

Uloga alternacija u mikrobioti crijeva u sindromu iritabilnog crijeva

Kukac, Ela

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:847479>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**

Repository / Repozitorij:

BIotech

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA
Prijediplomski sveučilišni studij
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Ela Kukac

Uloga alternacija u mikrobioti crijeva u sindromu iritabilnog crijeva

Završni rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA
Prije-diplomski sveučilišni studij
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Ela Kukac

Uloga alternacija u mikrobioti crijeva u sindromu iritabilnog crijeva

Završni rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: *Doc. dr. sc. Željka Maglica*

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF BIOTECHNOLOGY AND DRUG DEVELOPMENT

Undergraduate University Program

„Biotechnology and drug research“

Ela Kukac

The role of gut microbiota alterations in irritable bowel syndrome

Bachelor thesis

Rijeka, 2024.

Mentor: *Doc. dr. sc. Željka Maglica*

Završni rad obranjen je dana 11. rujna 2024. godine
pred povjerenstvom:

1. Doc. dr. sc. Željka Maglica - mentor
2. Doc. dr. sc. Christian Reynolds – predsjednik povjerenstva
3. Izv. prof. dr. sc. Nicholas Bradshaw - član

Rad ima 42 stranice, 5 slika, 3 tablice i 39 literaturnih navoda

Sažetak

Sindrom iritabilnog crijeva je česta dijagnoza u današnjem modernom svijetu, koja najčešće pogađa žene. Pojavljuje se sa simptomima poremećaja pokretljivosti crijeva i visceralne preosjetljivosti, a vjeruje se da većina pacijenata ima izmijenjenu mikrobiotu crijeva koja sudjeluje u patogenezi sindroma, no način na koji se to zbiva za sada nije u potpunosti razjašnjen. Dijeli se na nekoliko podtipova s obzirom na učestalost i konzistentnost stolice, a mnogi rizični čimbenici povezuju su se nastankom ovog poremećaja. Zbog nepostojanja adekvatnih biomarkera, sindrom je teško dijagnosticirati te još teže liječiti, a zabilježene promjene u mikrobioti crijeva ne moraju postajati u svih pacijenata ili poklapati se u svim slučajevima. Sve od navedenog otežava proučavanje procesa nastanka ovog poremećaja i njegove povezanosti s neuroimunološkim i neuroendokrinim sustavom, za koje se pretpostavlja da su u čvrstoj interakciji. U ovom radu sadržan je kratki pregled trenutnih saznanja o sindromu iritabilnog crijeva, kako je on povezan s promjenama u ravnoteži mikrobiote crijeva te kakav utjecaj na njegov razvoj imaju prehrana i psihološki stres.

Ključne riječi: sindrom iritabilnog crijeva, crijevna mikrobiota, promjene u ravnoteži mikrobiote, visceralna preosjetljivost

Summary

Irritable bowel syndrome is a common diagnosis in today's modern world, which mostly affects women. It appears with symptoms of intestinal motility disorders and visceral hypersensitivity, and it is believed that most patients have an altered gut microbiota that participates in the pathogenesis of the syndrome in a way that is not yet fully understood. It is divided into several subtypes with regard to stool frequency, and many risk factors are associated with the occurrence of this disorder. Due to the lack of adequate biomarkers, the syndrome is difficult to diagnose and even more difficult to treat, and recorded changes in the gut microbiota may not occur in all patients or coincide in all cases. All of the above makes it difficult to study the process of the emergence of this disorder and its connection with the neuroimmunological and neuroendocrine systems, which are assumed to be in a tight interaction. This thesis contains a brief overview of current knowledge about irritable bowel syndrome, how it is related to changes in the balance of intestinal microbiota and what influence diet and psychological stress have on its development.

Key words: Irritable bowel syndrome, gut microbiota, changes in microbiota balance, visceral hypersensitivity

Sadržaj

1.	Uvod	7
2.	Svrha rada	11
3.	Dijagnoza sindroma iritabilnog crijeva i podtipovi SIC-a	12
3.1.	Dijagnoza	12
3.2.	Osnovna podjela SIC-a po podtipovima.....	13
3.3.	SIC s predominantnom dijarejom.....	13
3.4.	SIC s predominantnom konstipacijom.....	14
3.5.	SIC s mješanim navikama pražnjenja	15
4.	Rizični čimbenici.....	16
4.1.	Dob i spol	16
4.2.	Gastroenteritis	17
4.3.	Tjeskoba i depresija	18
4.4.	Prehrana kao faktor rizika	20
4.5.	Prethodna uporaba antibiotika	22
5.	Liječenje	23
5.1.	Intervencije u prehrani	23
5.2.	Prebiotici	25
5.3.	Probiotici	25
5.4.	Antibiotici	27
5.5.	Fekalna mikrobna transplantacija.....	28
5.6.	Kognitivno-bihevioralna terapija	31
6.	Rasprava.....	32
7.	Zaključak	34
	Literatura	35
	Životopis	40

1. Uvod

Mikrobiota ljudskih crijeva podrazumijeva specifičan zbir bakterija, arheja, jednostaničnih eukariota, virusa i drugih mikroorganizama koji se nalaze u crijevima i tvore simbiotski odnos s domaćinom. Sastav mikrobiote ljudskih crijeva posljedica je zajedničke evolucije domaćina i mikrobiote te je interakcija s domaćinom nužna za normalno funkcioniranje organizma. Najvažniji faktor koji određuje sastav mikrobiote tokom života je ishrana, a uloga crijevnog mikrobiote u organizmu je održavanje homeostaze unutar organizma, odnosno reguliranja procesa kao što su probava, imunološki odgovor i generiranje energije (1). Izmjene u sastavu crijevnog mikrobiote kod kojih dolazi do smanjenja broja poželjnih sojeva i povećanja nepoželjnih sojeva mikroorganizama stoga mogu imati neželjene posljedice na stanje organizma, a disbioza crijeva je pojam kojim definiramo neravnotežno stanje crijevnog mikrobnog sastava.

Jedna od posljedica crijevnog disbioze je pojava sindroma iritabilnog crijeva (SIC). SIC je kronično gastrointestinalno patološko stanje za kojeg postoje mnogi dokazi da je okarakterizirano abnormalnim sastavom crijevnog mikrobiote (1–3). Primjerice, bakterijski rod *Bifidobacter* se konzistentno nalazi u manjku kod pacijenta SIC-a, a jedan je od najzastupljenijih bakterijskih rodova kojeg nalazimo u ljudskim crijevima (3–8). Osim što postoje razne studije koje dovode u odnos izmijenjenu crijevnog mikrobiotu s pojavom SIC-a, postoji i značajan broj studija koje dokazuju da pacijenti s ovim sindromom često imaju značajno smanjenu bakterijsku raznolikost u crijevima u usporedbi na pacijente bez simptoma SIC-a (6–9). Ovaj je poremećaj popraćen neugodnim simptomima kao što su visceralni bolovi, probavne smetnje i promjene u navikama pražnjenja crijeva te on značajno utječe na kvalitetu života pacijenata (1,3). Simptomi SIC-a prepoznati su u medicini kao narušitelji normalne funkcije crijeva još od kraja devetnaestog stoljeća (Reynolds, J. R. "A System of Medicine", 1872.), no tek se početkom 21. stoljeća SIC počinje intenzivnije istraživati (3,6).

Tipovi SIC-a se dijele prema prevladavajućim simptomima koje pacijenti opisuju, kao što su dijareja i konstipacija, te s obzirom na to postoji SIC s predominantnom dijarejom, SIC s predominantnom konstipacijom i SIC s miješanim navikama pražnjenja.

SIC je najčešći oblik gastrointestinalnih poremećaja te većinom pogađa žensko stanovništvo mlađe odrasle dobi, a njegovi se simptomi nerijetko preklapaju sa simptomima drugih gastrointestinalnih dijagnoza, poput simptoma upalnih bolesti crijeva i funkcionalne dispepsije. Neki od simptoma koji se najčešće prepisuju više od jednom funkcionalnom gastrointestinalnom poremećaju zajedno sa SIC-om su bol i osjećaj nelagode u trbuhu, abnormalna stolica i dijareja (3).

Prema podacima iz 2016. i 2017. godine procjenjuje se da 3.5% do 5.9% Europljana pati od SIC-a, a zastupljenost u čitavoj svjetskoj populaciji grubo se aproksimira na 11% (2,3,10). Zastupljenost u različitim dijelovima svijeta varira zbog čimbenika kao što su dostupnost hrane, kulturoloških razlika te različitih postupcima dijagnoze. Zbog uzročno-posljedične veze s ishranom i modernim načinom života, očekuje se rastući trend obolijevanja od SIC-a u budućnosti, pogotovo u imućnijoj i obrazovanijoj populaciji (2,3).

Osim fizičkih komplikacija povezanih s probavom, postoji i korelacija s mentalnim poremećajima te je dokazano da pacijenti često pokazuju simptome anksioznosti i/ili depresije (3,8). SIC stoga spada pod funkcionalne gastrointestinalne poremećaje čija je glavna karakteristika to što se njihova patologija ne može dokazati konvencionalnim metodama, odnosno biokemijskim strukturalnim nalazima. To predstavlja posebice velik problem kod dijagnoze i tretiranja simptoma (3). Među navedenim poremećajima zajednička je interakcija odnosno povezanost između funkcije mozga i probavnog sustava, točnije crijeva, pojava koja se u literaturi navodi pod nazivom osovina crijeva-mozak. U svojoj suštini, osovini crijeva-mozak sačinjavaju više komponenti koje uključuju mozak, neuroendokrini i neuroimunološki sustav te crijevni živčani sustav i

mikrobiom crijeva, a narušavanje pojedine komponente ili njihove međusobne komunikacije te implikacija s genetskim i okolišnim faktorima smatra se polazištem za razvijanje SIC-a. Istraživanja navedene poveznice daje uvid u korelaciju emocionalnih i psihijatrijskih stanja s crijevnim funkcijama (6,7,11). Također, nije u potpunosti sigurno na koje je sve načine uspostavljena ta veza budući da se radi o relativnom novom kontekstu, ali i zbog složene prirode funkcioniranja samog živčanog sustava (3,6,8).

