stvaranjem fizičke barijere čime sprječavaju njihovo širenje u ostale dijelove tijela preko crijevne stijenke.

Izloženost stresorima dovodi do disbalansa crijevne mikrobiote i komensalnih bakterija čime one postaju manje otporne na borbu protiv patogenih bakterija, također se mijenja integritet mukozne membrane crijeva koja postaje propusnija za patogene čime oni dolaze u sistemsku cirkulaciju i započinju sistemsku upalu.

Crijevna mikrobiota usporedno evoluirala s razvojem čovjeka te kao takva čini neodvojivu cjelinu s čitavim organizmom. Čovjek živi u komensalnom odnosu s trilijunima bakterijskih i

eukariotskih stanica te je ukupna količina gena mikrobioma i do 150 puta veća od ljudskog genoma. Za naseljavanje, mikrobiota u crijevima mora imati potrebne karakteristike koje joj to omogućavaju kao što su mnoštvo enzima kojima mogu iskoristavati potrebne nutrijente, sposobnost izbjegavanja bakteriofaga, specifični molekularni obrasci kojima se vežu za ciljanog domaćina čime se osigurava komensalni odnos s organizmom.

Mnoštvo različitih organizama naseljava crijevnu mikrobiotu od arhea, eukariota, virusa, parazita do bakterija pri čemu unutarnji okoliš crijeva favorizira rast i život sedam bakterijskih vrsta: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Cyanobacteria* (Adak i Khan, 2018).

Ljudska crijeva obiluju bakterijama i imaju vrlo bogatu mikrobiotu u kojoj se ističu *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* i *Ruminococcus*) koji čine 60 % mikrobiote crijeva i *Bacteroidetes* (*Bacteroides* i *Prevotella*) koji čine 15 % ukupne crijevne mikrobiote (Grčić i sur., 2022).

Ljudski mikrobiom se dijeli u tri enterotipa ovisno o prevalenciji određenih bakterija pa se tako razlikuju enterotip jedan u kojem prevladavaju bakterije vrste *Bacteroides* koje karakterizira saharolitička i proteolitička aktivnost. Nadalje, u enterotipu dva dominiraju mucin degradirajuće bakterije roda *Prevotella* te u posljednjem, enterotipu tri bakterije roda *Ruminococcus* s mucin degradirajućim svojstvima te svojstvima transporta šećera. Podjela na enterotipove je više fiktivna jer se oni mogu preklapati kod pojedinaca i njihova prisutnost uvelike ovisi o obrascima prehrane individue. Kako se gastrointestinalni sustav anatomski može podijeliti na određene komponente tako se sukladno tome razlikuje i sastav mikrobiote unutar cijelog sustava.

Želudac se smatrao sterilnim zbog izrazito kiselih uvjeta koji u njemu vladaju kao i zbog debljine mukoznog sloja i peristaltike no danas se zna da je on prepun bakterija pri čemu dominiraju *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* i *Haemophilus*.

Funkcionalna uloga tankog crijeva uvelike se razlikuje od uloge želudca te je ona usmjerena na probavu i apsorpciju hrane i nutrijenata. Shodno tome i kompozicija mikrobiote se mijenja ovisno o dijelu tankog crijeva pa tako dominiraju vrste roda *Firmicutes* i *Actinobacteria* u duodenumu, u jejunumu *Lactobacillus*, *Enterococcus* i *Streptococcus*. Dok se u prijelazu prema ileumu uvelike povećava gustoća naseljenih aerobnih bakterija, a u distalnim dijelovima prema kolonu prevladavaju anaerobi i gram-negativne bakterije koje su karakteristične i za kolon.

U perifernom dijelu probavnog sustava tj. kolonu odvija se apsorpcija vode i fermentacija neapsorbirane hrane, prevladavaju anaerobne vrste i to pretežito rodova *Firmicutes* i *Bacteroidetes* čija je gustoća naseljenosti puno veća u odnosu na ostale dijelove GIT-a te kao i njihov relativni odnos koji se mijenja ovisno o stadiju života, a ukazuje i na disbalans te mnoga patološka stanja.

Mnoga geografska i kulturološka obilježja pojedine populacije određuju sastav njezine mikrobiote pa se crijevna mikrobiota uvelike razlikuje između istočne i zapadne svjetske populacije uvelike zbog različitih prehrambenih navika. Na distinkciju mikrobiote utječu i nadmorska visina na kojoj populacija obitava kao i hladni okolišni uvjeti.

Strukturalna, neurološka, zaštitna i metabolička uloga crijevne mikrobiote ukazuju na njezinu multifunkcionalnost i neizostavnu ulogu u ljudskom životu.

Crijevna mikrobiota kolona ima fundamentalnu ulogu u iskorištavanju neprobavljenih ostataka hrane tj. prehrambenih vlakana uključujući lignin, polisaharide, oligosaharide, frukto- i galakto-oligosaharide koristeći specifične enzime koji posjeduju i koji im omogućavaju iskorištavanje ovih komponenata. Rezultat toga hvalevrijednog procesa za održavanje zdravlja mikrobiote su plinovi (metan, ugljikov dioksid), kratkolančane masne kiseline, organske kiseline te alkohol (Adak i Khan, 2018).

Neprobavljeni proteini se razlažu djelovanjem peptidaza i proteaza na neuroaktivne komponente (triptamin, feniletilamin), aromatične komponente (fenol, indol, krezol), poliamine, kratkolančane masne kiseline te amonijak. Katabolizmom crijevne mikrobiote nastaju  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina (GABA), norepinefrin, histamin, serotonin koji imaju utjecaj na funkciju crijevno-mozgovne osi kao i ulogu u održavanju stabilnosti razine dušika domaćina (Grčić i sur., 2022).

Hrana bogata lipidima inducira stanje stalne blage upale i disbiozu crijevne mikrobiote. Istraživanjem je pokazano da presađivanjem crijevne mikrobiote pretilih miševa na one bez mikroba došlo je do razvoja fenotipa povezanih s pretilošću.

Crijevna mikrobiota je nezamjenjiv i integralni dio protektivne uloge GIT-a te zajedno s imunološkim sustavom čini važnu komponentu očuvanja zdravlja.

Imunološki sustav crijeva je višeslojan i višekomponentan te sastoji se od limfnog tkiva, Peyerovih ploča i mukoze u kojima je smještena urođena imunološka barijera u kojoj se nalaze i antibakterijski peptidi te sekretorni imunoglobulin A (IgA) (Adak i Khan, 2018).

Crijevna mikrobiota je neophodna za normalno čovjekovo funkcioniranje i čovjek s njom živi u komensalnog odnosu sve dok je unutarnji ili vanjski čimbenici ne uzurpiraju. O njezinoj važnosti na ljudski organizam i održavanju homeostaze govori činjenica da ona kontrolira stvaranje, sazrijevanje i djelovanje mnogobrojnih stanica imunološkog sustava. Imunološki sustav je most koji promjenom količine pro- ili protu-upalnih citokina povezuje učinak crijevne mikrobiote na SŽS (Zagórska i sur., 2020).

Od neizostavne je važnosti održavati mikrobiotu crijeva u homeostazi za čije su održavanje najbitniji njihovi metaboliti posebice kratkolančane masne kiseline koje nastaju fermentacijom vlakana i rezistentnog škroba u anaerobnim uvjetima debelog crijeva.

Lokalni učinci metabolita održavaju crijevnu barijeru, stvaraju sluz te imaju protuupalno djelovanje, a u najvećem postotku nastaju octena, propionska i maslačna kiselina, a osim njih se metabolizmom mikrobiote oslobađaju i vitamini, žučne soli i dr. Mikrobiota također ima utjecaj prilikom nastanka neurotransmitora (triptamin, serotonin, GABA, norepinefrin, dopamin, L-dopa te histamin) no nepoznat je učinak tako nastalih neurotransmitora ukoliko on uopće postoji na mozak (Zagórska i sur., 2020).

### **1.10.1. Disbioza mikrobiote crijeva**

Povišene razine kortizola u stanjima kroničnog stresa te disfunkcija HHA osi mogu uzrokovati disbiozu mikrobiote crijeva te translokaciju crijevnih bakterija u sistemsku cirkulaciju što je vidljivo kod pacijenata s depresijom ili IBS-om.

LPS koji je jedan od glavnih sastavnica vanjske membrane gram-negativnih bakterija može inducirati imunološki odgovor imajući ulogu proupalnog endotoksina koji se veže na TLR4 receptore čija je ekspresija povećana kod osoba koje se bore s depresijom i anksioznosti. Disrupcija crijevne barijere može nastati kao posljedica smanjene ekspresije *tight junction* proteina indirektno, ali je poznato da i neke bakterije mogu utjecati na njih direktno te time dolazi do translokacije navedenih bakterija i aktivacije imunološkog odgovora (Grčić i sur., 2022).

Nepravilna i neuravnotežena prehrana kao i primjena antibiotika mogu dovesti do disbioze mikrobiote i disfunkcije crijevno-mozgovne osi čime je posljedično povećan rizik za razvoj psihičkih, ali i mnogih drugih bolesti. Loša neuravnotežena prehrana tj. hrana koja sadrži

prekomjernu količinu zasićenih masti, šećera i aditiva također može utjecati na nastanak disbioze mikrobiote crijeva (Zagórska i sur., 2020).

Mikrobiota crijeva se pokazala i vrlo učinkovitom na HHA os u inhibiciji izlučivanja „hormona stresa“, kortizola. U provedenom istraživanju Messaoudi i suradnici (2011) su otkrili blagotvorne učinke probiotika na anksiozno stanje kao i na smanjivanje psihološkog stresa u pojedinaca u odnosu na placebo grupu. Time je dokazana vrlo važna uloga uzimanja probiotika i njihovog utjecaja na anksiozna i depresivna stanja.

Disbalans crijevne mikrobiote se može prevenirati i liječiti primjenom probiotika i prebiotika čime se na neinvazivan način može održavati cjelokupno zdravlje organizma. Mnogobrojna su istraživanja koja upućuju na pozitivne učinke njihove primjene u brojnim zdravstvenim stanjima ovisno o primijenjenoj vrsti bakterija kao i o populaciji koja je bila u fokusu.

### **1.11. Mikrobiota-crijevno-mozgovna os**

Danas se sve češće počinje koristiti termin mikrobiota-crijevno-mozgovna os zbog uviđanja ključne uloge crijevne mikrobiote u proizvodnji metabolita kao što je neurotransmitor GABA koja je glavni inhibični neurotransmitor te se poremećaj u GABA-ergičkom sustavu povezuje s depresijom, anksioznošću i shizofrenijom. Zatim se u velikoj mjeri proizvodi i serotonin, dopamin i dr. koji na lokalnoj razini stimuliraju ENS, a on je umrežen sa SŽS-om preko crijevno-mozgovne osi te time njemu šalje signale čime dolazi do kaskadnih odgovora na prisutni stimulus (Grčić i sur., 2022).

Kao posljedica navedenog sve se više pridaje na važnosti i ulozi mikrobiote u razvoju neuropsiholoških, gastrointestinalnih i metaboličkih poremećaja. Utjecaj mikrobiote crijeva na GABA-ergični sustav pokazali su Bravo i suradnici (2011) u istraživanju na miševima te su došli do zaključka da *Lactobacillus rhamnosus* može povećati koncentraciju GABA-e u hipokampusu, a time i do smanjivanja anksioznog i depresivnog ponašanja kod miševa. Utvrdili su i da mikrobiota crijeva regulira GABA signalizaciju putem vagalnog živca i time dodatno potvrdili važnost i ulogu crijevne mikrobiote u cjelokupnom funkcioniranju organizma.

U suvremeno doba sve se više preporučuje primjena probiotika, ali i prebiotika kao suportivna terapija navedenim poremećajima; anksioznošću i depresijom.

### **1.12. Liječenje bolesti GIT-a kojima je stres u podlozi**

Farmakološkim mjerama koje su neizostavne u liječenju funkcionalnih poremećaja crijeva i koje imaju brojne nuspojave, stupaju u interakcije s drugim lijekovima i unatoč suvremenom razvoju farmakoterapije pokazuju manjkavosti sve se više pridodaju u kompletnoj skrbi pacijenata i alternativne mjere. Istražuje se utjecaj različitih oblika meditacije i psihoterapije poput kognitivno-bihevioralne terapije (KBT), hipnoterapije te *mindfulnessa* s ciljem umanjivanja simptoma povezanih s temeljnom bolesti kao i popratnim komorbiditetima koje nastaju kao posljedica obolijevanja od istih (primjerice anksioznost i depresija). Boljom okupacijom simptoma oboljelih kombinacijom farmakoloških i nefarmakoloških mjera utječe se na poboljšanja kvalitete života oboljelih.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Stres predstavlja inherentan dio suvremenog načina života te ima mnoge utjecaje na ljudski organizam. Učestalost mnogih bolesti koje proizlaze iz kronične izloženosti stresu raste, a među najčešćim su poremećaji gastrointestinalnog sustava, uključujući funkcionalne bolesti crijeva kao što su FD, IBD (UK i CB) te IBS. Unatoč sve većem fokusu istraživanja na navedene bolesti, još uvijek nisu potpuno razjašnjeni svi mogući mehanizmi kojima stres utječe na njihovu patologiju. Uobičajeni pristup liječenju poremećaja GIT-a povezanih sa stresom temelji se na simptomatskom liječenju farmakoterapijom, koja često nosi brojne nuspojave, rizik od ovisnosti, interakcije s drugim lijekovima te visoke troškove. Unatoč tim izazovima, farmakoterapija i dalje predstavlja primarnu metodu liječenja takvih bolesti. Postoji sve veći broj dokaza koji ukazuju na učinkovitost alternativnih mjera u smanjenju utjecaja stresa na GIT, kao što su uporaba probiotika i prebiotika, tehnike relaksacije, tjelesna aktivnost, psihoterapija, uravnotežena prehrana te promjena životnog stila (uključujući higijenu spavanja i ograničenje unosa kofeina i alkohola). Međutim, ove mjere često se zanemaruju u svakodnevnoj praksi ljekarničkog savjetovanja.

U ovom diplomskom radu opisani su poznati mehanizmi kojima stres utječe na poremećaje GIT-a, kao i bolesti GIT-a koje nastaju kao rezultat dugotrajne izloženosti stresu. Također su obuhvaćene alternativne metode za koje postoje dokazi o njihovoj učinkovitosti u liječenju poremećaja GIT-a. Cilj ovog istraživanja je dati sustavni pregled najnovijih saznanja o povezanosti stresa i zdravlja gastrointestinalnog sustava te dati kritički osvrt na mogućnosti i učinkovitost alternativnih pristupa u prevenciji i liječenju čime će se doprinijeti kompetencijama ljekarnika u svakodnevnom provođenju ljekarničke skrbi.



### 3. MATERIJALI I METODE

S ciljem dobivanja što recentnijih i točnijih informacija za izradu ovog teorijskog diplomskog rada pretraživana je stručna i znanstvena literatura iz područja biomedicine i zdravstva koja je uključivala članke u bazama podataka *PubMed*, *Cochrane*, *Science*, *ScienceDirect*, *Hrčak portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa*, *Nature*, *Elsevier* i dr. koje su pretraživane prema ključnim riječima: *stress*, *gastrointestinal tract*, *digestive system*, *brain-gut axis*, *IBS*, *IBD*, *microbiota*, *probiotics*, *functional dyspepsia*.

