

# Usporedba psihološkog profila bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva i funkcionalnim bolestima gastrointestinalnog trakta

---

Hauser, Goran

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:480793>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Goran Hauser

USPOREDBA PSIHOLOŠKOG PROFILA BOLESNIKA S  
KRONIČNIM UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA I  
FUNKCIONALNIM BOLESTIMA GASTROINTESTINALNOG  
TRAKTA

Doktorski rad

Rijeka, 2010.

Mentori rada: prof.dr.sc. Mladenka Tkalčić

prof.dr.sc. Davor Štimac

Doktorski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na -

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u

sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Rad ima 114 listova

UDK:

Doktorski rad je izrađen na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za internu medicinu KBC-a Rijeka, Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci i Odsjeku za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Rad je izrađen i financijski potpomognut u sklopu projekta MZOŠ Republike Hrvatske «Psihosomatski aspekti kroničnih funkcionalnih i upalnih bolesti crijeva» broj:099-0092660-2655

Svesrdno zahvaljujem svojim mentorima, prof. dr. sc. Mladenki Tkalčić i prof.dr. sc. Davoru Štimac, na neprocjenjivom doprinosu u izradi ovog rada, ali i na stalnim poticajima i usmjeravanjima tijekom mog znanstvenog rada.

Zahvaljujem se pročelniku Katedre za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci prof. dr. sc. Luki Zaputoviću na stručnim savjetima i podršci u radu.

Posebnu zahvalu upućujem kolegicama s Odsjeka za psihologiju Filozofskog fakulteta u Rijeci Sandi Pletikosić, prof i Nini Grabar, prof, kolegicama i kolegama sa Zavoda za gastroenterologiju, a posebno dr. Nataši Zoretić-Maljevac, bez čije pomoći bi bilo jako teško provesti ovo istraživanje.

Uz ispriku, posebno hvala na strpljenju Ivanu, Jeleni i Zrinki za sve one sate dok sam bio «gore».

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ustanoviti biopsihosocijalne karakteristike bolesnika s upalnim i funkcionalnim bolestima crijeva, te njihov doprinos općoj i specifičnoj kvaliteti života.

**Ispitanici i metode:** Uzorak je prikupljen na Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Rijeka, a sastojao se od ukupno 150 bolesnika s upalnim bolestima crijeva (IBD engl. *Inflammatory Bowel Disease*), od toga 80 s ulceroznim kolitisom (UC), 70 s Crohnovom bolešću (CD engl. *Crohn Disease*), 95 bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva (SIC), te 141 ispitanikom u kontrolnoj skupini.

Upalne bolesti crijeva dijagnosticirane su na temelju standardnih dijagnostičkih postupaka. Sindrom iritabilnog crijeva dijagnosticiran je prema Rimskim III kriterijima. Bolesnicima s upalnim i funkcionalnim bolestima crijeva određeni su indeksi aktivnosti bolesti, te su ispunili upitnik kvalitete života za upalne/funkcionalne bolesti crijeva, upitnik općih podataka, Beckov inventar depresivnosti, upitnik anksioznosti kao crte ličnosti, upitnik opće mjere kvalitete života vezane uz zdravlje i upitnik broja stresnih događaja.

**Rezultati:** Psihosocijalne varijable unutar skupine bolesnika s IBD-om (UC i CD) nisu se značajnije razlikovale. Uočen je značajan glavni učinak pripadnosti skupini (UC, CD, SIC i kontrolna skupina) za psihosocijalne varijable. Oboljeli od SIC-a postizali su više rezultate na skali anksioznosti i depresivnosti u odnosu na oboljele od IBD-a i kontrolnu skupinu. Na skali opće kvalitete života oboljeli od SIC-a postizali su više rezultate od bolesnika s IBD-om u tjelesnoj, a lošije rezultate u mentalnoj komponenti. U bolesnika s IBD-om duljina trajanja bolesti nije korelirala s anksioznošću, depresivnošću kao niti sa specifičnom i općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života. U bolesnika sa SIC-om duljina trajanja bolesti nije

korelirala s anksioznošću, depresivnošću kao niti sa specifičnom i općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života. Na oba uzorka oboljelih uočena je statistički značajna korelacija između razine anksioznosti i depresivnosti sa specifičnom kvalitetom života te obje komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Od bioloških pokazatelja jedino je sedimentacija eritrocita značajan prediktor kvalitete života u bolesnika sa SIC-om, dok su psihosocijalne varijable povezane sa specifičnom i općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života. U bolesnika s upalnim bolestima crijeva depresivnost je značajan prediktor specifične kvalitete života.