Prema studiji koja je provedena 2016. godine, donesen je zaključak da u prosjeku trećina pacijenata koji zadovoljavaju kriterija za uspostavljanje dijagnoze SIC-a imaju simptome koji se prepisuju anksioznom poremećaju i poremećaju depresije (7), a u većine pacijenata oboljelih od SIC-a mogu se definirati jasne naznake psihološkog stresa (6). Ono što je također karakteristično za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, pa tako i za SIC, je činjenica da se simptomi vezani uz probavu ne mogu jednostavno objasniti i vjeruje se da nisu nastali kao uzrok jedne abnormalnosti, već svojim međusobnim preklapanjem doprinose složenosti poremećaja (8).

Unatoč svojoj čestoj pojavnosti i financijskoj iscrpnosti koliko na teret pacijenta, toliko i na teret zdravstva, dostupna literatura s podacima o točnim uzrocima SIC-a za sada je limitirana, kao što su i metode liječenja te dijagnostika (6). Prepreke liječenju i dijagnosticiranju SIC-a predstavljaju upravo velik raspon različitih simptoma te iako postoje snažni dokazi da su alternacije u mikrobioti crijeva usko povezane s razvijanjem SIC-a i drugih funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja, nema dovoljno provedenih studija i istraživanja koji detaljno opisuju navedenu povezanost (2,6).

Trenutne metode liječenja se temelje na različitim principima i daju uspješne rezultate samo u nekim slučajevima, predstavljajući još uvijek eksperimentalne pristupe. Primjerice, upotreba antibiotika za regulaciju prekomjernog rasta bakterija može imati neželjene učinke, a učinkovitost probiotika i simbiotika za sad ostaje nasumična i bez određene optimalne

doze (2,3). Konvencionalne metode su se za liječenje ovog sindroma do sada pokazale nedovoljne ili neuspješne. Osim toga, razne studije objavljuju različite podatke o učinkovitosti te su među literaturom prisutna kontroverzna stajališta što se tiče uporabe različitih metoda tretiranja sindroma. Budućnost liječenja SIC-a, s obzirom na simptomatsku raznolikost i individualnost napreduje u smjeru individualnog pristupa, no s obzirom na trenutno poznavanje etiologije SIC-a individualna medicina kao pristup liječenju nije dovoljno zastupljena (2).

2. Svrha rada

Uzimajući u obzir preklapanje simptoma SIC-a s ostalim funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima, njegovu učestalost pojavljivanja u svjetskoj populaciji, socioekonomski teret na zdravstvo i pacijente koji dolazi s njime te učinkovitost postojećih pristupa u liječenju, potrebna su mnoga nova istraživanja ovog sindroma u budućnosti kako bi se što više poboljšala kvaliteta života pacijentima i smanjio teret na zdravstveni sustav (3,6,7). Uz to, epidemiološki podaci koji se tiču SIC-a su nepouzdana i teško je odrediti u kojoj se mjeri SIC zapravo javlja u populaciji (3). Svrha ovog rada je objediniti trenutna saznanja s aspekta mikrobiologije, dijagnostike i liječenja SIC-a s ciljem isporučivanja kratkog pregleda koji daje polaznicu za nova istraživanja koja bi se bavila pitanjima kako ovaj složeni sindrom nastaje te kako ga efikasno liječiti.

3. Dijagnoza sindroma iritabilnog crijeva i podtipovi SIC-a

3.1. Dijagnoza

Dijagnostika SIC-a je prvi korak koji predstavlja prepreku u njegovom liječenju. Preklapanja simptoma s ostalim poremećajima probave, nepostojanost primjerenih biomarkera, promjene u ozbiljnosti i trajanju simptoma te subjektivnost od strane pacijenta pri opisivanju simptoma i povijesti prehrane se navode kao najveći problemi pri njegovom dijagnosticiranju (2,12). Rutinski nalazi često pokazuju negativne rezultate te to izaziva frustraciju u pacijenata. Ne postoji jedan test kojim se sa sigurnošću može utvrditi prisutnost SIC-a, no ipak postoje protokoli kao što je ažurirana verzija Rimskog (IV) kriterija, kojih se medicinski stručnjaci pridržavaju pri dijagnozi SIC-a. Rimski (IV) je jedan od najviše upotrebljivanih kriterija koji služi za utvrđivanje dijagnoze probavnog poremećaja, a sama dijagnoza temelji se na zadovoljenim pozitivnim kriterijima (2,3,12). Prema tom kriteriju, za uspostavljanje dijagnoze simptomi se trebaju pojaviti najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze, a trebali bi biti prisutni tijekom posljednja 3 mjeseca. Ponavljajuća bol u trbuhu u prosjeku najmanje jednom tjedno u zadnja 3 mjeseca, povezana s dva ili više od sljedećih simptoma predstavlja temelj za dijagnozu: bol povezana s defekacijom, promjene učestalosti defekacije te promjena oblika tj. izgleda stolice (12). Uz navedene, najčešći i najzastupljeniji simptomi koje pacijenti sa SIC-om opisuju su još i povremeni kronični proljev, osjećaj nadutosti i osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva, a većina pacijenata uzastopce traži kliničku pomoć te vjeruju da SIC kvari kvalitetu njihovog života (Tablica 1) (13).

Tablica 1: Zastupljenost kliničkih karakteristika u pacijenata sa SIC-om (13).

Klinička karakteristika	Zastupljenost u pacijenata (%)
Povremeni kronični proljev	72.5
Konstipacija	25.0
Proljev i konstipacija	17.5
Ponavljajuća bol u trbuhu	60
Nadutost	60
Osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva	50
Uzastopno zahtijevanje medicinske pomoći	60
Pad kvalitete života	60

3.2. Osnovna podjela SIC-a po podtipovima

Prema konzistenciji stolice, SIC se svrstava u četiri osnovna podtipa: SIC s predominantnim problemom dijareje (SIC-D), SIC s predominantnom konstipacijom (SIC-C) te SIC s miješanim navikama pražnjenja (SIC-M) koji objedinjuje simptome vezane uz konstipaciju i dijareju (8). Iako se do nedavno nije znalo postoji li specifični sastav mikrobiote koji je karakterističan za određeni podtip SIC-a (7,8), nedavna istraživanja pokazuju da ipak postoje razlike u kompoziciji između podtipova (9).

3.3. SIC s predominantnom dijarejom

SIC s predominantnom dijarejom najčešće je povezan s prekomjernim rastom bakterija u tankom crijevu i može se dijagnosticirati izdisajnim testom kojim se detektira razina vodika u izdisaju (6,9). Uz dijareju, ovaj podtip karakterizira i neugodan osjećaj nadutosti. U studiji objavljenoj 2023. godine Qi Su i suradnici pokazali su čvrstu korelaciju između proizvodnje plina vodikovog sulfida i SIC-D tipa te prekomjernog rasta bakterijskih rodova koji su povezani s metaboličkim putem stvaranja ovog plina, *Escherichia* i *Shigella* (9). Studija je provedena proučavanjem

fenotipa i sekvencionirane mikrobiote ukupno 1884 sudionika uključenih u *American Gut Project*, od kojih je točno polovina dijagnostificirana s jednim od funkcionalnih oblika SIC-a, a druga polovica je postavljena kao kontrolna skupina. Proučavanjem sastava mikrobiote crijeva sudionika znanstvenici su zaključili da postoje navedene promjene mikrobiote i metabolizma prema kojima se SIC-D razlikuje od ostalih podtipova. Uz alternacije *Escherichia/Shigella* rodova, kronična dijareja dovodi se u pozitivnu vezu sa smanjenom apsorpcijom žučnih kiselina. Količina te vrsta žučnih kiselina koje se mogu izdvojiti iz stolice ovise o vrsti prehrane i prevladavajućim mikroorganizmima u crijevima (5,14). Kendra J. Kamp i suradnici opisali su u studiji iz 2021. godine da se višak sekundarnih žučnih kiselina, koje nastaju kao bakterijski metaboliti iz soli žučnih kiselina u tankom crijevu, može izdvojiti iz stolice SIC-D pacijenata (14). U studiji je sudjelovalo 45 žena sa SIC-om i 28 žena koje su predstavljale kontrolnu skupinu te su njihovi fekalni uzorci analizirani kako bi se odredio sastav žučnih kiselina. Tri od četiri ispitane konjugirane sekundarne žučne kiseline bile su konstantno u višku kod pacijentica sa SIC-om u odnosu na kontrolnu skupinu, posebice kod SIC-D podtipa. Višak fekalnih žučnih kiselina je neželjena pojava i u literaturi se navodi kao pokretač visceralne preosjetljivosti, što je jedan od uzroka probavnih smetnji i problema s defekacijom te je kao takva direktno povezana sa SIC-om (5,6,14).