Osim navedenog relevantni podaci su dobiveni i sa web stranica kao što su *Britannica.com*, *Oxford reference*, *Hrvatska enciklopedija*, *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*, *Mayoclinic*, *ISMA* i *ISAAP*.

Za izradu diplomskog rada je korišten program *Microsoft Office Word*.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Funkcionalne i kronične upalne bolesti GIT-a kojima je stres u podlozi

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji predstavljaju kronična ili rekurentna stanja karakterizirana promjenama u crijevnoj pokretljivosti ili osjetljivosti ili oboje (Sayuk i Gyawali, 2020).

Simptomi koji se javljaju u ovim bolestima se ne mogu objasniti strukturnim ili biokemijskim neuravnoteženostima te za pojavnost ovih funkcionalnih bolesti uz genetičke, okolišne i epigenetičke faktore utjecaj ima i stres koji ostavlja neizbrisiv trag na endokrino-imunološkim putevima koji pak moduliraju djelovanje crijevno-mozgovne osi.

Funkcionalne kronične upalne bolesti GIT-a kojima je stres jedan od uzroka i koji će se obrađivati u ovom radu se mogu pronaći u Tablici 1.

*Tablica 1. Funkcionalne bolesti GIT-a*

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| funkcionalna dispepsija     |                   |
| sindrom iritabilnog crijeva |                   |
| upalne bolesti crijeva      | ulcerozni kolitis |
|                             | Crohnova bolest   |

U funkcionalne bolesti crijeva ubrajaju se IBS s najvećom prevalencijom u ovoj skupini bolesti s pojavnosti u oko 11 % svjetske populacije te FD koja ima šaroliku rasprostranjenost ovisno o proučavanoj populaciji na pojedinom kontinentu pa je tako njezina prevalencija povećana u zapadnim zemljama gdje iznosi između 10 % i 40 %, a u istočnim, azijskim zemljama između 5 % i 30 % (Francis i Zavala, 2022). UK i CB predstavljaju dva podtipa IBD-a.

Neurogastroenterologija je multidisciplinarno područje koje se bavi istraživanjem složenih odnosa mozga tj. živčanog sustava i gastrointestinalnog sustava te se istraživanjima u toj grani znanosti nastoji pronaći rješenje problema povezanih s disbalansom crijevno-mozgovne osi. Disbalans u navedenoj osi dovodi do nastanka simptoma karakterističnih za ove funkcionalne bolesti.

Stres uvelike utječe i mijenja fiziologiju GIT-a, a posebice crijeva čime dolazi do promjene motiliteta, porasta osjetljivosti te crijevne permeabilnosti te s time u vezi promjene gastrointestinalne sekrecije. Stres umanjuje i sposobnost regeneracije crijevne mukoze i protoka krvi u mukozi. Promjene odnosno disbioza crijevne mikrobiote su uskoj vezi s utjecajem stresa na gastrointestinalni sustav (Mrduljaš-Đujić, 2015).

Prilikom sumnje na prisutnost funkcionalnih bolesti crijeva najprije se mora isključiti prisutnost organskih bolesti probavnog trakta tj. GERB-a i ulkusne bolesti.

Navedena stanja često prate i različiti psihološki komorbiditeti pa zbog kompleksnosti navedenog stanja etiologija i patofiziologija nisu u potpunosti razjašnjene. Kompleksnost navedenih stanja dovodi u pitanje i način adekvatnog liječenja s ciljem okupacije što je više mogućih simptoma. Liječenju ovih bolesti se pristupa multidisciplinarno tj. primjenom farmakoterapije koja će olakšati simptome bolesti, zatim promjenom stila života odnosno prehrambenih navika, edukacijom, a neizostavna je i uloga psihoterapije zbog navedenog jakog utjecaja stresa na pojavnost i progresiju funkcionalnih bolesti GIT-a (Labanski i sur., 2020).

Kvaliteta života pacijenata s funkcionalnim bolestima crijeva je uvelike narušena te se ona nastoji utvrditi mnogobrojnim upitnicima, a neki od njih su: opća mjera kvalitete života, upitnik kvalitete života s IBS-om, koncept kvalitete života ovisne o zdravlju i dr. Upitnicima se nastoji objektivizirati stanje bolesti i pridonijeti olakšavanju simptoma istih budući da pacijenti osjete subjektivne simptome bolesti i predosjećaju da je njihovo stanje lošije nego što zaista jest čime gube povjerenje u zdravstveni sustav vjerujući da im on ne može pomoći (Mrduljaš-Đujić, 2015).

FD pokazuje veću prevalenciju u ženskoj u odnosu na mušku populaciju što se objašnjava različitim pretpostavljenim gastrointestinalnim funkcijama između spolova, od razlike u hormonskim mehanizmima do razlika u prenošenju signala boli (Francis i Zavala, 2022).

#### **4.1.1. Funkcionalna dispepsija**

Često zvana i neulcerozna, idiopatska dispepsija je učestali benigni gastrointestinalni poremećaj koju karakterizira teška dijagnostika zbog sličnosti s drugim stanjima. Doslovno prevedeno s grčkog dispepsija označava lošu probavu. Pacijenti moraju biti upoznati s ciljem liječenja njihovog stanja koje se ne odnosi na potpunu eliminaciju simptoma budući da ovu bolest

karakterizira nastanak egzacerbacija i relapsa. Liječenje se provodi s ciljem poboljšanja kvalitete života primjenom farmakoloških i nefarmakoloških mjera.

Dijagnostika se temelji na temelju Rome IV kriterija tj. prisutnosti jednog ili više simptoma od navedenih: epigastrična bol i žarenje, osjećaj punoće, postprandijalna nadutost u gastroduodenalnoj regiji, povremena mučnina i grčevi u želudcu kao i odsustvo strukturalnih poremećaja koji nisu detektirani endoskopskim pregledom te simptomi koji uglavnom nisu progresivni. Ovisno o prisustvu dominantnih simptoma može se podijeliti na epigastrični bolni sindrom i postprandijalni distres sindrom (Francis i Zavala, 2022; Sayuk i Gyawali, 2020).

#### *4.1.1.1. Patofiziologija funkcionalne dispepsije*

U podlozi kompleksne patofiziologije FD-a je poremećaj lučenja kiseline kao i fiziološki odgovor koji je karakteriziran s pojavnosti visceralne hiperosjetljivosti odnosno prekomjerno izraženih senzornih i motoričkih osjeta na istu. Patofiziologija također uključuje i mnogobrojne upalne procese, infekcije GIT-a za koje se smatraju da su jedan od potencijalnih okidača za nastanak ovog poremećaja, poremećaj u gastroduodenalnom motilitetu, poremećaje u crijevno-mozgovnoj osi kao i psihološke faktore. Prilikom modulacije i regulacije senzornih aferentnih puteva veliku ulogu ima i neurotransmiter serotonin koji se otpušta iz enterokromofilnih stanica te time taj put postaje jedan od mogućih terapijskih ciljeva u tretmanu ovog neugodnog poremećaja. Određene studije naglašavaju važnost genetičkog faktora pri njezinom razvoju.

FD se može zamijeniti sa stanjima kao što su posljedica infekcije bakterijom *Helicobacter Pylori*, kao posljedica prekomjerne primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, kao jedan od simptoma gastritisa te mnogih drugih probavnih stanja stoga se oni moraju isključiti prije postavljanja konačne dijagnoze.

FD se može podijeliti u nekoliko kategorija, a to su: neulkusna dispepsija koju karakteriziraju simptomi ulkusne bolesti, zatim simptomi nalik na refluksnu bolest te dismotilitetna dispepsija (Labanski i sur., 2020; Mrduljaš-Đujić, 2015).

#### *4.1.1.2. Farmakoterapija funkcionalne dispepsije*

Farmakoterapija FD-a danas je orijentirana na okupaciju simptoma te je dvostupanjska tj. prva linija liječenja uključuje primjenu inhibitora protonske pumpe (IPP) ili antagonista H<sub>2</sub>

receptora najmanje četiri tjedna. Primarna linija liječenja ima učinak na periferiji gdje utječe na motorne, senzorne kao i sekretorne enteričke puteve, a osim navedenih u nju se ubrajaju i probiotici, antibiotici te biljni preparati. Ukoliko su simptomi perzistirajući primjenjuje se i druga linija liječenja koja uključuje prokinetike (npr. metoklopramid) koji pokazuju i periferne i centralne učinke. U drugu liniju liječenja ubraja se i buspiron, mirtazapin te triciklički antidepresivi (TCA) koji pokazuju centralni učinak u vidu neromodulacije pri čemu su se kao uspješni pokazali i inhibitori ponovne pohrane dopamina i noradrenalina npr. duloksetin i venlafaksin.

IPP- ovi (omeprazol, esomeprazol i pantoprazol) djeluju na enzimski sustav vodik-kalij-ATP-azu u staničnoj membrani parijentalne stanice želučane sluznice čime dovode do prestanka lučenja želučane kiseline. Njihova je prednost brz nastup djelovanja dok njihov učinak ovisi o dozi kao i o trajanju liječenja. Još jedna od prednosti koja se navodi je i selektivnost djelovanja čime predstavljaju mali rizik od nastanka nuspojava. Učinak primijenjenih prestaje nakon 3-4 dana od prestanka liječenja (Francetić i sur., 2015). Kao potencijalni rizici dugotrajne primjene IPP-ova u literaturi se navode razvoj karcinoma želuca, povećan bakterijski rast čime može doći do enteričkih infekcija izazvanih *Clostridium difficile* kao i razvoj pneumonije. Nuspojave koje se javljaju primjenom IPP-ova su rijetke, a očituju se kao glavobolja, nadutost, proljev, mijalgije, smetnje vida, mijelosupresija te porast jetrenih enzima. No, dugotrajnom primjenom IPP-ova može doći do malapsorpcije nutrijenata poput željeza, kalcija, magnezija i vitamina B 12.

Antagonisti H<sub>2</sub> receptora poput cimetidina i ranitidina ispoljavaju nuspojave kao što su pospanost, glavobolja budući da prolaze krvno-moždanu barijeru, mogu uzrokovati atrio-ventrikularni blok kao i produljiti QT interval, dovesti do mijelosupresije i porasta jetrenih enzima.

Kao prva pomoć kod FD-a mogu se primijeniti i antacidi koji svoj učinak ispoljavaju smanjujući produkciju želučane kiseline, inaktiviraju pepsin te vežu žučne soli. Mogu se kupiti bezreceptno i dolaze na tržište kao kombinirani pripravci najčešće magnezijevih, kalcijevih i aluminijevih soli. Magnezij u takvim pripravcima može izazvati konstipaciju i nadutost, a aluminij budući da veže fosfate osteomalaciju te u krajnjem slučaju osteoporozu. Učinak antacida se umanjuje nakon pet dana kontinuirane primjene, a ulaze i u interakciju s mnogobrojnim lijekovima kojima smanjuju apsorpciju stoga se njihova primjena mora odvojiti od primjene lijeka čiju apsorpciju smanjuju s vremenskim odmakom od dva sata (Ortner Hadžiabdić, 2022).

Metoklopramid kao prokinetik je dugodjelujući 5-HT<sub>4</sub> agonist/5-HT<sub>3</sub> antagonist receptora, ali također djeluje i kao antagonist dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Glavni nedostatak primjene ovog lijeka je ekstrapiramidalni sindrom koji se odlikuje u pojavi tardivne diskinezije koja može zaostati i nakon prestanka primjene istog. Još jedna od nuspojava je povišenje razine prolaktina, ali navedene nuspojave imaju veću potencijalnost pojave kod starijih žena, dijabetičara kao i kod osoba s uznapređovanim poremećajima funkcije bubrega i jetre. Metoklopramid je ograničen na primjenu od najviše dvanaest tjedana zbog rizika od navedenih nuspojava te ima „*black box*“ upozorenje.

Prukaloamid je još jedan od mogućih terapijskih opcija i potencijalni, visokospecifični 5-HT<sub>4</sub> agonist koji je našao svoju primjenu u terapiji FD-a.

Antagonist D<sub>2</sub> receptora je domperidon čime ostvaruje antiemetički učinak no zbog vrlo malog afiniteta vezanja za nigrostrijalne D<sub>2</sub> receptore povišen je rizik od produljenja QT intervala, a također pokazuje i ventrikularni proaritmijski potencijal kao i povišenje razine prolaktina.

Buspiron je još jedan od lijekova koji se pokazao učinkovitim u okupaciji generaliziranog anksioznog poremećaja kao i *off-label* primjenom pri terapiji teške depresije. Budući da je buspiron agonist 5HT-1A receptora pokazao je značajni učinak u smanjenju simptoma FD-a između ostalog i postprandijalne punoće i nadutosti.

Akotiamid je još jedan od primjera lijekova koji se sve više istražuje s ciljem što bolje okupacije simptoma i poboljšanja kvalitete života osoba s FD-om. Trenutno je samo odobren za liječenje u Indiji i Japanu dok se u Europi i SAD-u planiraju dodatne studije faze tri. Akotiamid je selektivni inhibitor acetilkolinesteraze čime se poboljšava gastrično pražnjenje, ima minimalan učinak na dopaminske receptore pa se smatra da je mali rizik od razvoja simptoma sličnih Parkinsonovoj bolesti.

STW5 tj. Iberogast® je prirodni lijek sastavljen od kombinacije ekstrakata devet biljaka (gorke ognjice, korijena anđelike, cvijeta kamilice, ploda kima, ploda sikavice, lista matičnjaka, lista paprene metvice, zeleni rosopasa i korijena sladića) s višestrukim djelovanjem. U kliničkim ispitivanjima su se pokazali skromni učinci njegove primjene, ali nema vremensko ograničenje primjene te je lako dostupan pripravak.

Antidepresivi sa svojim neuromodulatornim učincima su korisni lijekovi za refraktorne, kronične gastrointestinalne simptome u koje se ubraja i FD. Pokazali su se najučinkovitijima u primjeni kod osoba s višestrukim komorbiditetima uključujući psihijatrijske i

izvangastrointestinalne smetnje (npr. fibromijalgija). Navedeni lijekovi pokazuju minimalan učinak na gastroduodenalnu fiziologiju, ali uspješno okupiraju generalne simptome FD-e poput abdominalne boli, nadutosti i mučnine. Najčešće se u tu svrhu koriste TCA amipriptilin i nortriptilin u nižim dozama od antidepresivnih. Nuspojave su primarni nedostatak primjene ove terapije karakterizirane sedacijom, suhoćom usta, retencijom urina, seksualnom disfunkcijom te vrtoglavicom. Desipramin kao sekundarni amin pokazuje manje navedenih antikolinergičkih nuspojava.

Mirtazapin kao predstavnik tetracikličkih antidepresiva u maloj, kontroliranoj randomiziranoj studiji pokazao je značajno poboljšanje kvalitete života kao i smanjenje gastrointestinalno specifične anksioznosti. Predstavlja atipičnu medikamentoznu terapiju ostvarujući učinak na adrenergičke, serotonininske, histaminske te muskarinske receptore.