**Zaključci:** U ispitanih bolesnika nema značajnije razlike u psihosocijalnim varijablama unutar skupine oboljelih od IBD-a. Oboljeli od SIC-a postižu više rezultate na skali anksioznosti i depresivnosti u odnosu na oboljele od IBD-a i kontrolnu skupinu. Psihosocijalne varijable imaju značajan učinak na specifičnu i opću sa zdravljem povezanu kvalitetu života u obje skupine oboljelih.

**Ključne riječi:** anksioznost, depresivnost, kvaliteta života, sindrom iritabilnog crijeva, upalne bolesti crijeva

## SUMMARY

**Objectives:** To determine biopsychosocial characteristics of patients with inflammatory and functional bowel diseases and their influence on general and specific quality of life.

**Patients and methods:** This study included patients from the Department of Gastroenterology at Clinical Hospital Centre Rijeka. All together we recruited 150 patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD), 80 with ulcerative colitis (UC) and 70 with Crohn disease (CD), 95 patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS) and 141 healthy controls.

We diagnosed IBD according to standard diagnostic procedures. IBS patients were diagnosed according to Rome III criteria. We determined disease activity indexes in patients with IBD and SIC and patients filled in the questionnaires for disease specific quality of life, general data, Beck depression inventory, Stat trait anxiety inventory, general, health related quality of life and number of stress events.

**Results:** Psychosocial variable between UC and CD patients did not differ significantly. We noticed the main effect of disease (UC, CD, IBS and controls) on psychosocial variables. IBS patients had higher scores for anxiety and depression compared to the IBD patients and healthy controls. IBS patients had a higher level than patients with IBD at scale for general quality of life in physical component, but lower scores in mental component. In IBD, duration of disease did not correlate with anxiety, depressiveness. Also, we found no correlation with disease specific and general health related quality of life. In IBS patients duration of disease did not correlate with anxiety, depressiveness and disease specific and general health related quality of life.

In both, IBD and IBS patients, we noticed important correlation between anxiety and depression with disease specific and general health related quality of life. Among biological markers only erythrocyte sedimentation rate is important predictor of quality of life in IBS patients. Psychosocial variables correlated with disease specific and general health related quality of life. In IBD patient's depressiveness is important predictor for disease specific quality of life.

Conclusions: Among tested IBD patients we found no important differences in psychosocial variables. IBS patients had higher results on anxiety and depression scale in comparison to IBD patients and healthy controls. Psychosocial variables had important influence on disease specific and general health related quality of life in both, IBS and IBD patients.

**Key words:** anxiety, depressiveness, quality of life, Irritable bowel syndrome, Inflammatory bowel diseases



SUMMARY.....	6
1. UVOD.....	10
1.1. Utjecaj stresa na funkciju gastrointestinalnog trakta.....	13
1.1.1. Definicija stresa.....	13
1.1.2. Patofiziologija stresa.....	14
1.1.3. Uloga serotonina (5-HT).....	16
1.2. Imunološki sustav i gastrointestinalni trakt.....	18
1.3. CRF signalni put i IBD.....	19
1.4. Mikroskopska upala i SIC.....	22
1.5. Funkcionalne bolesti crijeva.....	24
1.5.1. Definicija i podjela funkcionalnih bolesti crijeva.....	24
1.5.2. Definicija sindroma iritabilnog crijeva.....	24
1.5.3. Dijagnostički kriteriji za SIC - Rimski III kriteriji.....	25
1.5.4. Epidemiologija SIC-a.....	25
1.5.5. Patofiziologija SIC-a.....	28
1.5.6. Dijagnoza i klinička slika.....	31
1.6. Upalne bolesti crijeva.....	35
1.6.1. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva.....	35
1.6.2. Etiologija i patogeneza upalnih bolesti crijeva.....	37
1.6.3. Genetski čimbenici.....	39
1.6.4. Čimbenici okoliša.....	40
1.6.5. Definicija i klinička slika Crohnove bolesti.....	41
1.6.6. Definicija i klinička slika ulceroznog kolitisa.....	42
1.6.7. Liječenje upalnih bolesti crijeva.....	44
1.7. Kvaliteta života kod oboljelih od upalnih i funkcionalnih bolesti crijeva.....	46
1.7.1. Definicija kvalitete života.....	46
1.7.3. Kvaliteta života kod bolesnika s funkcionalnim i upalnim bolestima crijeva.....	48
1.8. Psihosocijalni čimbenici.....	51
1.9. Povezanost psihosocijalnih čimbenika s funkcionalnim i upalnim bolestima crijeva – usporedba SIC i IBD.....	54
2. CILJEVI RADA.....	58
3. ISPITANICI I METODE.....	59
3.1 Ispitanici.....	59
3.2 Metode.....	60
3.2.1. Medicinske varijable.....	60
3.2.1.1. Indeks težine funkcionalnih bolesti –FBDSI.....	61
3.2.1.2. Indeks aktivnosti Crohnove bolesti-CDAI.....	61
3.2.1.3. Klinički indeks aktivnosti za ulcerozni kolitis-CAI UC.....	62
3.2.2. Psihosocijalne mjere.....	62
3.2.2.1. Upitnik općih podataka.....	64
3.2.2.2. Upitnik kvalitete života za upalne bolesti crijeva-IBDQ.....	64
3.2.2.3. Upitnik kvalitete života za sindrom iritabilnog crijeva-IBS 36.....	64
3.2.2.4. Opća mjera kvalitete života-SF-36.....	65
3.2.2.5. Upitnik anksioznosti kao crte ličnosti, STAI.....	66
3.2.2.6. Beckov upitnik depresivnosti, BDI.....	67
3.2.2.7. Stresni događaji.....	67
3.3. Način provođenja ispitivanja.....	68
3.4. Etički aspekt istraživanja.....	68