3.4. SIC s predominantnom konstipacijom

Konstipacija ili zatvor je stanje okarakterizirano smanjenjem sadržaja vode u stolici i smanjenjem pokretljivosti probavnog sustava (4). Kronična konstipacija dovodi se u vezu s povećanom razinom metanogenih mikroorganizama, onih koje stvaraju plin metan, te se stoga SIC-C može testirati razinom metana u izdah. Povećana proizvodnja metana rezultat je suviše kolonizacije metanogenih arheja u crijevima, posebice roda *Methanobrevibacter smithii* (6,14). Studija iz 2012. godine provela je testiranje metana u izdah SIC pacijenta, gdje su pacijenti sa SIC-om koji su negativno prošli test bili kontrolna skupina, a u pacijenata sa SIC-om

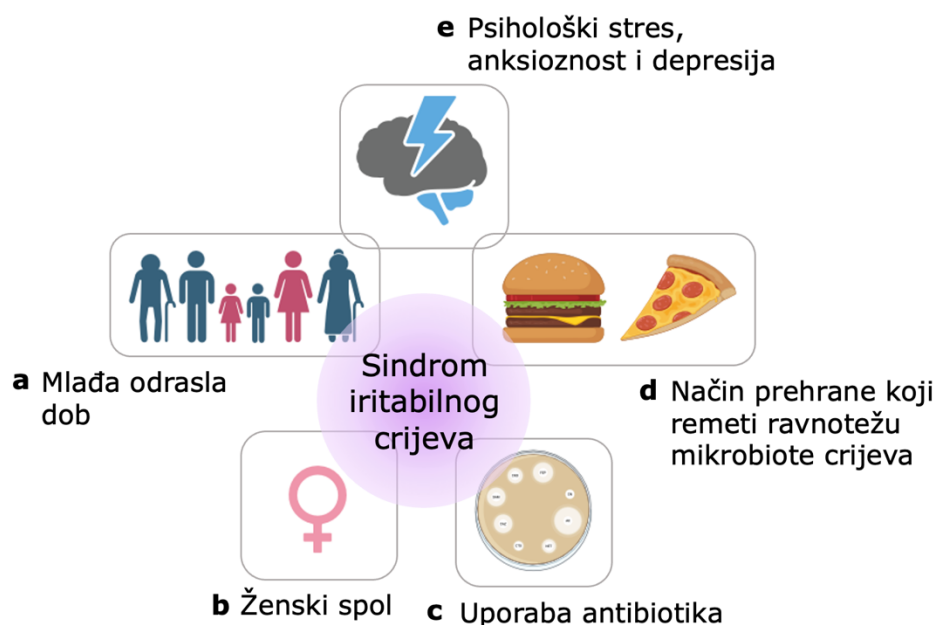
kojima je detektiran metan u izdahu detektirane su i značajno više razine *M. smithii* nego kontrolnoj skupini (15). Razine *M. smithii* mjerene su u stolici utvrđivanjem prisutnosti DNA ove arheje uz pomoć PCR-a, a njihova brojnost proporcionalna je količini izdahnutog metana. Najnoviji podaci sugeriraju da njegovo pretjerano stvaranje može negativno utjecati na pokretljivost crijeva u smislu smanjenja aktivnosti i posljedično do smanjena učestalosti pražnjenja crijeva tako što usporava peristaltiku, a razina metana u izdahu direktno je proporcionalna sa stupnjem prijavljene konstipacije (4,6).

3.5. SIC s mješanim navikama pražnjenja

Prema Rimskom (IV) kriteriju, SIC-M se može dijagnosticirati ako je konzistencija stolice u više od 25% slučajeva povezana s dijarejom te istovremeno ako pacijent u više od 25% slučajeva prolazi kroz konstipaciju (12). Patofiziologija ovog podtipa posebice je nejasna zbog dualne prirode simptoma, ali pretpostavlja se da narušena funkcija barijere sluznice debelog crijeva može predstavljati polazišnu točku u patogenezi. K. Awad i suradnici 2023. godine proveli su impedancijsku spektroskopiju i testirali propusnost makromolekula crijevne epitelne barijere SIC-M pacijenata (16). Izmjerena struja koja nastaje pri prijelazu iona kroz membranu epitelnih stanica barijere crijeva za kontrolnu skupinu iznosila je 138 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, dok je taj broj bio značajno manji za SIC-M skupinu, iznoseći 74 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, uz smanjenje sekrecije klorida. Dobiveni podaci sugeriraju da pacijenti s ovim podtipom smanjeno izlučuju anione poput klorida u sluznici crijeva te to može stajati iza simptoma koji se asociraju uz konstipaciju. Također, pokazali su da u odnosu na kontrolnu skupinu, SIC-M pokazuje povećanu propusnost antigena u sluznici što konačno pridonosi nastanku upale. Ipak, većina studija ne uključuje ovaj tip u svoja istraživanja zbog svoje kompleksnosti pa trenutno nema dovoljno studija koje pouzdano navode specifične promjene u crijevnoj mikrobioti.

4. Rizični čimbenici

Iako patofiziologija i dalje nije u potpunosti jasna, mnogi čimbenici se povezuju kao rizični faktori za razvijanje SIC-a, a najvažniji od njih su dob i spol, prethodno dijagnosticirani gastroenteritis, psihološki stres povezan s tjeskobnim i depresivnim tendencijama, neadekvatna prehrana i prijašnja upotreba antibiotika (Slika 1). Navedeni čimbenici često pridonose pojavi SIC-a zajedničkim međudjelovanjem te se pretpostavlja da je dijagnoza uglavnom rezultat više istovremenih faktora rizika (2).



Slika 1: Rizični čimbenici koji utječu na patogenezu iritabilnog sindroma crijeva.

4.1. Dob i spol

Najčešći faktori koji se uzastopce navode u literaturi su ženski spol i dob, koji također utječu na izmijenjen mikrobni sastav crijeva te je disbioza crijeva češća u žena nego u muškaraca čak do 3 puta (7,9,10). Studija iz 2012. godine istražila je ovisnost između dobne skupine i prevalencije SIC-a te se većina znanstvenika danas slaže da je rizik od obolijevanja veći za

odraslu populaciju ispod 45 do 50 godina starosti (7,10). Istraživanje je provedeno od strane R. M. Lovell i A. C. Ford pretraživanjem literature od 1947. do 2011. godine koje su sadržavale podatke o prevalenciji SIC-a sa sudionicima starijih od 15 godina, a da bi bile razmatrane, studije su trebale sadržavati minimalno 50 sudionika čija je dijagnoza potvrđena prema propisanim kriterijima (10). Objavljeni rezultati koji govore o većoj zastupljenosti u navedenoj dobnoj i spolnoj skupini konzistentni su kroz duži niz godina te što se tiče utjecaja dobi i spola, generalno nema kontroverzije među literaturom (2,3,7,9,10).

4.2. Gastroenteritis

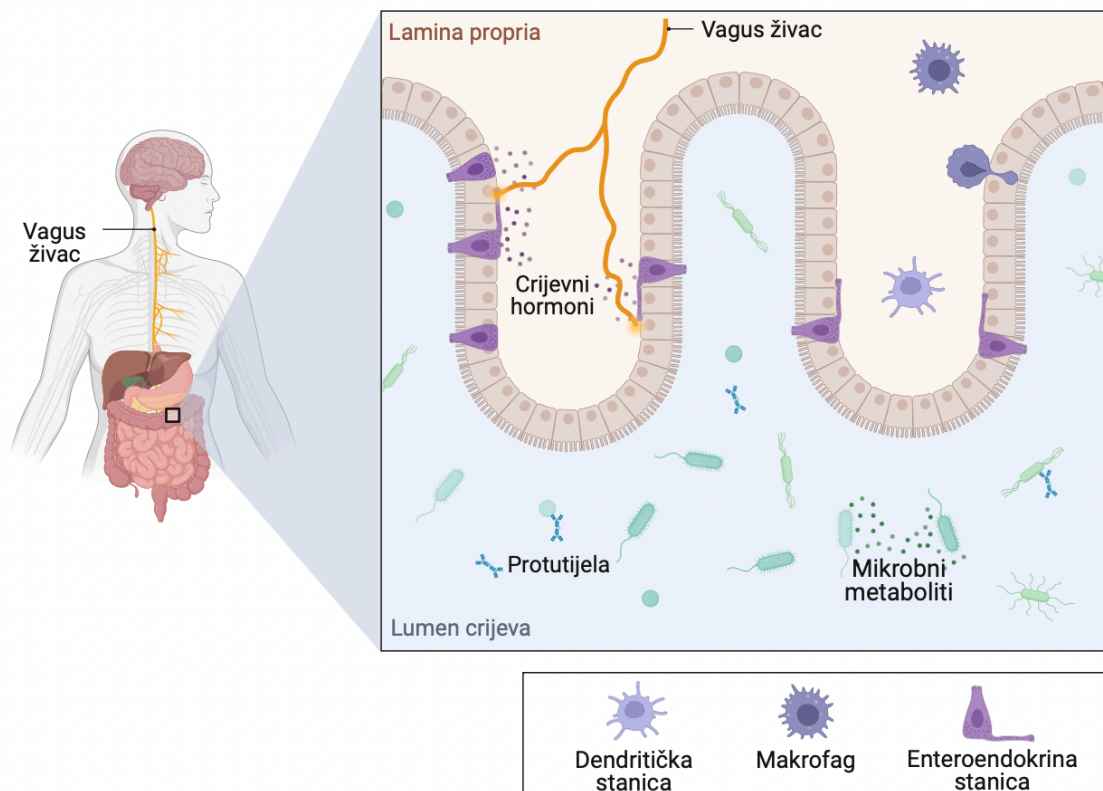
Gastroenteritis je upala u probavnom sustavu koja zahvaća crijeva i želudac, a bakterijski akutni gastroenteritis u snažnoj je korelaciji s pojavom SIC-a te se u dijelu literature navodi kao najvažniji rizični faktor (6). Neki od najčešćih bakterijskih vrsti koje uzrokuju upale crijeva su *Campylobacter jejuni*, *Clostridioides difficile*, *Salmonella*, *Escherichia coli* i *Shigella*, a način na koji dospijevaju u organizam je trovanje hranom. U istraživanju iz 2017. godine u kojem je provedena meta-analiza ukupno 45 studija provedenih u razdoblju od 1994. godine do trenutka provođenja istraživanja, te u kojima je ukupno sudjelovalo preko 20 tisuća pacijenata sa SIC-om, utvrđeno je da se rizik od obolijevanja od SIC-a u narednih 12 mjeseci povećava za više od 4 puta (17). Tako dijagnosticirani sindrom naziva se post-infekcijski sindrom iritabilnog crijeva (6,8). Procjenjuje se da je oko 10% slučajeva SIC-a nastalo kao posljedica gastrointestinalne infekcije, a osim bakterija, uzročnici mogu biti paraziti ili virusi (7,8). Također, vjeruje se da simptomi SIC-a kao posljedica infekcije mogu nastati sve do 8 godina nakon preboljele infekcije. Razlog tome najvjerojatnije je poremećen sastav mikrobiote koji nastaje u crijevima zbog akutne upale sluznice crijeva nakon infekcije s patogenom, kao što je smanjena bakterijska raznolikost (1,6). Uz fekalne izmjene mikrobiote i one u crijevnoj sluznici, popratni simptom pacijenata s post-infekcijskim SIC-om nerijetko je psihološki stres, no uzročno-posljedična veza između