Dok su dosad navedeni lijekovi više-manje našli ulogu u farmakoterapiji funkcionalne dispepsije, upotreba antibiotika, probiotika i prebiotika za navedeni funkcionalni poremećaj je u povojima te su potrebna dodatna istraživanja koja će ili potvrditi ili odbaciti njihovu opravdanost primjene u FD-i (Francis i Zavala, 2022; Sayuk i Gyawali, 2020).

#### **4.1.2. Upalna bolest crijeva**

IBD-ovi klasificiraju se kao kronično upalno stanje koje zahvaća GIT. Osim mnogobrojnih i nelagodnih gastrointestinalnih simptoma IBD-ovi se povezuju i sa izvanintestinalnim simptomima među kojima je najizraženija artropatija zatim eritemi, stomatitis i razne okularne manifestacije. Karakterizirana je podjelom na dvije podvrste bolesti koje se uvelike razlikuju po zahvaćenosti područja i težini kliničke slike, a to su UK i CB. Obje bolesti su karakterizirane stanjima remisije i relapsa. Prevalencija novootkrivenih slučajeva je u porastu pri čemu prednjače zapadne zemlje te se smatra da oko 3 milijuna osoba u Europi boluje od IBD-a (Byron i sur., 2019).

Obje bolesti utječu na pacijentovo fizičko i psihološko stanje uzrokujući simptome kao što su dijareja koja u teškim slučajevima može biti i krvava, abdominalna bol i nelagoda, gubitak na težini, nadutost, usporena crijevna peristaltika, anksioznost i depresija. Navedeni simptomi izazivaju kod pacijenata nelagodu, ograničavaju njihovo socijalno funkcioniranje te uvelike narušavaju kvalitetu života.

Pacijenti u stanjima remisije IBD-a mogu imati simptome slične IBS-u, navedeni dokaz dovodi do zaključka da obje navedene funkcionalne bolesti crijeva mogu imati iste rizične faktore, ali i identične promjene u crijevno-mozgovnoj osi (Grčić i sur., 2022).

#### 4.1.2.1. Patofiziologija IBD-a

Zašto se IBD-ovi pojavljuju još se ni danas ne zna s točnošću, ali se navodi da su za razvoj bitni genetika, okolišni čimbenici, disbioza mikrobiote crijeva te mnogobrojni imunološki poremećaji.

Okolišni parametri koji se smatraju odgovornima za razvoj ove podmukle bolesti su povezani s zapadnjačkim načinom života i prehrambenim navikama prepunima ksenobiotika. Smatra se da na pojavnost utječe i pušenje, povećan unos šećera i alkohola, lijekova posebice antibiotika budući da dovode do disbioze mikrobiote crijeva. Patogeni mikroorganizmi tada prerastaju komensalnu floru i dovode do aktivacije imunosnog odgovora koji doprinosi razvoju bolesti u prisutnosti predisponirajućih čimbenika. U upalnim stanjima dolazi do povećane aktivacije dendritičkih stanica, makrofaga i nuklearnog faktora kappa B (NF- $\kappa$ B) čime posljedično dolazi do prekomjerne proizvodnje proupalnih citokina. Za patogenezu IBD-a se također navodi i važnost očuvanja funkcionalnosti i integriteta intestinalne epitelne barijere u smislu produkcije *tight-junction* proteina (Byron i sur., 2019).

Sistemske pregled koji su napravili Black i suradnici (2022) istraživala je povezanost između psihičkog stresa i bolesti kod osoba koje boluju od IBD-a te je u velikoj većini studija pokazano da razdoblja stresa dovode do egzacerbacije bolesti, no nije se došlo do zaključka kakav je vremenski tijek koji povezuje stres s bolesti. Također su došli i do zaključka da psihološke terapijske tehnike kao i bolja edukacija o samoj bolesti mogu imati pozitivan učinak na stres, a time i na stanje pojedinca s tim poremećajem. Pregledom studija se došlo do zaključka da je potrebno provesti još detaljnija istraživanja u kojima će stanje i ishodi stresa biti precizno definirani kao i da se istraživanja na ovu temu trebaju provoditi na heterogenijoj populaciji što se tiče dobi, spola i rase kao i uzeti u obzir osobe s tek otkrivenom bolesti.

IBD karakterizira disbioza mikrobiote crijeva sa smanjenim brojem bakterija koljena *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, a povećan broj bakterija koljena *Proteobacteria*, posebice *Escherichia coli*. Posljedica navedene disbioze su mnogobrojni upalni procesi kao i promjene metabolizma mikrobiote crijeva. Triptofan je esencijalna aminokiselina koja se u slučaju



navedene disbioze ne metabolizira u serotonin već u kinurenin; smanjena razina serotonina; popularno zvanog „hormona sreće“ čija je razina smanjena u depresivnim stanjima može dovesti do razvoja poremećaja raspoloženja kod bolesnika s navedenom bolesti.

Upalni procesi koji nastaju kao rezultanta disbioze crijevne mikrobiote dovode do povećane razine proupalnih citokina koji mogu putem vagalnog živca ili sustavnim krvotokom djelovati na SŽS, HHA os kao i crijevno-mozgovnu os čime se može opisati nastanak depresije kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva.

Pellissier i suradnici (2010) su došli do otkrića da je polovica bolesnika s IBD-om u stanju psihološke ranjivosti dok ostala istraživanja govore u prilog progresiji lošeg psihološkog stanja progresijom primarne bolesti.

#### 4.1.2.2. Crohnova bolest

Karakterizira se kao upalna bolest probavnog trakta s abnormalnim odgovorom na okolišne i mikrobne uzroke kao i promijenjen sastav mikrobiote u kojem dominiraju *Enterobacteriaceae*, posebice *E. Coli*. Shaler i suradnici (2021) su proveli istraživanje u kojem su miševе izlagali stresu čime je posljedično došlo do disbioze u ileumu pretežito uzrokovano povećanim rastom *Enterobacteriaceae*.

CB pretežito se javlja u tankom i debelom crijevu kao transmukozna upala. Može se rasprostirati duž cijele duljine GIT-a pri čemu lezije pokazuju rasprostranjenost od usta do anusa, diskontinuirane su i izmjenjuju se područja zdravog i upaljenog tkiva. Upalni proces koji se javlja kod ove funkcionalne bolesti GIT- a je karakteriziran povećanom aktivnosti Th1 i Th17 stanica. Karakteristični su simptomi bolovi u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje, gubitak težine (Goulart i sur., 2020; Labanski i sur., 2019).

Stres uvelike utječe ne samo kao rizični čimbenik i na pojavnost bolesti već i prisutan psihološki stres kod bolesnika s CB može dovesti do promjena u neupalnim područjima i pogoršati upalne lezije (Grčić i sur., 2022).

#### 4.1.2.3. Ulcerozni kolitis

UK pretežito zahvaća mukozni sloj debelog crijeva (rektum i terminalne dijelove kolona). Za razliku od CB upalne lezije se pojavljuju kontinuirano te je karakterizirano pojavnosti Th2 upalnog odgovora. Tipični simptomi UK-a su rektalno krvarenje, bolovi u trbuhu i krvavi proljev (Goulart i sur., 2020).

Pokazalo se da psihološki stres može inducirati LPS-stimulirane proupalne citokine, infiltraciju upalnih stanica, aktivaciju trombocita i reaktivne metabolite kisika kao i smanjenje protoka krvi u rektalnoj sluznici (Grčić i sur., 2022).

#### 4.1.2.4. Farmakoterapija IBD-a

Terapija IBD-a je usmjerena na brzu i sigurnu indukciju bolesti te što je moguće duže održavanje remisije bolesti. Odabir adekvatne terapije ovisi o vrsti bolesti, dakle radi li se o UK ili CB, o težini kliničke slike, lokalizaciji bolesti te aktivnosti bolesti (potreba za indukcijom ili održavanjem remisije).

Liječenje IBD-a temelji se na „*step up*“ principu pri čemu aminosalicilati mesalazin i sulfasalzin djeluju lokalno na sluznicu i imaju protuupalno djelovanje inhibicijom sinteze prostaglandina i leukotriena, pokazuju antioksidativni učinak i djeluju na neutrofile smanjujući njihovu kemotaksiju. Aminosalicilati predstavljaju temeljnu terapiju kod osoba oboljelih od UK s blagim i umjerenim karakteristikama, a uz to uvelike smanjuju rizik nastanka karcinoma kolona. Dok kod UK pokazuju superiorni učinak, kod CB nisu učinkoviti ukoliko je zahvaćeno tanko crijevo te imaju određeni stupanj učinkovitosti kod onih kod kojih je zahvaćen kolon. Aminosalicilati prilikom primjene mogu ispoljiti nuspojave poput glavobolje, osipa i probavnih smetnji koje nisu životno ugrožavajuće, ali pacijente se mora upozoriti ukoliko se pojave grlobolja, vrućica, žutica i bljedilo koji upućuju na hepatotoksičnost, hemolizu i mijelosupresiju. Kontraindikaciju za njihovu primjenu predstavljaju alergije na sulfonamide i salicilate kao i teško oštećenje jetre te bubrega.

Sljedeća stepenica u terapiji IBD-a su kortikosteroidi koji imaju multidimenzionalni učinak u vidu inhibicije fosfolipaze A2, proupalnih citokina kao i transkripcije gena za NO-sintetazu te ciklooksigenazu-2. Kortikosteroidi koji su našli svoje mjesto u primjeni su budezonid, prednizolon, metilprednizolon i hidrokortizon. Kortikosteroidi su neizostavni dio terapije u

indukciji bolesti jer pokazuju brzi učinak, ali nisu indicirani u održavanju remisije zbog pojavnosti nuspojava nakon dugotrajne primjene. Sistemski primjenjivani kortikosteroidi u kroničnoj terapiji uzrokuju nuspojave koje obuhvaćaju mnogobrojne organske sustave u tijelu pa se tako njihova primjena povezuje s adrenalnom supresijom, imunosupresijom, osteoporozom, kataraktom, neuropatijom, hipertenzijom, hirzutizmom i dr. Predstavljaju temeljnu terapiju u aktivnom stadiju CB te su prvi izbor kod teškog UK. Trajanje terapije uz promptno praćenje brojnih laboratorijskih parametara je najviše osam tjedana nakon čega se postepeno ukida terapija.

U skupinu imunosupresiva korištenih u terapiji IBD-a ubrajaju se azatioprin te u *off-label* primjeni ciklosporin, metotreksat i 6-merkaptopurin. U literaturi se navodi da smanjuju potrebu za kortikosteroidima te su indicirani za dugotrajnu terapiju tj. za održavanje remisije. Imunosupresivi su inducirani za one pacijente kod kojih aminosalicilati nisu doveli do remisije bolesti, oni kod kojih se razvila steroid-ovisna bolest i kod onih kod kojih je bolest refraktorna uz primjenu kortikosteroida. Kao nuspojave primjene imunosupresiva navode se pankreatitis, supresija koštane srži, hepatitis i dr.

Biološka terapija predstavlja preposljednju stepenicu u „*step up*“ principu liječenja IBD-a. Prilikom liječenja UK i CB primjenu su našli TNF- $\alpha$  antagonisti poput infliksimaba, adalimumaba, cetrolizumaba i golimumaba koji svojim utjecajem na TNF- $\alpha$  moduliraju upalni, stresni i imunološki odgovor, staničnu proliferaciju i apoptozu. Primjenjivi su prilikom indukcije, ali i održavanju remisije. Pokazuju cijeli niz nuspojava koji zahvaćaju kardiovaskularni i živčani sustav kao i nuspojave koje nastaju na mjestu primjene istih.

Natalizumab je antagonist  $\alpha 4$  integrina te svoj učinak ispoljava učinkom na upalne imunološke stanice ometajući njihovu adherenciju i prolazak preko endotela. Od zabilježenih nuspojava nakon njegove primjene ističu se lokalne reakcije na mjestu primjene kao i leukoencefalopatija.

Nažalost gotovo polovica pacijenata na imunosupresivnoj terapiji izgubi terapijski odgovor tijekom prve godine postignuća remisije, a kao razlog se navode imunogenosti lijekova budući da su temeljeni na antitijelima. Navedeno se nastoji spriječiti konkomitantnom terapijom s imunomodulatorom primjerice azatioprimom te terapijom održavanja u redovitim intervalima.

Posljednja stepenica koja zaključuje terapiju IBD-a su kirurške intervencije (Ortner Hadžiabdić, 2022).

Dosadašnja istraživanja su pokazala pogodne učinke probiotika kod UK-a u induciranju i održavanju remisije te prebiotika u smanjivanju upale i postizanju remisije, ali ne i kod CB-i. Kod osoba koje boluju od IBD-a pokazala se blagotvorna i upotreba antidepresiva, ali je potrebno daljnje istraživanje jer nije dokazano da antidepresivi imaju protuupalni učinak kod oboljelih.

Uz farmakoterapiju koja uspješno okupira simptome ove bolesti sve se više dovodi u pitanje i raspravlja o utjecaju na psihološke ciljeve kako bi život osoba s ovom bolesti bio što prihvatljiviji. Modulacija kroničnog stresa i ostalih psiholoških faktora je važan i neophodan dio terapije s ciljem poboljšanja kvalitete života pogođenog pojedinca ovim podmklim stanjima (Labanski i sur., 2020).

Kao jedna od terapijskih mogućnosti za simptomatsko liječenje IBD-a se izdvaja i primjena kurkume koja je bogata flavonoidima, taninima, antocijanima, organskim kiselinama i dr. (Goulart i sur., 2021).

Dokazana je deficijencija vitamina D kod osoba s IBD-om te su nedavne studije pokazale da suplementacija vitaminom D može inducirati, ali i održavati remisiju bolesti imajući protuupalno djelovanje, ali i utjecaj na popravak mukozne intestinalne barijere čime se popravlja pacijentovo stanje, a s time i njegova kvaliteta života (Li i sur., 2018).

#### **4.1.3. Sindrom iritabilnog crijeva**

IBS je funkcionalni poremećaj crijeva karakteriziran simptomima nadutosti, poremećaja defekacije i bolova u abdomenu s prevalencijom u svijetu od oko 9% prema Rome IV kriteriju. Dijagnostički kriterij uzima u obzir prisutnost abdominalne boli kao i promjenu u formi i frekvenciji stolice. Prevalenciju je teško odrediti zbog samih dijagnostičkih kriterija koji su subjektivni te se smatra da je bolest učestalija u žena nego muškaraca (Ford i sur., 2020). Može se podijeliti na kronični ili ponavljajući kao i u četiri podvrste ovisno o probavnim karakteristikama koje se ispoljavaju kod oboljelih pa tako razlikujemo IBS sa zatvorom, IBS sa proljevom koji čini veliku većinu dijagnosticiranih slučajeva, IBS sa miješanim crijevnim navikama te nerazvrstani IBS (Grčić i sur., 2022.).

Bol koja je jedan od simptoma ove bolesti nije jasno lokalizirana i javlja se u području abdomena te se ponekad pogoršava unosom hrane, a ponajviše nakon izloženosti stresu i stresnim događajima. Bol je jedan od ključnih kriterija prilikom dijagnostike IBS-a, ona je

akutna, rekurentna, isprekidana te je najčešće lokalizirana u donjem dijelu abdomena te je također povezana s defekacijom i stanjima u kojima pacijent ima promjene u frekvenciji i konzistenciji stolice (Ford i sur., 2020).