3.5. Statistička obrada podataka .....	68
4. REZULTATI .....	70
4.1. Deskriptivna analiza biopsihosocijalnih varijabli.....	70
4.1.1. Deskriptivna analiza biopsihosocijalnih varijabli u bolesnika s upalnim bolestima crijeva.....	70
4.1.2. Deskriptivna analiza biopsihosocijalnih varijabli u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva.....	73
4.1.3. Deskriptivna analiza psihosocijalnih varijabli u kontrolnoj skupini ispitanika.....	74
4.2. Usporedba bioloških parametara u bolesnika s upalnim bolestima crijeva i sindromom iritabilnog crijeva.....	75
4.3. Usporedba psihosocijalnih varijabli u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, sindromom iritabilnog crijeva i kontrolnom skupinom.....	76
4.3.1. Usporedba psihosocijalnih varijabli u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću .....	76
4.4. Povezanost duljine trajanja upalnih i funkcionalnih bolesti crijeva s psihosocijalnim varijablama .....	80
4.5. Doprinos biopsihosocijalnih čimbenika općoj i specifičnoj kvaliteti života u bolesnika sa sindrom iritabilnog crijeva i upalnim bolestima crijeva .....	82
4.5.1. Korelacijske analize između psihosocijalnih varijabli .....	82
4.5.2. Korelacijske analize između indeksa težine bolesti i psihosocijalnih varijabli .....	84
4.5.3. Standardna regresijska analiza u bolesnika s funkcionalnim bolestima crijeva s biološkim pokazateljima i psihosocijalnim varijablama kao prediktorima i specifičnom kvalitetom života kao kriterijem.....	86
4.5.4. Standardne regresijske analize utjecaja biopsihosocijalnih čimbenika na opću i specifičnu kvalitetu života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva.....	89
5. RASPRAVA .....	91
6. ZAKLJUČCI.....	104
7. LITERATURA .....	106
8. ŽIVOTOPIS.....	129

# 1. UVOD

Upalne i funkcionalne bolesti crijeva uobičajeno se smatraju nezavisnim entitetima koji se razlikuju u načinu nastanka, kliničkom tijeku, liječenju i ishodu. Upalne se bolesti crijeva (IBD engl. *Inflammatory Bowel Disease*) javljaju kao posljedica poremećenog imunološkog odgovora u podložne jedinice, a psihosocijalni čimbenici imaju, samo modulirajući učinak na tijek bolesti. Funkcionalne se bolesti crijeva i sindrom iritabilnog crijeva (SIC) kao najvažniji entitet, smatraju klasičnim oblikom psihosomatskih bolesti gdje je osobnost i psihološki profil bolesnika primarni uzrok bolesti. Danas znamo da te dvije bolesti mogu postojati istovremeno i da bolesnici s IBD-om mogu imati sklonost za simptome slične SIC-u, a sve je više dokaza da se u oboljelih od SIC-a može pojaviti mikroskopska upala sluznice (1).

Istražujući oboljele od postinfektivnog sindroma iritabilnog crijeva, PI-SIC, nađeno je više dokaza za postojanje upale niskog intenziteta i kod bolesnika s funkcionalnim bolestima crijeva (1). Korisno je podsjetiti se da je bronhalna astma nekad, dok nisu pronađene upalne stanice u bronhoalveolarnom lavatu, također smatrana dominantno psihosomatskom bolešću. U to je vrijeme terapija astme bila isključivo simptomatska i djelovala je samo na hiperreaktivne dišne putove (2).

Poznata je modulirajuća uloga stresa u nastanku simptoma SIC-a, a sve se više istražuje njegova uloga i kod IBD-a. Stres uključuje složeno međudjelovanje enteričkog živčanog sustava, hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (HPA engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), crijevnih neuroinflamatornih stanica, poglavito mastocita, koje su inervirane izravno iz središnjeg živčanog sustava (SŽS) (3). S obzirom na preklapanje simptomatologije između IBD-a i SIC-a postavlja se pitanje

zajedničkih etioloških čimbenika za te bolesti, utjecaja okoline, uloge stresa, sličnosti i razlika između tih bolesti (1).