psihološkog stresa i crijevnog sastava mikrobiote opisuje se kao dvosmjerna u interakciji mozak-crijeva (7).

4.3. Tjeskoba i depresija

Kao što je već ranije napomenuto, većina pacijenata sa SIC-om prijavljuje stanje psihološke uznemirenosti. Procjenjuje se da oko dvije trećine pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za neki od podtipova trpe neke od oblika psihičkih tegoba (6). Postoje neosporivi dokazi o dvosmjernoj komunikaciji između mozga i crijeva te iako točni mehanizmi bolesti i biokemijski putevi za sada ostaju nedovoljno istraženi, osovina mozak-crijeva je vjerojatno temelj na kojem počiva povezanost između psihijatrijske slike i SIC-a (7,8,11). Psihološki stres neizbježno dovodi do prekretnice u homeostazi osovine mozak-crijeva, a nova promjena u ravnoteži direktni je uzrok negativnih posljedica na sastav mikrobioma crijeva (Slika 2). Prema tome, postavlja se zaključak da je interakcija između psihološkog stresa kojeg pacijenti funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja proživljavaju i promjene u mikrobiomu dvosmjerne prirode, tj. oba čimbenika utječu na patofiziologiju drugog (18). Psihijatrijski poremećaji najčešće vezani uz SIC su oni sa spektra anksioznosti i depresije te prema podacima iz sveobuhvatnog pregleda objavljenog od strane Sofia D. Shaikh i suradnika, procjenjuje se da 26-46% pacijenata ima simptome depresije, a 30-40% pati od simptoma tjeskobnog poremećaja, dok su općoj populaciji ovi psihološki poremećaji 2 do 4 puta rjeđi (7). Zlatan Mujagic i ostali u svojoj su studiji analizom fekalne mikrobiote i metaboličke aktivnosti crijevne mikrobiote dali uvid u korelaciju poremećaja metabolizma serotonina sa simptomima SIC-s, što se također može povezati s fluktuacijama u raspoloženju i razvijanjem psiholoških poremećaja (19). Što se tiče gastrointestinalnog, neuroendokrinog i neuroimunološkog sustava, metabolizam serotonina ih povezuje svojom ulogom u upalnim procesima, visceralnoj preosjetljivost ali i u općenitim navikama u pražnjenju crijeva, a crijevna mikrobiota ima ulogu u modulaciji njegove produkcije (6,7,19). Također, postoje dokazi da su povećane

razine citokina povezane sa SIC-om i psihijatrijskim simptomima na način da uzrokuju abnormalnu degradaciju aminokiseline triptofana, koji je ključan u sintezi serotonina (7,11). Nedavno dobiveni podaci u studijama koje su uspoređivale odgovor različitih regija mozga na rektalna rastezanja zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa SIC-om upućuju na veću aktivnost u regijama mozga pacijenata sa SIC-om koje su odgovorne za obrađivanje informacija iz visceralnih područja i emocionalnu podražljivost. Unatoč tome, nije jasno jesu li ti podaci rezultat povećane signalizacije nefunkcionalnog crijeva, ili su pak promjene u moždanim regijama uzrokovale promjene u crijevnim funkcijama (20).

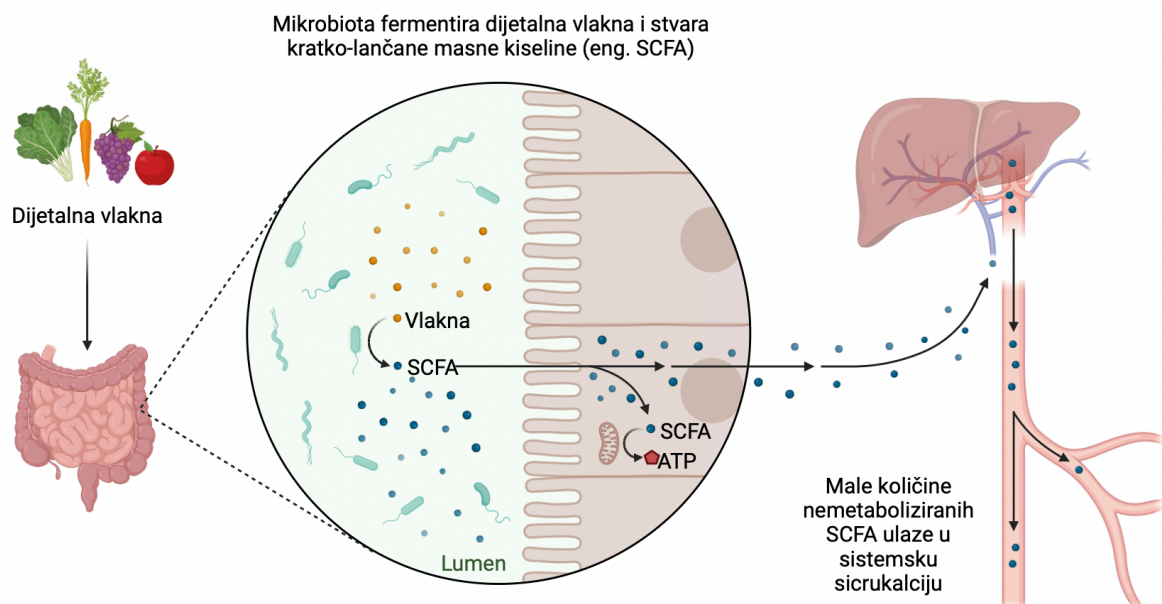


Slika 2: Osovina crijeva-mozak te prikaz interakcije neuroendokrinog i neuroimunološkog sustava s crijevnom mikrobiotom. (Izrađeno s programom BioRender.com)

4.4. Prehrana kao faktor rizika

Prehrana je faktor koji također može uvelike utjecati na patogenezu SIC-a te oko 60% pacijenata opisuje određenu hranu kao okidač za simptome poput visceralne boli, nadutosti i promjene u pražnjenju crijeva (1,7,8), a preko 80% je njih koji redovno pokušavaju promijeniti svoje prehrambene navike u nadi za olakšavanjem svoj simptoma (21). Opće je prihvaćeno da je hrana jedan od najvažnijih čimbenika koji odlučuju o sastavu mikrobiote crijeva, odnosno da vrsta i količina hrane koja se konzumira ima posljedicu na vrstu i količinu mikroorganizama koji će biti prisutni u crijevima sudjelujući u probavi te iste hrane. Primjerena prehrana može pozitivno utjecati na mikrobiotu crijeva tako što ima ulogu u održavanju većeg broja poželjnih bakterijskih sojeva i manjeg broja onih sojeva koji su nepoželjni u većoj količini (1,8). Prehrana je snažna komponenta kulture naroda te budući da se pripadnici različitih kultura hrane drugačije, SIC je različito zastupljen u različitim dijelovima svijeta (1,2,7,10). Procjenjuje se da je na južnoameričkom kontinentu najveća stopa prevalencije SIC-a, a najniža je na jugoistočnom dijelu Azije (10), no podaci nisu nužno u potpunosti relevantni budući da se radi o malom broju starijih studija. Posebice negativan utjecaj na crijeva ima zapadnjačka prehrana koja ne uključuje dovoljne količine vlakna, što dovodi do stanjivanja unutarnje membrane crijeva i omogućuje kolonizaciju bakterija na mjestima gdje se ona ne bi trebala nalaziti (11). S druge strane, konzumacija biljnih vlakana pokazala se pozitivnom u smislu porasta komenzalističkih bakterijskih sojeva koji pripadaju rodovima *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, koji se natječu za prostor i hranu te na taj način nadmašuju bakterije poput *Clostridium* i *E. coli*. Sukladno tome, razine *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* pronađene su u manjku u pacijenata sa SIC-om u odnosu na zdravu populaciju (1,7). Značajni kontrast uočen je kod prehrane s visokim udjelom masti te pokazuje korelaciju s porastom nekih od *Bacteroides* sojeva, čiji se prekomjeren rast negativno asocira s crijevnim funkcijama i čije je obilje pronađeno kod pacijenata s anksioznim tendencijama (7,18). Od nedavno se sve više pažnje pridaje udjelu i sastavu kratko-lančanih masnih kiselina

koje se mjere u stolici. Kratko-lančane masne kiseline su komponente ljudskog metabolizma koje se generiraju isključivo od strane crijevnih mikroba fermentacijom vlakna porijeklom iz hrane. Pronađeno je da one sudjeluju u signalizacijskom putu osovina mozak-crijevo, a izmjene u sastavu fekalnih kratko-lančanih masnih kiselina smatraju se uzročnicima simptoma SIC-a (Slika 3) (5). Kakve će kratko-lančane masne kiseline biti zastupljene ovisi o sastavu mikrobiote koja metabolizira vlakna, te se propionat navodi kao masna kiselina koja je u pacijenata sa SIC-om u suvišku, dok su masne kiseline poput laktata, kaproata i acetata u manjku (19). Kratko-lančane masne kiseline sudjeluju u modulaciji lučenja hormona poput serotonina i hormona koji reguliraju osjećaj sitosti te u regulaciji lučenja pro-upalnih medijatora, a pretpostavlja se da mogu imati indirektnu ulogu u interakciji crijeva-mozak i sudjelovati u diktiranju raspoloženja (8,11,22).