Terapija IBS-a podrazumijeva usmjerenost na prehranu, farmakoterapiju i psihosocijalne intervencije te sveukupna terapija ovisi o razini jakosti simptoma pa se tako blagi oblik bolesti može liječiti promjenama životnog stila i prehrane dok se srednje jaki do jaki tretira primjenom farmakoterapije i psihološkim pristupom. Današnja terapija ne uspijeva uspješno okupirati simptome te se smatra da čak trećina pacijenata ne dobiva željeni odgovor primjenom trenutne terapije.

#### 4.1.3.1. Patofiziologija IBS-a

Zasad se ne zna pravi uzrok nastanka IBS-a iako se za nastanak „krive“ upalni ili zarazni procesi, intolerancija na hranu, stres, disbalans mikrobiote i hormona. Njegova je česta pojavnost i nakon preboljenja divertikulitisa i akutnog gastroenteritisa. Akutna gastrointestinalna oboljenja uzrokuju promjene u crijevnoj permeabilnosti, ali dovode i do disbioze crijevne mikrobiote. Promjena u sastavu mikrobiote crijeva kod IBS-a uzrokuje promjene u crijevnoj pokretljivosti, javlja se povećana propusnost crijevne barijere te dolazi i do pojave kronične upale. Sve navedeno rezultatno utječe na ENS i ostale dijelove crijevno-mozgovne osi. Kao i kod ostalih funkcionalnih bolesti crijeva i kod bolesnika s IBS-om dolazi do relativnog povećanja proupalnih bakterijskih vrsta kao što su bakterije obitelji *Enterobacteriaceae*, uz recipročno smanjenje bakterijskih vrsta roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Takve promjene dovode do dodatne aktivacije imunskih stanica čime dolazi do produkcije citokina. Kao i kod IBD-a patofiziologija se opisuje biopsihosocijalnim modelom pri čemu psihološki faktori kao i prijašnje infekcije GIT-a uzrokuju promjene u ENS-u koji ima važnu ulogu u regulaciji mukozne barijere i sekretornog odgovora u crijevima. Visceralna hipersenzitivnost koja se javlja u ovom poremećaju je karakterizirana promjenama u prefrontalnim kortikalnim regijama mozga kao i promjenama u silaznim putevima koji reguliraju osjete. Poremećen motilitet nastaje kao posljedica poremećene aktivnosti debelog crijeva dok se repetitivne kontrakcije tankog i debelog crijeva povezuju s pojavnosti abdominalne boli. Sve navedeno utječe i smanjuje kvalitetu života oboljelih (Ford i sur., 2020).

Mnogi pacijenti nastanak simptoma bolesti povezuju s prehrambenim navikama pa se da zaključiti da su obrasci prehrane kao i crijevna mikrobiota uvelike uključeni u patofiziologiju IBS-a.

Istraživanjima je potvrđena neodvojivost utjecaja stresa kako akutnog tako i kroničnog bilo da se on ispoljavao u dječjoj dobi ili adolescenciji na razvoj ove podmukle, kompleksne bolesti koja se sve više prikazuje kao kombinacija iritabilnog crijeva, a zbog povezanosti s mozgom preko crijevno-mozgovne osi i iritabilnog mozga. Različiti stresori uzrokuju promjene u zamršenim neuro-endokrino-imunološkim putevima. Promjene u tim putevima dovode do utjecaja na sve više istraživanu i intrigantnu crijevno-mozgovnu os čijim disbalansom dolazi do nastanka i pogoršanja simptoma bolesti (Mrduljaš-Đujić, 2015).

Osim crijevne mikrobiote, istraživanja navode da i psihološki stres pogoduje razvoju IBS-a jer stres može utjecati na sve već otprije navedeno tj. crijevnu osjetljivost, motilitet, izlučivanje, propusnost barijere kao i na imunološki sustav putem crijevno-mozgovne osi.

#### *4.1.3.2. Farmakoterapija IBS-a*

Farmakoterapija je usmjerena na dominantni simptom bolesti te se kod IBS-a s dijarejom kao dominantnim simptomom koriste antibiotici (npr. rifaksimn), periferni opioidni agonisti, kombinirani opioidni agonisti i antagonisti, sekvestranti žučne kiseline te antagonisti serotoninških 5-HT<sub>3</sub> receptora.

Rifaksimn je pokazao superiorni učinak u smanjenju generalnih simptoma IBS-a, nadutosti i proljeva. Prednost njegove primjene je visoka podnošljivost kao i mali rizik na razvoj nuspojava u usporedbi s placebom.

Loperamid kao lijek s antidijaroičkim učinkom je agonist perifernih  $\mu$ -opiodnih receptora čime svoj učinak ostvaruje inhibicijom peristaltike i redukcijom volumena stolice. Iako ima pozitivan učinak na konzistenciju stolice njegova primjena nije dovela do generalnog poboljšanja simptoma bolesti kao ni smanjenju abdominalne boli. Ograničenja primjene navedenog lijeka se odnose na njegovu primjenu u točno određenoj podskupini bolesti budući da može dovesti do teške konstipacije.

Eluksadolin pokazuje kombinirano djelovanje na opioidne receptore izražavajući agonističko djelovanje na  $\mu$ -opiodne receptore čime usporava crijevni motilitet i antagonističko na

$\delta$ -opioide receptore utječući na viscelarnu bol. Najčešća nuspojava primjene ovog lijeka su konstipacija i mučnina dok su ostale teže nuspojave poput disfunkcije sfinktera ili pankreatitisa rijetke, ali one predstavljaju kontraindikaciju kod primjene istih kao i kod osoba koje prekomjerno konzumiraju alkohol.

Kolestiramin, kolestipol i kolesevelam predstavljaju sekvestrante žučnih kiselina te su uvelike učinkoviti kod pacijenata s malapsorpcijom žučnih kiselina. Učinak se ispoljava promjenom konzistencije stolice i smanjenjem frekvencije crijevnog motiliteta. Iako pokazuju pozitivne učinke ograničenje njihove primjene se ogleda na razini farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima i to ponajviše na razini apsorpcije, kao i rizika nastanka konstipacije čiji nastanak se može svesti na minimum pravilnom titracijom doze lijeka.

Antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptora primjenjivi kod IBS-a su alosetron, ondasetron i ramosetron pri čemu je alosetron iznimno učinkovit pri smanjenju abdominalnih bolova, poboljšanju učestalosti i konzistencije stolice kao i sveukupnog poboljšanja kvalitete života osoba s IBS-om. Nuspojave koje se navode njegovom primjenom su ishemični kolitis tj. prolazno smanjenje krvnog protoka u debelom crijevu i konstipacija.

Druga krajnost koju karakterizira IBS je predominantna konstipacija te se stoga kod pacijenata koji izražavaju takve simptome u prvoj liniji liječenja primjenjuju sredstva koja povećavaju volumen stolice i osmotski laksativi. Gotovo pa polovica pacijenata s IBS-om nije zadovoljna okupacijom simptoma opstipacije u čijem se slučaju primjenjuju laksativi, ali oni u tim slučajevima nemaju utjecaj na abdominalnu bol i nelagodu. Spazmolitici se mogu također primjenjivati, ali kratkotrajno budući da ispoljavaju kolinergičke nuspojave.

Topljiva vlakna s psilijumom pokazuju poboljšanje sveukupnih simptoma IBS-a dok netopljiva vlakna mogu dodatno pogoršati simptome flatulencije i abdominalne boli. Polietilenglikol je pokazao bolju učinkovitost u smanjenju simptoma konstipacije u usporedbi s placebom.

Prokinetičko djelovanje pokazuju agonisti serotoninskih 5-HT<sub>4</sub> receptora poboljšavajući gastrointestinalni motilitet. Primjena određenih prokinetika poput tegaseroda je ograničena te je zbog kardiovaskularnih nuspojava odobren samo za liječenje pacijentica mlađih od 65 godina bez prisustva kardiovaskularnih bolesti. Prukaloprid s druge strane zbog velike selektivnosti ne pokazuje rizik od nastanka kardiovaskularnih nuspojava no njegova primjena nije dokazana kod osoba s IBS-om, već kod kronične idiopatske konstipacije stoga može biti upotrebljen kada se druge laksativne opcije pokažu neučinkovitima.

Nadalje intestinalni sekretogoci kao što su lubiproston, linaklotid i dr. imaju utjecaj na ionske kanale u enterocitima čime poboljšavaju gastrointestinalnu pokretljivost i konzistenciju stolice. Derivat prostaglandina lubiproston selektivno aktivira tip 2 kloridnih kanala čime stimulira sekreciju intestinalne tekućine. Pokazujući mali rizik nastanka nuspojava, a pozitivno utječući na konstipaciju i sveukupne simptome IBS-a u usporedbi s placebom pokazao se kao dobra opcija u liječenju ove funkcionalne bolesti crijeva s konstipacijom kao dominantnim simptomom.

Linaklotid je u dosadašnjim provedenim meta-analizama pokazao najbolji učinak pri smanjivanju abdominalne nadutosti, ali pokazuje veliki rizik od nastanka dijareje kao nuspojave.

IBS s miješanim crijevnim navikama predstavlja veliki izazov za dijagnostiku, a posljedično i terapiju pri čemu se medikacijsko liječenje prilagođava stanju bolesti.

U patofiziologiji IBS-a se napominje i važnost crijevno-mozgovne osi pa je druga linije liječenja usmjerena na centralno, neuromodulatorno djelovanje pri čemu se u tu skupinu ubrajaju TCA-i koji su u usporedbi s placebom pokazali veću pojavnost nuspojave, ali bi mogli biti učinkoviti kod pacijenata s predominantnim simptomima boli i dijareje. Antidepresivi se mogu primjenjivati kod pacijenata s kroničnom boli čime svoj učinak ostvaruju otpuštanjem endogenog adrenalina koji promovira aktivaciju silaznih inhibitornih puteva boli antagonizmom noradrenalina kao i regulacijom neuromodulatornog djelovanja serotonina. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) nisu pokazali jednaku učinkovitost kao TCA u jednakoj indikaciji, ali se mogu primjenjivati kod pacijenata s konstipacijom zbog njihovih prokinetičkih učinaka. Uska povezanost crijeva i mozga preko crijevno-mozgovne osi ukazuju na važnost primjene lijekova koji djeluju na jedno od tih područja tako da se preporuča primjena visceralnih analgetika kao i primjena agonista te antagonista serotonina ovisno o tipu IBS-a. Tako je kod izražajnije dijareje preporučena primjena alosentrona (antagonist 5HT-3 receptora koji ima ograničenu primjenu samo kod rezistentnih pacijenata) kao i antikolinergici selektivnog M3-tipa.

Bol je subjektivan osjećaj koji je teško objektivno kategorizirati prema jačini, ali je sigurno jedan od parametara koji umanjuje funkcionalnu sposobnost osobe i uvelike smanjuje kvalitetu života stoga ju je važno što uspješnije i bolje okupirati.

U liječenju boli kod IBS-a mogu se primjenjivati  $\alpha$ 2-adrenergici kao što je klonidin zatim antagonisti kolekistokinina (fedotozin) te antagonisti neurokinina koji su u fazi ispitivanja.



Abdominalna bol koja se javlja kod svih podtipova IBS-a nastaje kao posljedica viscerarne hipersenzitivnosti te abnormalne kontrakcije mišićnih slojeva GIT-a. Antispazmolitički lijekovi smanjuju kontrakcije GIT-a djelujući ili antikolinergički ili djelujući blokadom na kalcijeve ionske kanale.

Antikolinergici svoje povoljne učinke na navedena stanja ostvaruju usporavanjem motiliteta crijeva te smanjivanjem sekretorne aktivnosti probavnog sustava, a imaju i relaksirajuće djelovanje na žučni mjehur i vodove. Antikolinergici se mogu podijeliti u dvije skupine: atropin te sintetičke koji se nadalje dijele na tercijarne i kvarterne amonijeve spojeve koji su zbog svojih karakteristika smanjene topljivosti u vodi prihvatljiviji time što imaju manji rizik od razvoja nuspojava vezanih za SŽS (Bonetto i sur., 2021; Ford i sur., 2020; Francetić i sur., 2015).

Istraživanja provedena do danas ukazuju da primjena probiotika ima povoljan utjecaj na poboljšavanje simptoma IBS-a, dok se za prebiotike navode pozitivni i negativni učinci (Grčić i sur., 2022).

Istraživanja ukazuju na činjenicu da smanjena kvaliteta života bolesnika s IBS-om nije povezana s ozbiljnošću simptoma već nastaje kao posljedica ekstraintestinalnih činitelja, a prije svega veliku važnost u tome ima utjecaj stresa.

Osobe koje boluju od ove bolesti često iskazuju i gastrointestinalno specifičnu anksioznost karakteriziranu nastankom autonomnog i neuroendokrinog odgovora, visceralne boli i gastrointestinalnih simptoma. Osobe koje boluju od ove neugodne bolesti osjećaju veće senzacije prilikom izlaganja stresorima te su prekomjerno oprezni prilikom nastanka bilo kakvih tjelesnih senzacija čime dolazi do još jačeg rasplinjavanja njihovog anksioznog stanja.

IBS je jedan od najčešćih funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja nepoznate patogeneze kojeg karakterizira prisutnost ozbiljnih simptoma koji imaju velik utjecaj na kvalitetu života pojedinaca.

U bilateralnoj povezanosti crijevno-mozgovne osi serotonin kao neurotransmitor igra vrlo važnu ulogu s obzirom da može regulirati gastrointestinalni motilitet te viscerarnu osjetljivost kao i mukoznu sekreciju aktivacijom intrinzičnih ekscitacijskih tako i enteričkih inhibitornih motoričkih neurona. Serotonin može inducirati kolinergičke neurone na produkciju acetilkolina i posljedično tome dovodi do kontrakcije glatkih mišića, a kontrastno tome i do aktivacije inhibitornih neurona na proizvodnju dušikovog oksida i relaksacije glatkih mišića.

Točan razlog utjecaja disbalansa crijevne mikrobiote na pojavnost simptoma IBS-a nije poznat, ali smatra se da interakcija između crijevne mukoze i mikroba može promijeniti mikrookoliš i time dovesti do disbalansa.

Kratkolančane masne kiseline kao produkti crijevnih mikroba imaju pozitivan utjecaj na crijevni mikrookoliš te povišena koncentracija dovodi do smanjenja pH pri čemu je povećana proliferacija probiotičkih bakterija dok je ona patogenih smanjena.

U provedenoj meta-analizi se došlo do zaključka da je razina serotonina u krvi oboljelih pacijenata viša u usporedbi s zdravom kontrolnom grupom, ali nije došlo do statistički značajnije razlike u razini kratkolančanih masnih kiselina u oboljelih komparativno s zdravom kontrolom. 95% humanog serotonina dolazi iz crijeva; prvenstveno mukoznog sloja i enterokromofilnih stanica. Utjecaj serotonina na simptome IBS-a prvenstveno boli kao i dijareje te konstipacije je prepoznat pa se on koristi kao jedna od terapijskih mogućnosti u liječenju istih.

Kratkolančane masne kiseline su vrsta zasićenih masnih kiselina uključujući octenu, butansku, izobutansku, izopentonsku, kaproičnu kiselinu i izokaproičnu kiselinu te se većina njih apsorbira u crijevima pa se vrlo mali postotak može detektirati u fecesu. Iako neke studije ukazuju na razlike u razini i vrsti kratkolančanih kiselina u fecesu oboljelih i povezanost toga na simptome oboljelih u odnosu na zdravu kontrolu ova provedena meta-analiza nije došla do takvog zaključka što sugerira da crijevna mikrobiota i na druge načine utječe na simptome IBS-a osim razlike u kratkolančanim masnim kiselinama (Luo i sur., 2021).

#### **4.2. Alternativni načini liječenja poremećaja GIT-a**

Osim standardne farmakoterapije usmjerene na simptome bolesti sve se više pridaje važnosti i alternativnim načinima liječenja poremećaja GIT-a u koje se ubrajaju primjena probiotika, prebiotika kao i postupak transplantacije fekalne mikrobiote te brojne nefarmakološke mjere.

#### 4.2.1. Probiotici

Prema ISAPP-u (engl. *International Scientific Association for probiotics and prebiotics*), probiotici su živi organizmi koji uneseni u organizam u prikladnim količinama dovode do pozitivnih učinaka na zdravlje pojedinca ([www.isappscience.org](http://www.isappscience.org)).

Tradicionalno je poznato da fermentirana hrana poput kiselog kupusa ili kimčija ima pozitivne učinke na zdravlje te da ona sadrži žive mikrobe, ali oni su uvelike neokarakterizirani i njihov znanstveni učinak na zdravlje nije dokazan stoga se ne nazivaju probioticima.

Probiotici se razlikuju prema rodu, vrsti i soju te im se s obzirom na tu podjelu pripisuju različiti učinci na mikrobiotu i cjelokupno zdravlje osobe koja ih primjenjuje. Probioticima se smanjuje rizik nastanka proljeva uzrokovanih antibioticima, dokazano je i skraćivanje vremenskog perioda infekcija gornjih dišnih puteva poput prehlade kao i probavnih infekcija. Probioticima se pripisuje i pogodan učinak smanjivanje nelagode kod osoba oboljelih od IBD-a. Iz navedenog se može zaključiti i sve više studija potvrđuje da primjena adekvatnog probiotika nema samo utjecaj na gastrointestinalni već i na mnoge druge sustave u tijelu poput urogenitalnog kao i učinak na kožu te jetra.

Probiotici poboljšavaju sastav i raznolikost mikrobiote crijeva, smanjuju propusnost crijevne barijere i sprječavaju translokaciju bakterija, poboljšavaju cijeljenje rana u crijevima, potiskuju rast patogenih bakterija, a pojačavaju rast dobrih bakterija (Zagórska i sur., 2020).

Probiotici se mogu primjenjivati u terapijske svrhe, ali i profilaktički s ciljem modifikacije mukozne, epitelne, intestinalne, ali i sveukupne sistemske imunosne aktivnosti čime se postiže pozitivan učinak na ljudsko zdravlje.

Meta analiza provedena od strane El Dibe i sur. (2021) proučavala je utjecaj primjene probiotika određenih rodova bakterija na anksiozna i depresivna stanja te su došli do zaključka da primjena probiotika ima pozitivan učinak na navedena stanja ovisno o alatu koji se koristi za procjenu njihove težine te je većina randomiziranih kontroliranih studija to i potvrdila. Ovom meta-analizom nije potvrđen pozitivan utjecaj probiotika na štetne učinke anksioznosti i depresije koje oni imaju na ostale sustave u tijelu poput mučnine, abdominalne boli, promjene u apetitu, konstipaciji i dr. Autori su naveli da je potrebno provoditi dodatna istraživanja s duljim vremenom naknadnog praćenja kako bi se zaključci na ovu temu mogli donositi s većom sigurnosti.

Često prisutan simptom abdominalne boli kod pacijenata s IBS-om preporučeno od strane American College of Gastroenterology (ACG) može se umanjiti oralnom primjenom probiotika kao suportivnom terapijom IBS-a. Nekoliko probiotičkih vrsta se u provedenim kliničkim istraživanjima pokazalo učinkovitim u smanjenju simptoma IBS-a, a posebice predominantnog simptoma abdominalne boli (Xu i sur., 2021; Ritchie i Romanuk, 2012; McFarland, 2008).

Trenutno najčvršći dokazi o pozitivnom učinku probiotika na simptome oboljelih od IBS-a se pripisuje vrsti *Bifidobacterium longum* 35624 budući da je većina kliničkih istraživanja došla do zaključka da uzimanjem ove vrste dolazi do redukcije abdominalne boli, nadutosti, poremećaja motiliteta crijeva u razdoblju od samo jednog tjedna uzimanja istog (Whorwell i sur., 2006; O'Mahony i sur., 2005). Još jedna vrsta probiotika u kliničkim istraživanjima istaknula se svojim benefitom poboljšanja kvalitete života oboljelih, smanjenja nadutosti, povraćanja, abdominalne boli kao i frekvencije defekacije u usporedbi s placebom uzimajući se u razdoblju od 56 do 90 dana. Svi se navedeni pozitivni učinci pridodaju vrsti *Bacillus coagulans* (McFarland i sur., 2021; Gupta i Maity, 2020; Majeed i sur., 2016; Hun, 2009).

Osim navedenih pozitivne učinke mogle bi imati i druge vrste probiotika kao što su žive ili toplinom inaktivirane *B. bifidum* MIMBb75 (Andresen i sur., 2020; Guglielmetti i sur., 2011), *Lactiplantibacillus plantarum* (McFarland i sur., 2021; Ducrotté i sur., 2012; Niedzielin i sur., 2001; Nobaek i sur., 2000) kao i *Lactobacillus acidophilus* (Martoni i sur., 2020). Dakako i mnogi drugi probiotici su bili predmet mnogobrojnih kliničkih istraživanja no dokazi za njihovu primjenu kod IBS-a su kontradiktorni i limitirani (Lyra i sur., 2016; Mølenberg Begtrup, 2013; Choi i sur., 2011; O'Mahony i sur., 2005; Kim i sur., 2003). Iako ACG preporuča primjenu kombinacije probiotika s ciljem smanjenja generalnih simptoma IBS-a preporuka se smatra slabom, a razlog je slaba kvaliteta dostupnih dokaza (Lacy i sur., 2021; Ford i sur., 2018).

Pozitivni učinci primjene alternativnoga načina liječenja probioticima je vidljiva i kod UK. Meta-analiza kliničkih istraživanja pokazala je da primjena probiotika povećava razinu remisije oboljelih od UK u usporedbi s placebom (Chen i sur., 2021; Pabón Carrasco i sur., 2020; Shen i sur., 2014). Meta-analiza provedena od strane Astóia i sur. (2019) sugerira da proizvodi koji sadrže vrstu *Bifidobacteria* su učinkovitiji od onih koji ju nemaju u svom sastavu. Većina dostupnih studija je mala, niske kvalitete, a poneke su pokazale i nedostatak benefita na navedeno stanje.

Primjena probiotika se proučava i u održavanju remisije UK. Meta-analiza tri klinička slučaja došla je do zaključka da primjena probiotika reducira pojavu relapsa u 40% više pacijenata u

usporedbi s primjenom placeba (Pabón-Carrasco i sur., 2020). Studije su došle do različitih zaključaka pa neke govore u prilog primjene specifične kombinacije probiotika čime se prevenira relaps pacijenata koji su u remisiji (Shen i sur., 2014; Miele i sur., 2008) dok druge studije tu činjenicu opovrgavaju (Chen i sur., 2021; Wildt i sur., 2010; Shen i sur., 2014). Zaključno, potrebno je provoditi dodatne studije u budućnosti kako bi se došlo do konkretnih zaključaka koji su probiotici, ako uopće jesu učinkoviti za ovu namjenu.

No ipak, unatoč brojnim pozitivnim učincima probiotika na ljudsko zdravlje, treba imati na umu i dokazan rizik primjene istih kod određenih populacija kao što su imunokompromitirani pacijenti, nedonoščad i osobe s „kratkim crijevom“ ([www.isappscience.org](http://www.isappscience.org)) tj. kod onih kod kojih je zbog funkcionalnog ili fizičkog nedostatka određenog dijela tankog crijeva smanjena apsorpcija tekućine i nutrijenata.

#### 4.2.1.1. Fermentirano mlijeko

Provedena mala klinička studija koja je uključivala pacijente s IBS-om je pokazala da konzumacija specifičnog probiotičkog fermentiranog mlijeka koji sadržava *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium longum* 200 g dvaput na dan u razdoblju od mjesec dana smanjuje simptome IBS-a kao što je abdominalna bol (Zeng i sur., 2008). Druga, veća klinička studija koja je pratila pacijente s IBS-om je došla do zaključka da pijenjem 125 g specifičnih fermentiranih mliječnih proizvoda koji sadržavaju *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 dvaput na dan tijekom 6 tjedana poboljšavaju kvalitetu života i smanjuju nadutost u usporedbi s konzumacijom jogurta koji je temperaturno tretiran (Guyonnet i sur., 2007).

#### 4.2.2. Prebiotici

Prema ISAPP-u prebiotici su supstrati koje mikroorganizmi domaćina selektivno iskorištavaju dobivajući time zdravstvenu korist. Prebiotici mogu biti prirodni ili umjetno sintetizirani. Provedena istraživanja ukazuju na imunomodulatorno djelovanje prebiotika, zatim im se pripisuju zasluge smanjenja infekcija kao i učinak na kardiometaboličko zdravlje pri čemu su

se istraživanja provodila uzimajući u obzir topljiva vlakna poput inulina, fruktooligosaharida te oligosaharida iz ljudskog mlijeka ([www.isappscience.org](http://www.isappscience.org)).

Prebioticima se kao i probioticima pripisuju pozitivni učinci na mentalno zdravlje pa se tako prehrana bogata voćem i povrćem koja sadrži protuupalne i antioksidativne polifenole te topljiva vlakna povezuje sa smanjenim rizikom za razvoj depresije (Herselman i sur., 2022).

Sve se više pridaje na važnosti primjene probiotika i prebiotika kao i njihove kombinacije tada zvane simbiotici s ciljem održavanja ravnoteže cjelokupnog organizma i sprječavanja bolesti različitih organskih sustava.

#### 4.2.2.1. Guar guma

Guar guma je vlakno koje formira gel sjemenke guar biljke (*Cyamopsis tetragonoloba*). Svoju je primjenu našla kao zgušnjivač hrane, ali i kao dodatak prehrani. Guar guma pokazuje brojne benefite u gastrointestinalnom sustavu uključujući apsorpciju viška tekućine kod osoba s proljevom, omekšava stolicu kod osoba sa zatvorom, a s time u vezi pomaže i u normalizaciji sadržaja vlage u stolici. Osim navedenog primijenjena guar gume smanjuje i apsorpciju kolesterola i šećera u crijevima ([www.webmd.com](http://www.webmd.com)).

Provedena klinička istraživanja u odraslih s IBS-om pokazuju da primjena navedene tvari u dozi od 5 do 10 grama u periodu od tri mjeseca poboljšava simptome abdominalne boli, crijevnih funkcija kao i cjelokupnu kvalitetu života u usporedbi s osnovnom vrijednošću ili primjenom pšeničnih mekinja (Parisi i sur., 2005; Parisi i sur., 2002).

Romano i sur. (2013) proveli su malu kliničku studiju koja je uključivala djecu starosti 8 do 16 godina koji su izražavali simptome kronične abdominalne boli i IBS-a i došli do zaključka da primjena djelomično hidrolizirane guar gume u dozi od 5 grama kroz mjesec dana umanjuje učestalost simptoma i normalizira rad crijeva u usporedbi s placebo, ali nažalost nije došlo do smanjivanja simptoma abdominalne boli.

Primjena specifičnih proizvoda koji sadrže guar gumu poput *Resource Optifibrea* tvrtke Nestle® u malom kliničkom istraživanju koja je uključivala djecu starosti 1 do 18 godina s IBS-om je došla do zaključka da primjena navedenog proizvoda u razdoblju od barem 6 do 8 tjedana poboljšava konzistenciju stolice, ali i umanjuje abdominalnu bol (Paul i sur., 2011).

#### 4.2.2.2. Pšenične mekinje

Kod pacijenata s blagim do umjerenim simptomima IBS-a provedeno je istraživanje koje je obuhvaćalo primjenu pšeničnih mekinja 30 grama dnevno u periodu od mjesec dana čime bi se mogli smanjiti simptomi abdominalne boli i poboljšati rad crijeva. Provedeno istraživanje je došlo i do zaključka da primjena pšeničnih mekinja ipak nije toliko učinkovita za razliku od primjene djelomično hidrolizirane guar gume (Parisi i sur., 2002).

#### 4.2.2.3. *Psyllium*

*Psyllium*; ispaghula; (lat. *Plantago Ovata*) tj. indijski trputac je biljka koja posjeduje blagotvorne učinke na gastrointestinalni sustav. Ljuske sjemena ove biljke se koriste kao laksativ i omekšivač stolice, a k tome još i pozitivno utječu na redukciju kolesterola. One apsorbiraju vodu u želudcu i time dovode do stvaranja mase koja stimulira crijeva kod konstipiranih osoba. Nasuprot tome; kod osoba s dijarejom mogu usporiti rad crijeva. Osim kod navedenih stanja navedeni su i pozitivni učinci njegove primjene kod IBS-a, ali i bolesti srca te dijabetesa. Potrebno ga je konzumirati s dovoljnom količinom tekućine, a od nuspojava njegove primjene ističu se pojava plinova, abdominalne boli, dijareja, konstipacija i mučnina. Budući da sadrži veliku količinu vlakana može usporiti ili ubrzati apsorpciju brojnih lijekova poput olanzapina, metformina, glutformina stoga je potrebno odvojiti njegovu primjenu od primjene potencijalno interaktivne farmakoterapije kako bi se spriječile neželjene posljedice ([www.webmd.com](http://www.webmd.com)).

Većina dokaza upućuje na činjenicu da ljuske sjemena *psylliuma* pozitivno utječu na stanje dijareje, konstipacije, abdominalne boli i sveukupnog općeg stanja osoba s IBS-om (Bijkerk i sur., 2009; Prior i Whorwell, 1987; ; Ritchie i Truelove, 1979).

Meta-analiza kliničkih slučajeva provedena od strane Forda i sur. (2008) govori u prilog tome da primjena *psylliuma* može reducirati rizik perzistentnih simptoma IBS-a za 22% u usporedbi s placebo. U studijama koje su uzimane u obzir *psyllium* se konzumirao u podijeljenim dozama od 6,4 do 30 g kroz razdoblje od četiri mjeseca (Bijkerk i sur., 2009; Ritchie i Truelove, 1979).

### 4.2.3. Transplantacija fekalne mikrobiote

Navedeni medicinski postupak ima dugu povijest primjene koji seže u 4. st. kada je korišten u tradicionalnoj kineskoj medicini pa sve do danas kada se sve više istražuje i razvija te ga je FDA 2013.g. proglasila eksperimentalnim lijekom koji se koristi za liječenje gastrointestinalnih bolesti uključujući UK, konstipaciju, IBD, Parkinsonovu bolest i dr.