Slika 3: Metabolizam kratko-lančanih masnih kiselina. Veći dio se pretvara u ATP i koristi za dobivanje stanične energije, dok nemetabolizirane kratko-lančane masne kiseline odlaze u jetru te mali dio završi u sistemskoj cirkulaciji. Iz sistemske cirkulacije mogu dospjeti do mozga i utjecati na funkciju neurona. (Izrađeno s programom BioRender.com)

4.5. Prethodna uporaba antibiotika

Uporaba antibiotika ima veliki učinak na ljudski mikrobiom, pa tako i može imati negativne posljedice na mikrobiotu crijeva. Neadekvatna i pretjerana primjena može značajno izmijeniti njegov sastav te pridonijeti nastanku SIC-a. Utjecaj antibiotika proizlazi iz njihove sposobnosti da uzrokuju drastične promjene u crijevnoj mikrobioti koje u nekim slučajevima traju godinama nakon apliciranja te dovode do crijevne disbioze (1,2). M. Agnello i suradnici su u istraživanju provedenom 2018. godine prikupili uzorke stolice od ukupno 2816 američkih državljanina te anketiranjem proveli procjenu prevalencije SIC-a (2). Među onima koji su prijavili uporabu antibiotika u prethodnoj godini, 73.3% ih je prijavilo dijagnozu SIC-a. Upotreba antibiotika direktno je povezana s uspostavom visceralne preosjetljivosti, a u jednoj drugoj studiji koja je proučavala incidenciju funkcionalnih abdominalnih simptoma nakon uporabe antibiotika kod pacijenata koji prethodno nisu imali probavne smetnje, postavljena je procjena da je rizik od obolijevanja tri puta veći u godini nakon uzimanja antibiotika (23). Antibiotici koji spadaju u skupinu kinolona su neki od najčešćih primjera antibiotika koji u određenom vremenskom periodu mogu dovesti do strukturalnih promjena u mikrobioti, no ozbiljnost njihovih utjecaja na mikrobiotu je individualna i za sad nedovoljno istražena (2). Također, postoje određene bakterijske vrste kao što je *Clostridium difficile* koje se dovode u poveznicu s antibioticima zbog toga što njihova ekspanzija može uslijediti nakon antibiotskog tretmana, vjerojatno zbog novonastalih izmjena u dostupnosti hranjivih tvari u sluznici crijeva. Na taj način antibiotici mogu biti uzrok oportunističkim crijevnim infekcijama (1,2). Pretjerana upotreba širokog spektra antibiotika trenutno je vodeći farmaceutski i medicinski problem u cijelom svijetu zbog razvijanja mikrobne rezistencije, te se to odražava i na zdravlje crijeva (2).

5. Liječenje

5.1. Intervencije u prehrani

Prehrana se smatra jednim od glavnih pokretača akutnih simptoma SIC-a, stoga se savjetovanje o prehrani preporučuje kao prvi izbor liječenja. Mnogi simptomi upravo proizlaze iz neprimjerene prehrane, što je vrlo često individualna stvar i treba se promatrati kao takva pri uspostavi idealnog plana prehrane (3,11). Najveći fokus je na hrani koja sadržava tzv. FODMAP-e, odnosno kratko-lančane ugljikohidrate koji uključuju fermentabilne oligosaharide, disaharide, monosaharide i poliole. Neki primjeri hrane u kojima pronalazimo FODMAP-ove su neke vrste voća, povrća, mahunarki, umjetna sladila, mliječni proizvodi i orašasti plodovi (Tablica 2) (21). Zhou, S.-Y. i suradnici u studiji iz 2018. godine pronašli su da je u miševa koji su hranjeni dijetom s visokim udjelom FODMAP-a nastala povišena razina fekalnih Gram-negativnih bakterija te posljedično i lipopolisaharida koji svojim djelovanjem na TLR4 utječe na visceralnu osjetljivost i propusnost crijeva (24), a isti je tim autora u studiji tri godine kasnije pokazao da se novonastala disbioza crijeva, gubitak barijere i njezina funkcija obnavlja nakon implikacije dijetete s niskim FODMAP-om (25). Ova se dijeta implementira kratkoročno na način da se u potpunosti eliminira hrana s visokim udjelom FODMAP-a te se postepeno, u vremenskim razdobljima od nekoliko tjedana, ponovno uvode pojedine namirnice te se prate simptomi. Cilj je utvrditi koje točno namirnice predstavljaju problem i čine smetnju crijevima te ih u konačnici izbjegavati (11,21). Skupina znanstvenika je u istraživanju iz 2018. godine sakupila podatke o učinkovitosti ove dijetete pregledavajući i analizirajući dostupne znanstvene radove na temu SIC-a i dijetete s niskim FODMAP-om te su opisali kako se redukcija simptoma ostvaruje posebice u smislu smanjenja osjećaja nadutosti, doživljaja visceralne boli i pretjerane osjetljivosti crijeva, uz poboljšanje u kvaliteti života i anksioznim navikama (26). Prema objedinjenim rezultatima spomenutog znanstvenog pregleda, dijeteta s niskim udjelom FODMAP-a je trenutno najuspješniji i najčešće predloženi način prehrane za upravljanje simptomima SIC-a sa stopom učinkovitosti

50%-80%, koji se temelji na personalizaciji dijete i identificiranju individualnih prehrambenih navika koje sudjeluju u stvaranju simptoma SIC-a.

Tablica 2: Namirnice s visokim udjelom FODMAP-a i njihove alternative s niskim udjelom FODMAP-a (21).

	Namirnice s niskim FODMAP-om	Namirnice s visokim FODMAP-om
Povrće	Artičoka, cvjetača, češnjak, gljive, grašak, luk, šparoge	Bundeve, celer, krastavac, krumpir, mahune, mrkva, patlidžan, tikva, zelena salata
Voće	Breskve, jabuke, kruške, lubenica, mango, nektarine, suho voće, šljive, trešnje	Ananas, borovnica, dinja, kivi, mandarina, naranča
Mlijeko i mliječni proizvodi te njihove zamjene	Jogurt, kravlje mlijeko, ricotta sir, slatke kreme, sojino mlijeko, svježi sir, zaslađeno kondenzirano mlijeko	Bademovo mlijeko, brie i camembert sir, feta sir, kefir, mlijeko bez laktoze, sojino mlijeko, tvrdi sirevi
Namirnice bogate proteinima	Neki od mariniranih mesnih proizvoda, plodova mora te peradi, neki od prerađenih mesnih proizvoda, većina mahunarki	Čvrsti tofu, jaja, obično kuhano meso, riblji proizvodi i perad, tempeh
Kruh i žitarice	Grickalice, ječmeni/pšenični/raženi kruh, keksi, žitarice za doručak	Kvinoja, palenta, pirov kruh od kiselog tijesta, proizvodi bez glutena, riža, zobena kaša
Šećeri i sladila	Fruktozni sirup, med, umjetna sladila sa šećernim alkoholima	Javorov sirup, konzumni šećer, sirup od rižinog slada, tamna čokolada
Orašasti plodovi i sjemenke	Indijski oraščići, pistacije	Makadamije, kikiriki, orasi, sjemenke bundeve

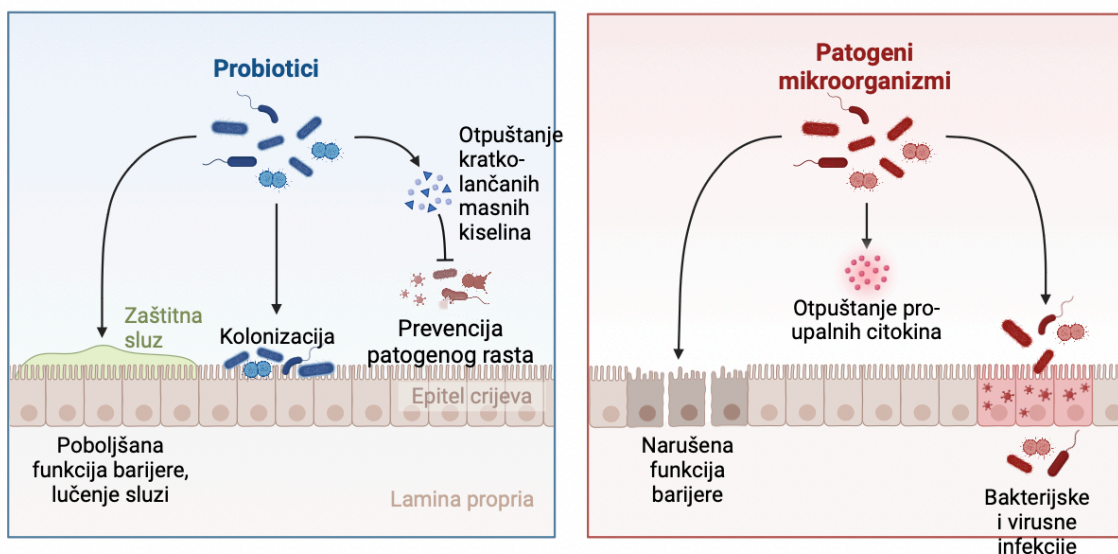
5.2. Prebiotici

Prebiotici su neprobavljivi, fermentabilni spojevi koji se sastoje od ugljikohidrata te koje služi kao hranjive tvari bakterijama koje se nalaze u tankom i debelom crijevu (4,7,8,27). Odabirom prebiotika može se selektivno utjecati na rast poželjnih bakterija za čiji rast upravo ta vrsta prebiotika djeluje stimulirajuće. Primjeri nekih prebiotika su inulin te određeni neprobavljivi polisaharidi, galakto-oligosaharidi i frukto-oligosaharidi, prirodno prisutni u voću, povrću i mahunarkama. Njihovom razgradnjom od strane komenzalističkih bakterija nastaju kratko-lančane masne kiseline koje su poznate po svojem antioksidantnim svojstvima (4,27). Konzumacija određenih prebiotika dokazala se pogodnom za rast bakterijskih sojeva koji pripadaju rodovima *Bifidobacteria* i *Lactobacilli*, od kojih su oba u niskim razinama u pacijenata sa SIC-om (4,7,27). Uz to, implikacija selektivnih prebiotika može djelovati tako da smanjuje bakterije koje proizvode nepotrebne količine plinova, poput nekolicine koje spadaju u rod *Clostridium* i *Escherichia* (27). Osim djelovanja na sastav mikrobiote, prebiotici imaju protuupalni i antioksidativni učinak, te se zbog navedenih razloga preporučuju kao jedan od mogućnosti liječenja SIC-a. Unatoč tome, učinkovitost prebiotika kao terapeutika za sada je upitna i kontroverzna je tema među znanstvenicima (4,7,27). Prebiotici se ne preporučuju za samoinicijativnu konzumaciju jer su velike doze potencijalno toksične i mogu i mogu dovesti do pogoršanja simptoma (27). Iako postoje istraživanja koja malu dozu prebiotika dovode u vezu sa smanjenjem simptoma, nekoliko studija pokazalo je da nema razlike u učinku prebiotika u usporedbi s placeboom (7).

5.3. Probiotici

Probiotik se definira kao dodatak prehrani sastavljen od živućih mikroba koji može imati korisne učinke na domaćina promovirajući ravnotežu u mikrobioti probavnog sustava (Slika 4) (4,27). Njihovom primjenom mogu se nadomjestiti razine bakterijskih sojeva koje su u pacijenata sa SIC-om u manjku te na taj način utjecati na raznolikost crijevnih mikrobiote (27).

To se može ostvariti na nekoliko načina, primjerice nadmetanjem za hranjive tvari i prostor s nepoželjnim bakterijama ili stvaranjem metabolita koji pogoduju rast poželjnim sojevima (4). Yoon-Jong Lee i suradnici u studiji iz 2003. godine izolirali su *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* vrste iz stolica zdrave dojenčadi te dokazali anti-mikrobni učinak na *E. coli* i *C. difficile* sojeve (28). Nakon inkubacije izoliranih *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* u selektivnom mediju, provedena je identifikacija tih sojeva nizom biokemijskih testova te je od 109 testiranih sojeva potvrđeno specifično anti-mikrobno djelovanje njih 12 protiv *C. difficile* i 19 protiv *E. coli*. Vjeruje se da probiotici rezultiraju modulacijom crijevne pokretljivost i propusnosti te smanjenjem visceralne preosjetljivosti, a postoje i dokazi da pogoduju smanjenju anksioznosti što ukazuje na njihovo indirektno sudjelovanje u interakciji crijeva-mozak te u modulaciji moždane aktivnosti (4,27). Kao i prebiotici, probiotici pokazuju nekonzistentnu uspješnost u liječenju simptoma. Zbog različitih rezultata dobivenih u studijama koji ispituju njihovu kliničku učinkovitost, probiotici još nisu opće priznati tretman za liječenje SIC-a, no svakako imaju potencijala kojeg je potrebno dalje istraživati (7,8,27).



Slika 4: Usporedba utjecaja probiotičke i patogene mikrobiote crijeva. Probiotici uzrokuju rast poželjnih bakterija koje poboljšavaju funkciju crijeva te preveniraju rast patogenih bakterija, dok prekomjeren rast patogenih bakterija u crijevima može dovesti do opadanja funkcije crijeva i razvijanja infekcija. (Izrađeno pomoću programa BioRender.com)

5.4. Antibiotici

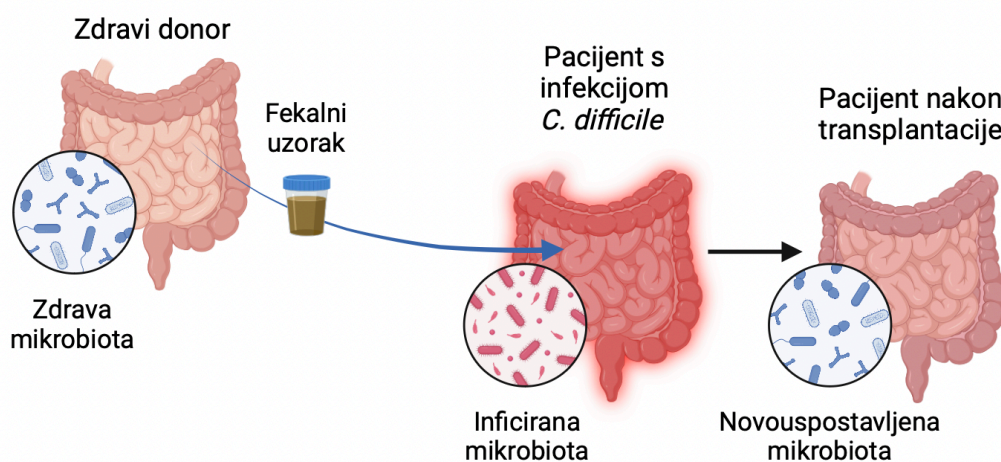
Iako se općenita uporaba antibiotika negativno asocira s ravnotežom mikrobnog sastava, neki antibiotici pokazali su pozitivno djelovanje na mikrobiotu crijeva i simptome SIC-a (8,11). Rifamiksini i neomicin su antibiotici širokog spektra koji konzistentno pokazuju obećavajuće rezultate, a zajednička im je kategorizacija u antibiotike sa slabom mogućnosti apsorpcije (6–8,11). Zbog svojeg antimikrobnog mehanizma djelovanja, za razliku od prebiotika i probiotika, antibiotici direktno mijenjaju mikrobni sastav crijeva te se kao takvi smatraju najučinkovitijima za regulaciju mikrobnog rasta među metodama liječenja SIC-a (6,11). Iako nije definiran točan mehanizam djelovanja na kojem se temelji uspješnost rifaksimina u olakšavanju SIC-a, pretpostavlja se da je uključen u redukciju prekomjernog bakterijskog rasta u tankom crijevu i protuupalnog odgovora

(6–8,11). Prethodno spomenuta studija (24) koja je istraživala učinak FODMAP-a na funkciju crijeva također je procijenila učinkovitost rifaksimina. U studiji je uz pomoć zapisa elektromiograma pokazano da se kolorektalna distenzija vraća u normalne raspone u štakora koji su primali rifaksimina nakon dijete s visokim FODMAP-om što ukazuje na obnovu visceralne osjetljivosti. Njegova učinkovitost i podnošljivost rezultirale su time što se rifaksimina danas široko preporučuje te je opće prihvaćen za tretiranje SIC-a s predominantnom dijarejom, a zbog svoje sigurnosti FDA ga je odobrio za liječenje istog (6,7).

5.5. Fekalna mikrobna transplantacija

Fekalna mikrobna transplantacija (FMT) relativno je nova metoda liječenja gastrointestinalnih poremećaja u kojih je zabilježena abnormalno visoka razina *Clostridium difficile* odnosno za slučaje infekcije navedenom bakterijom. Temelji se na konzumiranju kapsula koje su izrađene od fekalnih produkata zdravih dobrovoljaca ili na transplantaciji kolonoskopijom te je glavni cilj ponovna uspostava mikrobne ravnoteže u crijevima pacijenata (Slika 5). Budući da je u pacijenata sa SIC-om povećana razina *C. difficile* čest slučaj, FMT se odnedavno nameće kao potencijalna metoda liječenja. Studije su pokazale da FMT može pogodno djelovati na disbiozu crijeva i prouzročiti trajne promjene u sastavu mikrobiote crijeva (6,7,29,30). Iako relativno mala, studija Holvoet, T. i suradnika iz 2016. je pokazala da u 9 od 12 ispitanika sa SIC-om koji su patili od dijareje s prekidima i jake nadutosti FMT prouzročila značajno smanjenje simptoma SIC-a visceralne boli i nadutosti 12 tjedana nakon provedene transplantacije, a njih sedmero je nakon godine dana prijavilo da olakšanje simptoma i dalje traje (31). Međutim, nekolicina drugih studija pokazala je da FMT ima kratkoročni pozitivni utjecaj na simptome koji se smanjuje s vremenom koje je prošlo nakon administracije, ukazujući na potrebu za redovitim provođenjem procesa (Tablica 3). Mehanizam djelovanja nije u potpunosti određen, ali pretpostavlja se da se temelji na promjenama u crijevnoj mikrobioti prouzrokovanim lokalnim djelovanjem

FMT-a na imunosne stanice i crijevni živčani sustav (30). Unatoč tome, postoje i druge studije koje nisu pokazale pozitivan rezultat u odnosu na placebo skupinu, te su mišljenja stručnjaka podijeljena (7,29). Iako se FMT uspješno koristi za infekcije izazvane *C. difficile*, rezultati studija koje su provedene s ciljem utvrđivanja efekta FMT-a na simptome SIC-a trenutno nisu dovoljni da bi se procijenio potencijal liječenja SIC-a te znanstvenici pozivaju na daljnja istraživanja (7,29).