Navedeni postupak uključuje transplantaciju stolice zdravog pojedinca u GIT oboljelog (Adak and Khan, 2019).

Eksperimentalne studije na glodavcima su došle do zaključka da dolazi do promjene u obrascima ponašanjima kao posljedica transplantacije fekalne mikrobiote čime posljedično dolazi do promjena u crijevnoj mikrobioti.

Zheng i sur. (2016) transplantirali su fekalnu mikrobiotu bolesnika s depresijom u miševe bez mikroba (engl. *germ free*) te se kod njih razvilo ponašanje slično depresiji uspoređujući s kontrolnom skupinom koju su činili miševi s transplantiranom fekalnom mikrobiotom zdravih ljudi.

Dok je Zheng provodio samo izravnu transplantaciju fekalne mikrobiote depresivnih odnosno zdravih pojedinaca; Kelly i sur. (2016) štakorima su prvotno primjenom antibiotskih koktela razorili mikrobiotu crijeva te su jednoj skupini štakora transplantirali fekalnu mikrobiotu bolesnika s depresijom, a kontrolnoj skupini transplantirali su fekalnu mikrobiotu zdravih ljudi. Rezultat je bio istovjetan onom do kojeg je došao Zheng tj. u populaciji štakora kojima je transplantirana fekalna mikrobiota bolesnika s depresijom došlo do razvoja ponašanja sličnog depresiji kao i anhedonije, anksioznosti, ali i poremećaja metabolizma triptofana uspoređujući s kontrolnom skupinom.

Kod ljudi se transplantacija fekalne mikrobiote koristi se kao uhodana metoda terapije infekcijom *Clostridioides difficile* s uspješnosti od 80% do 90%, a pokazala je i potencijal u drugim stanjima kao što su gastrointestinalne, metaboličke, imunološke bolesti kao i neuropsihijatrijska stanja uključujući i autizam. Studije slučajeva pokazuju obećavajuće rezultate u primjeni navedene metode prilikom liječenja depresivnih simptoma, bipolarnog poremećaja te IBS-a. Ovaj tip terapije je primjenjiv i siguran za sve, od imunokompromitiranih do pedijatrijske populacije ukoliko se poštuju striktni zahtjevi ovog postupka.



Studija koju provode Green i sur. (2023) je prva randomizirana, trostruko slijepa, placebom kontrolirana studija koja istražuje utjecaj transplantacije fekalne mikrobiote kao terapiju velikog depresivnog poremećaja u odraslih. Studija je započela 2023. godine i prati se kroz šestomjesečno razdoblje te se autori nadaju da će usprkos maloj grupi promatranih doći do zaključaka koji će poduprijeti njihovu tezu te dati mnoge odgovore uključujući i to koliko je promjena u crijevnoj mikrobioti povezana s onom primljenom od donora čime bi došli do hvalevrijednih zaključaka u smislu doze i učestalosti primjene istih.

Transplantacija fekalne mikrobiote se pokazala sigurnom i učinkovitom terapijom za djecu i odrasle s IBD-om. Pretpostavlja se da je navedena terapija slamka spasa za refraktorni oblik bolesti te se pretpostavlja da će postati inicijalna standardizirana terapija za IBD. Trenutno su oskudni podaci koji se odnose na sigurnost dugotrajne primjene navedene terapije (Fang i sur., 2018).

#### **4.2.4. Nefarmakološke mjere u liječenju funkcionalnih bolesti GIT-a**

Danas je liječenje funkcionalnih bolesti GIT-a pretežito simptomatsko lijekovima koji su karakterizirani brojnim nuspojavama, međusobnim interakcijama kao i interakcijama s drugim lijekovima, visokim troškovima, dugotrajnom terapijom te rizikom od ovisnosti. S druge strane, nefarmakološke mjere su pokazale pozitivan učinak kod svih obrađenih funkcionalnih bolesti GIT-a u usporedbi s placebom čime se dolazi do zaključka da su one vrlo bitne u kontekstu poboljšanja kvalitete života oboljelih kao i povećanja uspješnosti liječenja u kombinaciji s farmakoterapijom. No usprkos svim benefitima, nefarmakološke mjere su često marginalizirane u ljekarničkom savjetovanju.

Pacijenti s funkcionalnim bolestima GIT-a često obolijevaju od psihičkih poremećaja kao što su anksioznost, a posljedično tome i depresija te su stoga kandidati za psihoterapiju koja uključuje KBT, dinamsku psihoterapiju i relaksaciju te su randomizirane kontrolirane studije pokazale veću učinkovitost istih od medikamentozne terapije. Ostale navedene nefarmakološke mjere koje su imale pozitivan učinak na psihofizičko stanje pacijenata su navedene u Tablici 2. Pozitivan učinak terapije se očekuje kod onih koji su svjesni uloge i učinka terapije, uloge stresa u njihovom poremećaju kao i kod onih koji pate od anksioznosti, depresije, boli u trbuhu koja nastaje i nestaje nakon obroka, dijareje. Potrebno je imati pozitivan stav u vezi terapije i biti uporan, a također učinci terapije vidljivi su godinama čime se mogu smanjiti dijagnostičke pretrage što je pozitivno i sa ekonomske strane. Dakako je pozitivan utjecaj i na opće

zdravstveno i psihološko stanje oboljelih (Mrduljaš-Đujić, 2015). Sve od navedenog upućuje na potrebitost nefarmakoloških mjera prilikom ljekarničkog savjetovanja.

Tablica 2. Nefarmakološke mjere u liječenju funkcionalnih bolesti GIT-a

|  |
|--|
| kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) |
| <i>mindfulness</i>                     |
| akupunktura                            |
| promjena obrazaca prehrane             |
| hipnoterapija                          |

#### 4.2.4.1. Kognitivno bihevioralna terapija

KBT je čvrsto utemeljena na znanstvenim dokazima te je karakterizirana usmjeravanjem na kognicije tj. misli kao jedan od parametara te na bihevioralni dio tj. ponašanje. Osnova ovog pristupa temelji se na pretpostavci da se mijenjanjem jednog od navedenog parametra dakle ili misli ili ponašanja utječe na drugo, a rezultatno tome i na emocije. Primjenjivana je na širok spektar poremećaja kako depresije i anksioznosti tako i različitih poremećaja ponašanja, fobija, paničnih napadaja i straha zbog zdravstvenog stanja u kojem se pojedinac može naći ([www.psiholog-melitaladika.hr](http://www.psiholog-melitaladika.hr)).

KBT je pokazala pozitivan učinak kod obrađenih funkcionalnih bolesti GIT-a pa budući da je desetljećima poznata povezanost psiholoških odrednica i FD-e te se smatra da pacijentovo mentalno stanje utječe na nastanak simptoma u gornjem dijelu GIT-a kao terapija se koristi KBT, ali i hipnoterapija te psihoterapija. Navedeno se naziva i biopsihosocijalni model FD-e koji nastaje kao posljedica poremećaja crijevno-mozgovne osi.

Pacijenti s FD-om često imaju i druge komorbiditete kao što su anksioznost, depresija ili somatizacija te mnoge studije pretpostavljaju da oni prethode te imaju veliku ulogu u patogenezi FD-e. Mentalno stanje i stabilnost pacijenta uvelike utječe na pojavnost simptoma FD-e pretežito zbog umreženosti crijevno-mozgovne osi preko eferentnih puteva koji primaju informacije od strane vagalnog živca i simpatetičkog lanca. Stres također igra veliku ulogu u stanjima FD-e posebice prilikom percepcije osjeta boli.

Pozitivni učinci psihoterapije kao i KBT-a se mogu očekivati kod pacijenata koji su voljni prihvatiti takav način liječenja kao i kod onih koji znaju da FD nije samo organski poremećaj već da velik utjecaj ima i psihološko stanje i izloženost stresorima. Velik je problem i manjak prihvatljivog kadra kao i interdisciplinarnih timova koji je sposoban i ima znanje nositi se s ovom problematikom (Rodrigues i sur., 2021).

KBT je kod pacijenata s IBS-om usmjerena na rješavanje problema boli kao središnje katastrofične misli te predstavlja središnji motiv u povezanosti depresije i boli pacijenata s funkcionalnom bolesti crijeva (Mrduljaš-Đujić, 2015). Također je istraživanjima pokazano da je KBT važna varijabla terapije IBS-a jer je temelj njezinog pristupa usmjeren na mijenjanje stava o negativnoj percepciji bolesti.

Udruženje američkih gastroenterologa za pacijente s umjerenim do značajnijim tegobama podržavaju primjenu KBT i hipnoze kod pacijenata s IBS-om.

Pozitivni klinički odgovor KBT-om su pokazali i Jacobs i suradnici (2021) objasnivši to utjecajem navedene metode na strukturalne kao i funkcionalne veze u mozgu, ali i promjenom crijevne mikrobiote. KBT psihološkim pristupom modulira funkcionalnost mikrobiom-crijevno-mozgovne osi, a time utječe i na patofiziologiju IBS-a i nastanak perifernih simptoma bolesti. Iako nema čvrstih dokaza koji bi to mogli potvrditi smatra se da različiti sastav crijevne mikrobiote koji pak ovisi o različitim obrascima prehrane kod osoba s IBS-om utječe na nastanak različitog odgovora na KBT i u budućnosti se predlaže da se oboljeli diferenciraju na temelju mikrobnih biomarkera i time dobiju kvalitetnu skrb koja uključuje i KBT. Zaključak provedene studije je da nefarmakološki, nedijetetski uvjeti mogu promijeniti i utjecati na ključne komponente u crijevno-mozgovnoj osi, a rezultatno tome i na simptome IBS-a.

#### *4.2.4.2. Mindfulness*

*Mindfulness* je vrsta meditacije u kojoj se pojedinac orijentira na tjelesne senzacije i osjećaje u trenutku izbjegavajući njihovo osuđivanje i tumačenje. Tehnika uključuje vježbe disanja, vođeno zamišljanje situacija kao i druge postupke kojim se želi opustiti tijelo i smanjiti stres. Provedena klinička istraživanja su potvrdila prihvatljivost ove metode za stanja kao što su stres, anksioznost, depresija, hipertenzija, bol i nesаница, a poneka istraživanja ukazuju na pozitivne učinke i kod astme te fibromijalgije ([www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org)).

*Mindfulness* se kao nefarmakološka terapija pokazala učinkovitom prilikom poboljšanja simptoma primarne bolesti; IBS-a. Provođenje navedene nefarmakološke terapije je u pozitivnoj korelaciji s poboljšanjem psihološkog stanja oboljelog. Kod IBS-a ova bi se meditacija mogla koristiti s ciljem smanjenja gastrointestinalnih senzacija te posljedično tome i smanjenjem gastrointestinalno povezane anksioznosti.

Istraživanje koje su proveli Kearney i sur. (2011) fokusiralo se na smanjivanje simptoma IBS-a kod veterana koji su prošli dvomjesečni tečaj *mindfulnessa* te su redovito pratili stanje evaluacijom simptoma prema zadanim kriterijima. Studijom se došlo do zaključka da su sudionici iskusili značajno poboljšanje kvalitete života s IBS-om kao i smanjenje gastrointestinalno specifične anksioznosti. Autori navode da je potrebno provesti još randomiziranih kontroliranih studija *mindfulnessa* na IBS s još duljim vremenom praćenja kako bi se dodatno provjerili njihovi zaključci.

U proučavanom članku se više puta navodi važnost individualiziranog pristupa pacijentima s funkcionalnim bolestima crijeva kako bi stekli povjerenje u liječnika budući da se objektivni i subjektivni parametri bolesti često ne podudaraju i pacijenti su uvjereni da s njima još nešto više nije u redu. Individualizirani, profesionalni i detaljni pristup svakom pacijentu ima i pozitivan ekonomski učinak jer se smanjuje količina provedenih laboratorijskih i drugih testova s ciljem pravilne dijagnostike i liječenja istih.

#### 4.2.4.3. Akupunktura

Akupunktura predstavlja tradicionalni, nefarmakološki pristup liječenju FD-e te su dvije provedene meta-analize koje su uključivale preko dvadeset randomiziranih kontroliranih studija pokazale superioran učinak njezine primjene u odnosu na uobičajenu farmakoterapiju. Pokazano je i da je akupunktura poboljšala učinak provedene farmakoterapije budući da je karakterizirana centralnim učinkom koja uključuje utjecaj na homeostazu aferentnih mozgovnih puteva (Sayuk i Gyawali, 2020).

Meta-analiza preliminarnih kliničkih istraživanja govori u prilog da je akupunktura učinkovitija od primjene cisaprida, domperidona i itoprida te da je elektroakupunktura učinkovitija od itoprida (Zhang i sur., 2020). Individualna kliničke studije pacijenata s FD-om su došle do zaključka da je akupunktura u kombinaciji s farmakoterapijom koja uključuje primjenu

prokinetika, antacida i antidepresiva učinkovitija u okupaciji simptoma od same primjene farmakoterapije (Kwon i sur., 2021).

#### *4.2.4.4. Promjena obrazaca prehrane*

Obrasci prehrane čine vrlo veliku ulogu u održavanju cjelokupnog zdravlja te pacijenti s FD-om često povezuju pojavnost simptoma s određenim okidačima. Pojavnost simptoma se povezuje i s mikroupalom kao i sa prisutnošću antigena hrane budući da dolazi do povišenja eozinofila u duodenalnoj regiji. Savjeti za promjene obrazaca prehrani su varijabilni i uključuju promjenu količine unesene hrane, učestalost obroka kao i specifične namirnice. Povećani unos proteina i masti se povezuje s epigastričnim bolnim sindromom dok se unos alkohola, kofeina i začinjene hrane dovodi u pozitivnu korelaciju sa simptomima karakterističnim za postprandijalni distres sindrom. Potrebna su dodatna klinička istraživanja kojima bi se navedeni navodi mogli dodatno potvrditi (Sayuk i Gyawali, 2020).

Promjena prehrambenih navika je jedna od najvažnijih nefarmakoloških mjera u terapiji IBS-a, a odnosi se na izbjegavanje obilnih obroka kao i izbjegavanje preskakanja obroka, dovoljan unos tekućine kao i izbjegavanje unosa kave i gaziranih pića, reduciran unos masti, neprobavljenih vlakana kao i namirnica koji uzrokuju flatulenciju poput svježeg voća. Restrikcija unosa fermentiranih oligo-, di- i monosaharida kao i poliola npr. laktoze, fruktoze, sorbitola može inducirati intestinalnu fermentaciju i stoga pogoršati stanje boli i flatulencije (Bonetto i sur., 2021).

#### *4.2.4.5. Hipnoterapija*

Hipnoza je promijenjeno stanje svijesti, nalik snu koje je izazvano ponavljajućim izrekama ili kretnjama hipnotizera pri čemu je hipnotizirana osoba u potpunosti usredotočena na hipnotizera i ono što mu kaže. Hipnoza je pronašla svoje mjesto u ublažavanju kronične boli, ali i boli u zubarstvu i kod nekih kirurških zahvata.