Slika 5: Postupci fekalne mikrobne transplantacije u liječenju infekcije C. difficile. Isti postupak pokušava se uvesti kao metoda liječenja SIC-a. (Izrađeno pomoću programa BioRender.com)

Tablica 3: Kratkoročna i dugoročna učinkovitost fekalne mikrobne transplantacije na olakšanje SIC simptoma prema odabranim dvostruko-slijepim, randomiziranim, placebo kontroliranim FMT studijama

Autor	Rezultati nakon 3 mjeseca	Rezultati nakon 12 mjeseci
Johnsen P. H. (32)	36 od 55 (65%) primatelja FMT-a u naspram 12 od 28 (43%) primatelja placeba opisuju olakšanje SIC simptoma	31 od 55 (56%) primatelja FMT-a naspram deset od 28 (36%) koji su primili placebo imali su sličan stupanj odgovora
Holvoet T. (33)	olakšanje općih simptoma SIC-a nakon FMT-a postignuti su u 24 od 43 (56%) bolesnika naspram pet od 19 (26%) pacijenata u placebo skupini	19 od 24 (79%) primatelja FMT-a s pozitivnim učinkom nakon 12 mjeseci prijavljuje gubitak učinka dok je pet od 24 (21%) nastavilo s odgovorom
El-Salhy M. (34,35)	23.6%, 76.9% i 89.1% od pacijenata koji su primali placebo, 30 g FMT i 60 g FMT od ukupno 55 pacijenata u svakoj skupini prijavljuju pozitivan učinak na simptome SIC-a	32 (86.5%) u 30 g FMT skupini održali su odgovor na FMT, kao i 35 (87,5%) u 60 g FMT skupini*

** veliko ograničenje u studiji predstavlja nedostatak praćenja simptoma placebo skupine*

5.6. Kognitivno-bihevioralna terapija

Poznato je da se povišene razine serotonina u krvnoj plazmi nerijetko mogu naći u pacijenata sa SIC-om, a njegova uloga je utjecaj na psihološke i bihevioralne procese (19). Budući da postoji očita poveznica između metabolizma serotonina i alternacija u crijevnoj mikrobioti, te zbog velike zastupljenosti anksioznih i depresivnih poremećaja među pacijentima sa SIC-om (1,6,7,11,19,27), nije čudno da se u zadnjem desetljeću pacijentima sve više preporučuju psihoterapije, jedna od kojih je kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) (3,11,36). Među stručnjacima koji osobito preporučuju KBT za rješavanje simptoma funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja među kojima je i SIC je također i tim znanstvenika koji sudjeluje u stvaranju Rimskog kriterija (3). Cilj KBT-a je uz pomoć stručne osobe pacijentima omogućiti povezivanje njihovih simptoma s uzrocima, smanjivanje svakodnevne anksioznosti koja smanjuje kvalitetu života te poticati na ponašanja koja će promovirati zdravo stanje uma. Nedavne studije dokazale su da sve od navedenog ima, osim na psihološko stanje pacijenata, značajan utjecaj na olakšavanje probavnih tegoba i crijevnih komplikacija (11,36). Jedno takvo kliničko ispitivanje u kojem je dokazano značajno smanjenje psihičkih i fizičkih manifestacija za koje se vjeruje da su uzrokovane SIC-om uz primjenu KBT-a provedeno je na način da se usporedio utjecaj KBT-a na pacijenta s obzirom jesu li terapiju pacijenti proveli sami sebi ili uz pomoć stručnjaka. Praćenje bolesnika nakon 12 mjeseci pokazalo je da su obje metode prouzročile pozitivan učinak koji je i dalje prisutan te da je kvaliteta života pacijentima uglavnom porasla, a u odnosu na placebo skupinu primjena KBT-a pokazala se kao dugoročna i uspješna metoda savladavanja simptoma (37). Prema raznim izvorima, KBT je trenutno jedna od najuspješnijih strategija liječenja psihijatrijske strane SIC-a (3,11,36,38).

6. Rasprava

Iako nije upitno da je sindrom iritabilnog crijeva vrlo zastupljen i rasprostranjen gastrointestinalni poremećaj, njegova se učestalost pojave može samo okvirno procjenjivati na temelju zadovoljavanja kriterija pojavnosti simptoma koji i sami nisu egzaktno definirani i fluktuiraju među slučajevima, a nije neuobičajeno da se klinička slika s vremenom mijenja (3,11). Simptomi koje pojedini pacijent proživljava su često kontradiktorni i mogu upućivati na druge, slične dijagnoze koje zajedno sa SIC-om spadaju pod istu skupinu funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja. Također, u većini istraživanja dijagnoza SIC-a dodjeljuje se većim dijelom prema subjektivnom doživljaju pacijenata, kao što su percepcija visceralne boli, nadutosti i psihičke uznemirenosti, te je takav način opisivanja simptoma vrlo nepouzdan i lako može dovesti do pogrešne dijagnoze (3). Prema tome, ne postoji dovoljno dobri kriteriji prema kojima bi se mogla odrediti dijagnoza koja se stoga često svodi na pogađanje. Ono što bi moglo uvelike olakšati dijagnozu SIC-a bili bi određeni mikrobnii indikatori te znanstvenici stoga pokušavaju pripisati određeni crijevni sastav mikrobioma pacijentima sa SIC-om, no za sada uglavnom neuspješno. Mnoge različito provedene studije opisuju različite sastave mikrobioma kod ispitanika koji se ne mogu dovesti u zajedničku vezu te se uglavnom takva istraživanja temelje na manjem broju ispitanika i kraćem vremenskom periodu (9). Iako znamo koji su bakterijski rodovi najzastupljeniji u generalnoj populaciji, specifične alternacije u mikrobnom sastavu u pacijenata sa SIC-om ne mogu se uspješno odrediti, te se vjerojatno radi o individualnim alternacijama koje dovode do patogeneze. Primjerice, jedna studija je pronašla da se nakon dijete s niskim udjelom FODMAP-a količine *Bifidobacteria* u pacijenata sa SIC-om smanjuju (39), što bi bilo kontraintuitivno s obzirom da se *Bifidobacteria* nalazi u manjku u usporedbi s populacijom koja ne pati od SIC-a (6). Također, postoje različiti nalazi koji uspoređuju razine Bacteroidetes u zdravoj populaciji u odnosu na pacijente, te je zbog takvih i mnogih drugih kontroverznih rezultata studija istraživanje patofiziologije SIC-a mikrobiote kod pacijenta sa SIC-om u

usporedbi s kontrolnom skupinom se također razlikuje među različitim studijama, i ako neke studije pokazuju da se raznolikost u pacijenata smanjuje nakon KBT-a (36), druge studije pak pokazuju da je smanjenja bio-raznolikost mikrobiote crijeva karakteristična za SIC te iz toga ne možemo zaključiti na koji su način oni povezani (2,5,9). Budući da se zbog nemogućnosti uspostave adekvatnih bio-markera dijagnoza često ne može točno postaviti, liječenja SIC-a također mogu biti pogrešni i ne odgovarati osobi koja pati od krivo protumačenih simptoma, a neke od trenutnih metode liječenja SIC-a nisu dovoljno učinkovite da bi redovito bile zastupljene u kliničkoj praksi (21,30). Ono što se konzistentno povezuje s opće zdravim stanjem organizma i metabolizma je uravnotežena i raznovrsna prehrana koja se uvelike razlikuje od popularne zapadnjačke prehrane, no budući da ne postoji nešto što se smatra univerzalno zdravim sastavom mikrobiote, i ona može biti stvar individualne prirode i ne predstavlja nužno metodu prevencije SIC-a (1,7,11).

7. Zaključak

S obzirom na opadanje kvalitete života uvelike zbog užurbanog, zapadnjačkog načina života, sindrom iritabilnog crijeva sve više privlači pažnju znanstvenika i medicinskih stručnjaka. Sve je više dokaza i podataka o međusobnoj povezanosti između sastava mikrobiote crijeva, koja je pak u bliskoj vezi s izborom prehrane, te zdravoj funkciji crijeva, iako se vrlo malo zna o samoj prirodi tog odnosa. Iako je u zadnja dva desetljeća razumijevanje SIC-a napredovalo, i dalje ne znamo dovoljno o ovom veoma složenom kroničnom sindromu. Patogeneza i patofiziologija SIC-a te njegova dijagnostika i liječenje su zamršene i komplicirane teme s puno podijeljenih mišljenja, no najnovija istraživanja daju obećavajuće rezultate za buduće bolje razumijevanje ovog složenog gastrointestinalnog poremećaja. Poprilično je sigurno da su funkcije crijevne mikrobiote, mozga, imunološkog i endokrinog sustava te samih crijeva povezane i utječu međusobno na pravilno funkcioniranje jedni drugih održavajući homeostazu organizma. Daljnja istraživanja prijeko su potrebna za shvaćanje njihovog odnosa, kako dolazi do narušavanja njihovih interakcija te kako ih liječiti, da bi posljedično razumjeli SIC i da bi se pacijentima omogućio što lagodniji život.

Literatura

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Sv. 474, *Biochemical Journal*. Portland Press Ltd; 2017. str. 1823–36.
2. Agnello M, Carroll LN, Imam N, Pino R, Palmer C, Varas I, i ostali. Gut microbiome composition and risk factors in a large cross-sectional IBS cohort. *BMJ Open Gastroenterol*. 06. travanj 2020.;7(1).
3. Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. Sv. 29, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2023. str. 4120–35.
4. Di Rosa C, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, i ostali. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-C): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. Sv. 15, *Nutrients*. MDPI; 2023.
5. Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. Sv. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
6. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. Sv. 65, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer; 2020. str. 829–39.
7. Shaikh SD, Sun N, Canakis A, Park WY, Weber HC. Irritable Bowel Syndrome and the Gut Microbiome: A Comprehensive Review. Sv. 12, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
8. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. Sv. 27, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. str. 28–35.
9. Su Q, Tun HM, Liu Q, Yeoh YK, Mak JWY, Chan FKL, i ostali. Gut microbiome signatures reflect different subtypes of irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2023.;15(1).
10. Lovell RM, Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. Sv. 10, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2012. str. 712-721.e4.

11. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. Sv. 73, Annual Review of Medicine. 2022.
12. Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. Sv. 6, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2017.
13. Marugán-Miguelsanz JM, Ontoria M, Velayos B, Torres-Hinojal MC, Redondo P, Fernández-Salazar L. Natural history of irritable bowel syndrome. Pediatrics International. travanj 2013.;55(2):204–7.
14. Kamp KJ, Cain KC, Utleg A, Burr RL, Raftery D, Luna RA, i ostali. Bile Acids and Microbiome Among Individuals With Irritable Bowel Syndrome and Healthy Volunteers. Biol Res Nurs. 01. siječanj 2021.;23(1):65–74.
15. Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, Weitsman S, Chang C, i ostali. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. Dig Dis Sci. prosinac 2012.;57(12):3213–8.
16. Awad K, Barmeyer C, Bojarski C, Nagel O, Lee IFM, Schweiger MR, i ostali. Impaired Intestinal Permeability of Tricellular Tight Junctions in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Mixed Bowel Habits (IBS-M). Cells. 01. siječanj 2023.;12(2).
17. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, i ostali. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 01. travanj 2017.;152(5):1042-1054.e1.
18. Peter J, Fournier C, Durdevic M, Knoblich L, Keip B, Dejaco C, i ostali. A microbial signature of psychological distress in irritable bowel syndrome. Psychosom Med. 01. listopad 2018.;80(8):698–709.
19. Mujagic Z, Kasapi M, Jonkers DMAE, Garcia-Perez I, Vork L, Weerts ZZRM, i ostali. Integrated fecal microbiome–metabolome signatures reflect stress and serotonin metabolism in irritable bowel syndrome. Gut Microbes. 2022.;14(1).

20. Mayer EA. Gut feelings: The emerging biology of gut-brain communication. Sv. 12, Nature Reviews Neuroscience. 2011. str. 453–66.
21. Bertin L, Zanconato M, Crepaldi M, Marasco G, Cremon C, Barbara G, i ostali. The Role of the FODMAP Diet in IBS. Sv. 16, Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
22. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. Sv. 16, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Publishing Group; 2019. str. 461–78.
23. Maxwell PR, Rink E, Kumar D, Mendall MA. Antibiotics Increase Functional Abdominal Symptoms. 2002.
24. Zhou SY, Gilliland M, Wu X, Leelasinjaroen P, Zhang G, Zhou H, i ostali. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. Journal of Clinical Investigation. 02. siječanj 2018.;128(1):267–80.
25. Singh P, Grabauskas G, Zhou SY, Gao J, Zhang Y, Owyang C. High FODMAP diet causes barrier loss via lipopolysaccharide-mediated mast cell activation. 2021.; Dostupno na: <https://doi.org/10.1172/jci>.
26. Mitchell H, Porter J, Gibson PR, Barrett J, Garg M. Review article: implementation of a diet low in FODMAPs for patients with irritable bowel syndrome—directions for future research. Sv. 49, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. Blackwell Publishing Ltd; 2019. str. 124–39.
27. Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome. Sv. 13, Nutrients. MDPI; 2021.
28. Lee YJ, Yu WK, Heo TR. Identification and screening for antimicrobial activity against *Clostridium difficile* of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* species isolated from healthy infant faeces. Int J Antimicrob Agents. 01. travanj 2003.;21(4):340–6.

29. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, i ostali. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: Results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 01. prosinac 2018.;67(12):2107–15.
30. El-Salhy M, Mazzawi T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome. *Sv. 12, Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. str. 439–45.
31. Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, i ostali. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Sv. 66, Gut*. BMJ Publishing Group; 2016. str. 980–2.
32. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, i ostali. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 01. siječanj 2018.;3(1):17–24.
33. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, i ostali. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology*. 01. siječanj 2021.;160(1):145-157.e8.
34. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 01. svibanj 2020.;69(5):859–67.
35. El-Salhy M, Kristoffersen AB, Valeur J, Casen C, Hatlebakk JG, Gilja OH, i ostali. Long-term effects of fecal microbiota transplantation (FMT) in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*. 01. siječanj 2022.;34(1).
36. Jacobs JP, Gupta A, Bhatt RR, Brawer J, Gao K, Tillisch K, i ostali. Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome induces bidirectional alterations in the brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement. *Microbiome*. 01. prosinac 2021.;9(1).

37. Lackner JM, Keefer L, Jaccard J, Firth R, Brenner D, Bratten J, i ostali. The Irritable Bowel Syndrome Outcome Study (IBSOS): Rationale and design of a randomized, placebo-controlled trial with 12month follow up of self- versus clinician-administered CBT for moderate to severe irritable bowel syndrome. *Contemp Clin Trials*. studeni 2012.;33(6):1293–310.
38. Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. Sv. 28, *Molecular Psychiatry*. Springer Nature; 2023. str. 1451–65.
39. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 01. siječanj 2018.;45:24–31.



Ela Kukac

Datum rođenja: 22/05/2002 | **Državljanstvo:** hrvatsko | **Spol:** Žensko | **Telefonski broj:**

(+385) 976611363 (Mobilni telefon) | **E-adresa:** ela.kukac@student.uniri.hr |

WhatsApp Messenger: Navedeni telefonski broj | **Adresa:** Buići 28, 52440, Poreč, Hrvatska (Kućna) |

Adresa: Sveti Križ 23, 51000, Rijeka, Hrvatska (Službena)

● RADNO ISKUSTVO

01/07/2018 – 31/08/2018

HOSTESA POREČ OPEN AIR FESTIVAL

01/07/2019 – 31/08/2019

POMOĆNI RADNIK ISTARSKI SUPERMARKETI

01/07/2020 – 31/08/2020

RECEPCIONARKA CAMP4YOU

01/07/2021 – 31/08/2021

PRODAVAČICA ODJEĆE, OBUĆE I GALANTERIJE GALILEO MEN

01/07/2022 – 31/08/2022

PRODAVAČICA ODJEĆE, OBUĆE I GALANTERIJE GALILEO MEN

01/07/2023 – 31/08/2023

PRODAVAČICA ODJEĆE, OBUĆE I GALANTERIJE GALILEO MEN

01/07/2024 – 31/08/2024

PRODAVAČICA ODJEĆE, OBUĆE I GALANTERIJE GALILEO MEN

● OBRAZOVANJE I OSPOBLJAVANJE

2017 – 2021

OPĆA GIMNAZIJA GSŠJD Pazin

2021 – TRENUTAČNO

STUDENTICA Fakultet biotehnologije i razvoja lijekova Sveučilišta u Rijeci

● PROJEKTI

09/2023

PRirodA Kao SAVEZnik: Strane biljne invazivne vrste kao izvor farmaceutika - NATURALLY (IP-2020-02-6899)

Sudjelovanje u projektu uključivalo je laboratorijsku praksu (fluorescentno mikroskopiranje, COMET test) te računalnu analizu (COMET program za analizu) u genetičkom laboratoriju Instituta za poljoprivredu i turizam, Poreč pod vodstvom dr.sc. Danijela Poljuha.

Poveznica <https://naturally.iptpo.com.hr>

09/2023

Koautorstvo na znanstvenom posteru „In vitro genotoxic activity of leaf and flower extracts of alien invasive species *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle“

Sudjelovanje u izradi znanstvenog postera koji se izlagao na 2. hrvatskom mikroskopskom simpoziju, a koji je nastao u početnoj fazi gore navedenog NATURALLY projekta.

Poveznica https://mikroskopija.hr/wp-content/uploads/2023/04/2HMS_BoA.pdf

● VOLONTIRANJE

2021 – TRENUTAČNO Rijeka

Udruga studenata biotehnologije - USBRI

Sudjelovanje u raznim projektima Udruge poput „Kuglice dobrih želja“, "USBRI pub kviz", "Student-mentor", "Karnevalska grupa Kampus"

Poveznica <http://www.usbri.uniri.hr>

17/10/2022 – 20/10/2022

UNIRI Career days - Dani karijera sveučilišta u Rijeci

Sudjelovanje u organizaciji i društvenim mrežama.

Poveznica <https://uniri.hr/sveuciliste-i-drustvo/uniri-career-days/>

2022 Rijeka

Otvoreni dani Fakulteta biotehnologije i razvoja lijekova

2023 Rijeka

Ekipno natjecanje TETRAGON

● JEZIČNE VJEŠTINE

Materinski jezik/jezici: **HRVATSKI**

Drugi jezici: **ENGLESKI** | **TALIJANSKI**

● DIGITALNE VJEŠTINE

MS Office (MS Word, MS PowerPoint, MS Excel, MS Outlook, MS Teams) | Online alat za grafički dizajn Canva | BioRender

● KONFERENCIJE I SEMINARI

08/10/2022 – 09/10/2022 Zagreb

Brain - Gut Axis Conference