Poneka klinička istraživanja pokazuju da 4 do 12 individualnih ili grupnih seansi crijevno-usmjerene hipnoterapije provedene u razdoblju od mjesec dana do tri mjeseca sa ili bez vježbanja navedenog pristupa u udobnosti svog doma reduciraju ozbiljnost sveukupnih ili individualnih simptoma IBS-a do godine dana u usporedbi sa standardnom kao i suportivnom

terapijom (Lövdahl i sur., 2022; Gerson i sur., 2015; Phillips-Moore i sur., 2015; Lindfors i sur., 2011).

Retrospektivna studija provedena od strane Lindforsa i sur. (2012) pokazala je da približno 73% pacijenata koji su bili umjereno ili puno bolje odmah nakon provedene crijevno-usmjerene hipnoterapije u razdoblju od tri mjeseca osjetili su poboljšanja u narednom razdoblju od dvije do sedam godina. Šestotjedno podvrgavanje hipnoterapiji pokazalo se jednako učinkovito kao primjena prehrane koja uključuje konzumaciju slabo fermentabilnih mono-, di-, i oligosaharida te poliola na poboljšanje sveukupnih simptoma bolesti kao i poboljšanje kvalitete života osoba s IBS-om.

Utjecaj hipnoterapije nije jednoznačan i dok je nekolicina istraživanja došla do zaključka o pozitivnim ishodima primijenjene hipnoterapije na stanje oboljelih, druga grupa provedenih istraživanja je došla do zaključka da hipnoterapija ne reducira simptome i primjenu farmakoterapije u usporedbi s kontrolnom grupom (Lindfors i sur., 2012, Lindfors i sur., 2011).

Također, poneka provedena istraživanja pokazuju da crijevno-usmjerena hipnoza nije ništa učinkovitija od holističke hipnoze ili drugih relaksacijskih tehnika (Phillips-Moore i sur., 2015).

## 5. ZAKLJUČCI

Temeljem detaljnog pretraživanja i analiziranja znanstvene i stručne literature o povezanosti gastrointestinalnog i SŽS-a putem crijevno-mozgovne osi te utjecaja stresa na istu; došlo se do sljedećih zaključaka:

- Stres, posljedice stresa i nošenje sa stresom postaju sve važnija tema suvremenog doba budući da akutni, a posebice kronični stres uvelike utječu na mentalno i fizičko zdravlje pojedinca, a time i na njihovu socijalizaciju te radnu sposobnost.
- Kompleksno bidirekcijsko funkcioniranje crijevno-mozgovne osi igra ključnu ulogu u održavanju cjelokupne homeostaze organizma.
- Stres ima nepobitan utjecaj u patofiziologiji funkcionalnih kroničnih upalnih bolesti GIT-a poput FD-e, IBD-a (UK i CB) i IBS-a.
- Danas se u liječenju funkcionalnih bolesti GIT-a favorizira primjena farmakoterapije koju karakteriziraju manjkavosti kao što su nuspojave, interakcije s drugim lijekovima i cijena dok su alternativni pristupi liječenju marginalizirani i često zaboravljeni, posebice u ljekarničkom savjetovanju, usprkos činjenici što u određenim indikacijama pokazuju jednaku ili čak bolju učinkovitost u usporedbi sa samom primjenom farmakoterapije.
- Alternativni pristupi liječenju gastrointestinalnih poremećaja koji uključuju primjenu probiotika, prebiotika, transplantaciju fekalne mikrobiote, promjenu obrasca prehrane, KBT, *mindfulness*, akupunkturu, hipnoterapiju i psihoterapiju su učinkoviti u smanjenju utjecaja stresa na GIT i imaju minimalne rizike.
- Znanstvena istraživanja pokazuju da uspješno ublažavanje simptoma funkcionalnih bolesti GIT-a zahtjeva multidisciplinarni pristup koji će uključivati farmakoterapiju u kombinaciji s alternativnim pristupima liječenju za koje postoji adekvatna razina dokaza te kontinuiranu edukaciju pacijenata.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

**5-HT**- 5- hidroksitriptamin

**ACG**- American College of Gastroenterology

**ACTH**- adrenokortikotropni hormon

**ATP**- adenzin trifosfat

**BDNF**- (engl. *brain-derived neurotrophic factor*); moždano neurotrofni faktor

**CB**- Crohnova bolest

**CRH**- kortikotropin oslobađajući hormon

**ENS**- (engl. *enteric nervous system*); enterički živčani sustav

**FD**- funkcionalna dispepsija

**FDA**- engl. *food and drug administration*; Američka agencija za hranu i lijekove

**GABA**-  $\gamma$  aminomaslačna kiselina

**GERB**- gastroezofagealna refluksna bolest

**GIT**- gastrointestinalni trakt

**HHA-os**- hipotalamusno-hipofizana-adrenalna os

**IBD**- upalna bolest crijeva

**IBS**- sindrom iritabilnog crijeva

**IgA** – imunoglobulin A

**IL-1 i IL-6**- interleukin 1 i 6

**IPP**- inhibitori protonske pumpe

**KBT**- kognitivno bihevioralna terapija

**LPS**- lipopolisaharid

**NF- $\kappa$ B**- nuklearni faktor kappa B



**PTSP**- posttraumatski stresni poremećaj

**SAM**- simpato-adrenalno-medularna os

**SP**- supstanca P

**SSRI**- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

**SŽS**- središnji živčani sustav

**TCA**- triciklički antidepressivi

**TLR4 receptor**- *toll-like receptor 4*

**TNF- $\alpha$**  – (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ); faktor nekroze tumora  $\alpha$

**UK**- ulcerozni kolitis

**VIP**- vazoaktivni intestinalni peptid

## 7. LITERATURA

Adak, A., Khan, M.R., 2019. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cellular and Molecular Life Sciences.

Andresen, V., Gschossmann, J., & Layer, P. (2020). Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(7), 658–666.

Astó, E., Méndez, I., Audivert, S., Farran-Codina, A., & Espadaler, J. (2019). The efficacy of probiotics, prebiotic inulin-type fructans, and synbiotics in human ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 2). MDPI AG.

Begtrup, L. M., de Muckadell, O. B. S., Kjeldsen, J., Christensen, R. D., & Jarbol, D. E. (2013). Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome- A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(10), 1127–1135.

Beyond stress management: from stigma to solutions, <https://isma.org.uk/isma-international-stress-awareness-week> , pristupljeno 8.4.2023.

Bijkerk, C. J., de Wit, N. J., Muris, J. W. M., Whorwell, P. J., Knottnerus, J. A., & Hoes, A. W. (2009). Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ (Online)*, 339(7721), 613–615.

Black, J., Sweeney, L., Yuan, Y., Singh, H., Norton, C., Czuber-Dochan, W., 2022. Systematic review: the role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*

Blond Psyllium- Uses, Side Effects, and More, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-866/blond-psyllium> , pristupljeno 5.6.2023.

Bonetto, S., Fagoonee, S., Battaglia, E., Grassini, M., Saracco, G. M., & Pellicano, R. (2021). Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. In *Polish Archives of Internal Medicine* (Vol. 131, Issues 7–8, pp. 709–715). Medycyna Praktyczna Cholerzyn.

Bravo, Javier A., Forsythe, Paul, Chew, Marianne V., Escaravage, Emily, Savignac, Hélène M., Dinan, Timothy G., Bienenstock, John, Cryan, John F., 2011. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. National Academy of Sciences of the United States of America, (2011), 16050-16055, 108(38).

Byron, C., Cornally, N., Burton, A., & Savage, E. (2020). Challenges of living with and managing inflammatory bowel disease: A meta-synthesis of patients' experiences. In *Journal of Clinical Nursing* (Vol. 29, Issues 3–4, pp. 305–319). Blackwell Publishing Ltd.

Chen, M., Feng, Y., & Liu, W. (2021). Efficacy and safety of probiotics in the induction and maintenance of inflammatory bowel disease remission: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(11), 11821–11829.

Choi, C. H., Jo, S. Y., Park, H. J., Chang, S. K., Byeon, J.-S., & Myung, S.-J. (2011). *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Trial of Saccharomyces boulardii in Irritable Bowel Syndrome Effect on Quality of Life*. [www.jcge.com](http://www.jcge.com)

Dorsey, A., Scherer, E.M., Eckhoff, R., Furberg, R., 2022. Measurement of Human Stress: A Multidimensional Approach. Research Triangle Park, NC.

Drew Clause-Walford Regina, B., 2021. Acute Psychological Stress and Food Intake in Humans: A Scoping Review.

Ducrotté, P., Sawant, P., & Jayanthi, V. (2012). Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 18(30), 4012–4018.

El Dib, R., Periyasamy, A.G., de Barros, J.L., França, C.G., Senefonte, F.L., Vesentini, G., Alves, M.G.O., Rodrigues, J.V. da S., Gomaa, H., Gomes Júnior, J.R., Costa, L.F., Von Ancken, T. de S., Toneli, C., Suzumura, E.A., Kawakami, C.P., Faustino, E.G., Jorge, E.C., Almeida, J.D., Kapoor, A., 2021. Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 45, 75–90.

Fang, H., Fu, L., & Wang, J. (2018). Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *BioMed Research International* (Vol. 2018). Hindawi Limited.

Ford, A. C., Mahadeva, S., Carbone, M. F., Lacy, B. E., & Talley, N. J. (2020). Functional dyspepsia. In *The Lancet* (Vol. 396, Issue 10263, pp. 1689–1702). Lancet Publishing Group.

Ford, A. C., Moayyedi, P., Chey, W. D., Harris, L. A., Lacy, B. E., Saito, Y. A., & Quigley, E. M. M. (2018). American college of gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 113(S2), 1–18.

Ford, A. C., Talley, N. J., Spiegel, B. M. R., Foxx-Orenstein, A. E., Schiller, L., Quigley, E. M. M., & Moayyedi, P. (2008). Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. In *BMJ* (Vol. 337, Issue 7683, pp. 1388–1392).

Francetić I. i sur., Farmakoterapijski priručnik, U: Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari, Ksenija Makar- Aušperger, Željko Reiner, urednici, Zagreb, Medicinska Naklada, 2015., str. 87-90

Francetić I. i sur., Farmakoterapijski priručnik, U: Lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, Ksenija Makar- Aušperger, Željko Reiner, urednici, Zagreb, Medicinska Naklada, 2015., str. 82-86

Francis P, Zavala SR. Functional Dyspepsia. 2022 Apr 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32119450.

Gerson, C. D., Gerson, J., & Gerson, M. J. (2013). Group hypnotherapy for irritable bowel syndrome with long-term follow-up. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 61(1), 38–54.

Goulart, R. D. A., Barbalho, S. M., Lima, V. M., Souza, G. A. de, Matias, J. N., Araújo, A. C., Rubira, C. J., Buchaim, R. L., Buchaim, D. V., Carvalho, A. C. A. de, & Guiguer, É. L. (2021). Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review. In *Journal of Medicinal Food* (Vol. 24, Issue 7, pp. 675–685). Mary Ann Liebert Inc.

Grčić, A., Batičić, L., Detel, D., Kučić, N., Bedoić, E., Varljen, J., 2022. Gut-brain axis. *Medicina Fluminensis*.

Green, J.E., McGuinness, A.J., Berk, M., Castle, D., Athan, E., Hair, C., Strandwitz, P., Loughman, A., Nierenberg, A.A., Cryan, J.F., Mohebbi, M., Jacka, F., 2023. Safety and feasibility of faecal microbiota transplant for major depressive disorder: study protocol for a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud* 9.

Guar Gum- Uses, Side Effects, and More,

<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-919/guar-gum>, pristupljeno 3.6.2023.

Guglielmetti, S., Mora, D., Gschwender, M., & Popp, K. (2011). Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and

improves quality of life - A double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33(10), 1123–1132.

Gupta, A. K., & Maity, C. (2021). Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant. *Medicine*, 100(3), e23641.

Guyonnet, D., Chassany, O., Ducrotte, P., Picard, C., Mouret, M., Mercier, C. H., & 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 and Therapeutics*, 26(3), 475–486.

Hans Selye, 1998., <https://www.britannica.com/biography/Hans-Selye> , pristupljeno 7.4.2023.

Herselman, M.F., Bailey, S., Bobrovskaya, L., 2022. The Effects of Stress and Diet on the “Brain–Gut” and “Gut–Brain” Pathways in Animal Models of Stress and Depression. *Int J Mol Sci*.

hipnoza. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=25652>, pristupljeno 3.6.2023.

hipofiza. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021., <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=25659>, pristupljeno 8.4.2023.

hipotalamus. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021., <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=25691>, pristupljeno 8.4.2023.

Hun, L. (2009) “Bacillus coagulans significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS,” *Postgraduate medicine*, 121(2), pp. 119–124. doi: 10.3810/pgm.2009.03.1984.

Jacobs, J.P., Gupta, A., Bhatt, R.R., Brawer, J., Gao, K., Tillisch, K., Lagishetty, V., Firth, R., Gudleski, G.D., Ellingson, B.M., Labus, J.S., Naliboff, B.D., Lackner, J.M., Mayer, E.A., 2021. Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome induces bidirectional alterations in the brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement. *Microbiome* 9.

Kearney, D.J., McDermott, K., Martinez, M., Simpson, T., 2011. Association of Mindfulness-Based Stress Reduction With Bowel Symptoms, Quality of Life and Gastrointestinal Symptom-Specific Anxiety. *Gastroenterology* 140, S-467.

Kelly, J.R., Borre, Y., O’ Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P.J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A.E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G., 2016. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 82, 109–118.

Kim, H. J., Camilleri, M., Mckinzie, S., Lempke, M. B., Burton, D. D., Thomforde, G. M., & Zinsmeister, A. R. (n.d.). *A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome.*

Konturek, P. C., Brzozowski, T. and Konturek, S. J. (2011) “Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options,” *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 62(6), pp. 591–599.

Kwon, C. Y., Ko, S. J., Lee, B., Cha, J. M., Yoon, J. Y., & Park, J. W. (2021). Acupuncture as an Add-On Treatment for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A.

Labanski, A., Langhorst, J., Engler, H., Elsenbruch, S., 2020. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology*.

Lacy, B. E., Pimentel, M., Brenner, D. M., Chey, W. D., Keefer, L. A., Long, M. D., & Moshiree, B. (2021). ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 116(1), 17–44.

Li, J., Chen, N., Wang, D., Zhang, J., & Gong, X. (2018). Efficacy of Vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (United States)*, 97(46).

limbički sustav. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021., <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=36554>, pristupljeno 8.4.2023.

Lindfors, P., Unge, P., Arvidsson, P., Nyhlin, H., Björnsson, E., Abrahamsson, H., & Simrén, M. (2012). Effects of gut-directed hypnotherapy on IBS in different clinical settings—results from two randomized, controlled trials. *American Journal of Gastroenterology*, 107(2), 276–285.

Lindfors, P., Unge, P., Nyhlin, H., Ljótsson, B., Björnsson, E. S., Abrahamsson, H., & Simrén, M. (2012). Long-term effects of hypnotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 47(4), 414–421.

*Longitudinal Evaluation of Human b-Defensins and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Stools of Preterm and Term Newborns*. (2011). <http://journals.lww.com/jpgn>



Lövdahl, J., Törnblom, H., Ringström, G., Palsson, O. S., & Simrén, M. (2022). Randomised clinical trial: individual versus group hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 55(12), 1501–1511.

Luo, M., Zhuang, X., Tian, Z., Xiong, L., 2021. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 21.

Lyra, A., Hillilä, M., Huttunen, T., Männikkö, S., Taalikka, M., Tennilä, J., Tarpila, A., Lahtinen, S., Ouwehand, A. C., & Veijola, L. (2016). Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World Journal of Gastroenterology*, 22(48), 10631–10642.

Majeed, M., Nagabhushanam, K., Natarajan, S., Sivakumar, A., Ali, F., Pande, A., Majeed, S., & Karri, S. K. (2016). *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: A double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutrition Journal*, 15(1).

Martoni, C. J., Srivastava, S., & Leyer, G. J. (2020). *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: Randomized controlled trial. *Nutrients*, 12(2).

McFarland, L. v., & Dublin, S. (2008). Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 14, Issue 17, pp. 2650–2661). Baishideng Publishing Group Co.

McFarland, L. v., Karakan, T., & Karatas, A. (2021). Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 41.

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejd, A., Bisson, J.F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J.M., 2011. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and

*Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition* 105, 755–764.

Miele, E., Pascarella, F., Giannetti, E., Quaglietta, L., Baldassano, R. N., & Staiano, A. (2009). Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 104(2), 437–443.

Mindfulness exercises, 2022., <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle7consumer-health7in-depth/mindfulness-exercises7art-20046356> , pristupljeno 16.4.2023.

Mrduljaš-Đujić Nataša, 2015. Kvaliteta života bolesnika s funkcionalnim bolestima probavnog sustava

Niedzielin, K., Kordecki, H., & Ena Birkenfeld, B. Á. (2001). A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. In *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* (Vol. 13). Lippincott Williams & Wilkins.

Nobaek, S., Johansson, M.-L., Molin, G., Ahrné, S., & Jeppsson, B. (2000). *Alteration of Intestinal Microflora Is Associated With Reduction in Abdominal Bloating and Pain in Patients With Irritable Bowel Syndrome.*

O kognitivno-bihevioralnom pristupu, <https://www.psiholog-melitaladika.hr/usluge>, pristupljeno 16.4.2023.

O'Mahony, L., Mccarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., O'Sullivan, G. C., Kiely, B., Collins, J. K., Shanahan, F., & Quigley, E. M. M. (2005). *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 128(3), 541–551.

Ortner Hadžiabdić M., Predavanje iz kolegija Klinička farmacija s farmakoterapijom (Primjena lijekova u liječenju bolesti probavnog sustava). Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2021./2022.

Pabón-Carrasco, M., Ramirez-Baena, L., Vilar-Palomo, S., Castro-Méndez, A., Martos-García, R., & Rodríguez-Gallego, I. (2020). Probiotics as a coadjuvant factor in active or quiescent inflammatory bowel disease of adults—a meta-analytical study. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 9, pp. 1–17). MDPI AG.

Parisi, G. C., Zilli, M., Miani, M. P., Carrara, M., Bottona, E., Verdianelli, G., Battaglia, G., Desideri, S., Faedo, A., Marzolino, C, Tonon, † A, Ermani, ‡ M, & Leandro, G. (n.d.). High-Fiber Diet Supplementation in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS) A Multicenter, Randomized, Open Trial Comparison Between Wheat Bran Diet and Partially Hydrolyzed Guar Gum (PHGG). In *Digestive Diseases and Sciences* (Vol. 47, Issue 8).

Parisi, G., Bottona, E., Carrara, M., Cardin, F., Faedo, A., Goldin, D., Marino, M., Pantalena, M., Tafner, G., Verdianelli, G., Zilli, M., & Leandro, G. (2005). Treatment effects of partially hydrolyzed guar gum on symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome. A multicenter randomized open trial. *Digestive Diseases and Sciences*, 50(6), 1107–1112.

Paul, S. P. *et al.* (2011) “Stool consistency and abdominal pain in irritable bowel syndrome may be improved by partially hydrolysed guar gum,” *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 53(5), pp. 582–583. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182307c7a.

Pellissier, S., Dantzer, C., Canini, F., Mathieu, N., Bonaz, B., 2010. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 35, 653–662.

Phillips-Moore, J. S., Talley, N. J., & Jones, M. P. (2015). The mind–body connection in irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial of hypnotherapy as a treatment. *Health Psychology Open*, 2(1).

Prebiotics,<https://isappsience.org/for-scientists/resources/prebiotics/>, pristupljeno 11.4.2023.

Prevenција stresa, 2017., <https://javno-zdravlje.hr/prevencija-stresa/>, pristupljeno 7.4.2023.

Prior, A., & Whorwell, P. J. (1987). Double blind study of ispaghula in irritable bowel syndrome. *Gut*, 28(11), 1510–1513.

Probiotics,<https://isappsience.org/for-scientists/resources/probiotics/>, pristupljeno 11.4.2023.

Ritchie, J. A., & Truelove, S. C. (1979). Treatment of irritable bowel syndrome with lorazepam, hyoscine butylbromide, and ispaghula husk. *British Medical Journal*, 1(6160), 376.

Ritchie, M. L., & Romanuk, T. N. (2012). A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS ONE*, 7(4).

Rodrigues, D.M., Motomura, D.I., Tripp, D.A., Beyak, M.J., 2021. Are psychological interventions effective in treating functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 36, 2047–2057.

Romano, C., Comito, D., Famiani, A., Calamarà, S., & Loddo, I. (2013). Partially hydrolyzed guar gum in pediatric functional abdominal pain. *World Journal of Gastroenterology*, 19(2), 235–240.

Sayuk, G.S. and Gyawali, C.P. (2020). Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs*, 80(13), pp.1319–1336.

Sen, S., Mullan, M. M., Parker, T. J., Woolner, J. T., Tarry, S. A., & Hunter, J. O. (2002). *Effect of Lactobacillus plantarum 299v on Colonic Fermentation and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome*.

Shaler, C. R., Parco, A. A., Elhenawy, W., Dourka, J., Jury, J., Verdu, E. F., & Coombes, B. K. (2021). Psychological stress impairs IL22-driven protective gut mucosal immunity against colonising pathobionts. *Nature Communications*, 12(1).

Shen, J., Zuo, Z. X., & Mao, A. P. (2014). Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. In *Inflammatory Bowel Diseases* (Vol. 20, Issue 1, pp. 21–35). Lippincott Williams and Wilkins.

Tan, S.Y., Yip, A., 2018. Hans Selye (1907-1982): Founder of the stress theory. Singapore Med J.

Understanding the stress response; Chronic activation of this survival mechanism impairs health, 2020., <https://health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-the-stress-response>, pristupljeno 8.4.2023.

What does fight, flight, freeze, fawn mean?, 2022., <https://www.webmd.com/mental-health/what-does-fight-flight-freeze-fawn-mean>, pristupljeno 8.4.2023.

Whorwell, P. J., Altringer, L., Morel, J., Bond, Y., Charbonneau, D., O'Mahony, L., Kiely, B., Shanahan, F., & Quigley, E. M. M. (2006). Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 101(7), 1581–1590.

Wildt, S., Nordgaard, I., Hansen, U., Brockmann, E., & Rumessen, J. J. (2011). A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5(2), 115–121.

Xu, H. L., Zou, L. L., Chen, M. B., Wang, H., Shen, W. M., Zheng, Q. H., & Cui, W. Y. (2021). Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. In *PLoS ONE* (Vol. 16, Issue 8 August). Public Library of Science.

*Your Digestive System & How it Works* (2023) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. NIDDK - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/digestive-system-how-it-works>; pristupljeno 8.4.2023.

Zagórska, A., Marcinkowska, M., Jamrozik, M., Wiśniowska, B., Paško, P., 2020. From probiotics to psychobiotics - The gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes*.

Zeng, J., Li, Y. Q., Zuo, X. L., Zhen, Y. B., Yang, J., & Liu, C. H. (2008). Clinical trial: Effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 28(8), 994–1002.

Zhang, J., Liu, Y., Huang, X., Chen, Y., Hu, L., Lan, K., & Yu, H. (2020). Efficacy Comparison of Different Acupuncture Treatments for Functional Dyspepsia: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* (Vol. 2020). Hindawi Limited.

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N.D., Licinio, J., Wei, H., Xie, P., 2016. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 21, 786–796.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

Stres izaziva značajne poremećaje u gastrointestinalnom sustavu što rezultira pojavom funkcionalnih bolesti poput funkcionalne dispepsije, upalnih bolesti crijeva (ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti) i sindroma iritabilnog kolona. Iako se farmakoterapija obično koristi kao primarna terapijska metoda za ove bolesti, ona je simptomatska i može imati brojne nuspojave, interakcije s drugim lijekovima i visoke troškove. Ipak, sve veći broj dokaza upućuje na učinkovitost alternativnih mjera u smanjenju utjecaja stresa na gastrointestinalni sustav. Te mjere uključuju primjenu probiotika, prebiotika, transplantaciju fekalne mikrobiote, promjenu obrasca prehrane, kognitivno-bihevioralnu terapiju, *mindfulness*, akupunkturu, hipnoterapiju i psihoterapiju. No, unatoč sigurnosti i niskim troškovima ovih alternativnih pristupa, često se zanemaruju u svakodnevnoj praksi ljekarničkog savjetovanja.

Napisani diplomski rad opisuje poznate mehanizme kojima stres uzrokuje poremećaje u gastrointestinalnom sustavu, kao i bolesti koje se javljaju kao rezultat dugotrajne izloženosti stresu. Također, u diplomskom radu se obraća pažnja i na alternativne metode za koje postoje dokazi o njihovoj učinkovitosti u liječenju poremećaja GIT-a.

Cilj detaljnog provedenog istraživanja literature kojim je napisan diplomski rad je podići svijest ljekarnika o vezi između stresa i gastrointestinalnog sustava te o alternativnim pristupima koji se mogu primijeniti prilikom savjetovanja pacijenata u ljekarnama s ciljem pružanja cjelovitih informacija vezanih za funkcionalne bolesti GIT-a kao i podršku pacijentima u vezi upravljanjem stresom i očuvanjem zdravlja gastrointestinalnog sustava.

Stress causes significant disorders in gastrointestinal tract which results in appearance of functional diseases such as functional dyspepsia, inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Chron`s disease) and irritable bowel syndrome. Although pharmacotherapy is usually used as primary therapeutic method in this diseases, it is symptomatic, can cause various side effects, interactions with other drugs and also it is highly priced. However, a growing body of evidence point to effectiveness of alternative measures in reducing the impact of stress on the gastrointestinal system. These measaures include implementation of probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation, change in diet, cognitive behavioural therapy, mindfulness, acupuncture, hypnotherapy and psychotherapy. However, despite the safety and low costs of these alternative approaches, they are often neglected in the daily practice of pharmacy counseling.

Written thesis describes the known mechanisms by which stress causes disorders in the gastrointestinal system, as well as diseases that occur as the result of long-term exposure to stress. Furthermore, the thesis pays attention to alternative methods for which there is evidence of their effectiveness in the treatment of GIT disorders.

The aim of the detailed literature research used to write this thesis is raising the pharmacists' awareness about the connection between stress and the gastrointestinal system as well about alternative approaches that can be applied when counseling patients in pharmacies with the aim of providing complete information related to functional diseases of the GIT as well as patient support in relation to stress managment and maintaining the health of the gastrointestinal system.



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za kemiju prehrane  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### STRES I GASTROINTESTINALNI SUSTAV: PATOFIZIOLOGIJA I MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Marina Nakić

#### SAŽETAK

Stres izaziva značajne poremećaje u gastrointestinalnom sustavu što rezultira pojavom funkcionalnih bolesti poput funkcionalne dispepsije, upalnih bolesti crijeva (ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti) i sindroma iritabilnog kolona. Iako se farmakoterapija obično koristi kao primarna terapijska metoda za ove bolesti, ona je simptomatska i može imati brojne nuspojave, interakcije s drugim lijekovima i visoke troškove. Ipak, sve veći broj dokaza upućuje na učinkovitost alternativnih mjera u smanjenju utjecaja stresa na gastrointestinalni sustav. Te mjere uključuju primjenu probiotika, prebiotika, transplantaciju fekalne mikrobiote, promjenu obrasca prehrane, kognitivno-bihevioralnu terapiju, *mindfulness*, akupunkturu, hipnoterapiju i psihoterapiju. No, unatoč sigurnosti i niskim troškovima ovih alternativnih pristupa, često se zanemaruju u svakodnevnoj praksi ljekarničkog savjetovanja.

Napisani diplomski rad opisuje poznate mehanizme kojima stres uzrokuje poremećaje u gastrointestinalnom sustavu, kao i bolesti koje se javljaju kao rezultat dugotrajne izloženosti stresu. Također, u diplomskom radu se obraća pažnja i na alternativne metode za koje postoje dokazi o njihovoj učinkovitosti u liječenju poremećaja GIT-a.

Cilj podrobnog provedenog istraživanja literature kojim je napisan diplomski rad je podići svijest ljekarnika o vezi između stresa i gastrointestinalnog sustava te o alternativnim pristupima koji se mogu primijeniti prilikom savjetovanja pacijenata u ljekarnama s ciljem pružanja cjelovitih informacija vezanih za funkcionalne bolesti GIT-a kao i podršku pacijentima u vezi upravljanjem stresom i očuvanjem zdravlja gastrointestinalnog sustava.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 71 stranicu, 2 tablice i 96 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: stres, gastrointestinalni sustav, probavni sustav, mozgovno-crijevna os, IBS, IBD, mikrobiota, probiotici, funkcionalna dispepsija

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Andrea Brajković**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2023.

## **Basic documentation card**

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of food chemistry  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### **STRESS AND THE GASTROINTESTINAL SYSTEM: PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OPTIONS**

**Marina Nakić**

#### **SUMMARY**

Stress causes significant disorders in gastrointestinal tract which results in appearance of functional diseases such as functional dyspepsia, inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Chron`s disease) and irritable bowel syndrome. Although pharmacotherapy is usually used as primary therapeutic method in this diseases, it is symptomatic, can cause various side effects, interactions with other drugs and also it is highly priced. However, a growing body of evidence point to effectiveness of alternative measures in reducing the impact of stress on the gastrointestinal system. These measaures include implementation of probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation, change in diet, cognitive behavioural therapy, mindfulness, acupuncture, hypnotherapy and psychotherapy. However, despite the safety and low costs of these alternative approaches, they are often neglected in the daily practice of pharmacy counseling.

Written thesis describes the known mechanisms by which stress causes disorders in the gastrointestinal system, as well as diseases that occur as the result of long-term exposure to stress. Furthermore, the thesis pays attention to alternative methods for which there is evidence of their effectiveness in the treatment of GIT disorders.

The aim of the detailed literature research used to write this thesis is raising the pharmacists' awareness about the connection between stress and the gastrointestinal system as well about alternative approaches that can be applied when counseling patients in pharmacies with the aim of providing complete information related to functional diseases of the GIT as well as patient support in relation to stress managment and maintaining the health of the gastrointestinal system.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 71 pages, 2 tables and 96 references. Original is in Croatian language.

Keywords: stress, gastrointestinal tract, digestive system, brain-gut axis, IBS, IBD, microbiota, probiotics, functional dyspepsia

Mentor: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Andrea Brajković, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: june 2023.