Kako bi se razumjela složena interakcija mozga i crijeva, nužno je poznavati učinak neurotransmitera i upalnih medijatora na osovinu mozak-crijeva. Također je potrebno upoznati noviji pristup u tumačenju nastanka bolesti. Zapadnjački model za tumačenje bolesti je biomedicinski model kojim se bolesti povezuju samo s jednim uzrokom tzv. redukcionizam. Sukladno tome, pronalaženje etiologije smatra se dovoljnim kako bi se razjasnila bolest, a etiološki pristup u terapiji bi u konačnici trebao dovesti do izlječenja. Pri tome se zanemaruju psihološki aspekti bolesti (4). Nadalje, bolesti su podijeljene na organske i funkcionalne. Prema dualističkoj teoriji o nastanku bolesti organske bolesti imaju objektivno dokaziv patofiziološki uzrok, dok funkcionalne bolesti nemaju specifičnu etiologiju ili patofiziologiju. Posljedica takvog načina razmišljanja je da su organske i funkcionalne bolesti potpuno razdvojeni entiteti što može dovesti do problema u kliničkoj praksi. Gastroenterolozi se često nalaze u situacijama kada simptomi bolesti nisu u suglasju s objektivnim, kliničkim pokazateljima. Poznato je da određeni broj bolesnika nema organskih promjena ili neki jasan patofiziološki poremećaj, dok je sve više dokaza da pojedine, tipično psihijatrijske bolesti, imaju biološku podlogu (5). Zaključno, upalne bolesti crijeva, funkcionalne bolesti crijeva i psihijatrijski poremećaji mogu istovremeno postojati u jednog bolesnika (6). Danas se sve više uočava da aktivnost bolesti nije uvijek u jasnoj korelaciji s težinom tijeka i kliničkom slikom bolesti. Tako upala završnog dijela tankog crijeva može imati asimptomatičan tijek ili dovesti do jako teških poremećaja (7). Kod bolesnika s IBD-om poznato je nesuglasje između kliničke slike i endoskopskog nalaza, aktivnosti bolesti i kliničke prezentacije. Tu

moramo razmišljati o psihosocijalnim čimbenicima i utjecaju okoline kako bismo mogli objasniti zdravstveno stanje bolesnika.

Objedinjavanjem složenih bioloških i psihosocijalnih interakcija, biopsihosocijalni model pokušava objasniti bolesti i njihov utjecaj na čovjeka (4). Pretpostavka je da je bolest rezultat interakcije više čimbenika na različitim razinama, počevši od organskih sustava bolesnika, utjecaja obitelji, zdravstvenog sustava i društva.

Na primjeru upalnih bolesti crijeva (slika 1), može se uočiti kako biološki i psihosocijalni čimbenici simultano određuju bolest. Zbog toga je učinak aktivnosti bolesti na cjelokupnu kliničku sliku varijabilan jer je to samo jedna sastavnica složenog dijagrama (8). Nedavni stres, kao što je smrt bliske osobe, može utjecati na težinu simptoma, psihološki status pa čak i težinu upalnog procesa. Ti su učinci stresa, naravno, ovisni o prethodnom psihijatrijskom statusu, podršci okoline i strategijama suočavanja. Postojanje sustava koji objedinjuje biološke i psihosocijalne čimbenike olakšava razumijevanje kliničke slike i tijeka bolesti u odnosu na uobičajenu podjelu tijela i uma.

U biomedicinskom modelu nužno je istaknuti značenje psihosocijalnih čimbenika povezanih s upalnim i funkcionalnim bolestima crijeva, ne samo zbog psihičkog boljitka i poboljšanja kvalitete života, nego i zbog utjecaja na aktivnost bolesti. Zbog toga se govori o «zamazgivanju granica» između upalnih i funkcionalnih bolesti crijeva, što se vidi kada dolazi do preklapanja simptoma tih bolesti (9). To se uočava na primjeru dva važna klinička entiteta a) postinfektivnog sindroma iritabilnog crijeva (PI-SIC) i b) SIC-IBD kada bolesnici s IBD-om u remisiji imaju bolove i proljev, a bez značajnije upale u crijevima (10).

## Slika 1. Utjecaj biopsihosocijalnih čimbenika na upalnu bolest crijeva (10)

### 1.1. Utjecaj stresa na funkciju gastrointestinalnog trakta

#### 1.1.1. Definicija stresa

Definirati stres nije lako s obzirom na široko tumačenje tog pojma. Zbog toga se stres teško razumije i istražuje. Uloga čovjeka u društvu se stalno mijenja što traži stalne prilagodbe na nove uvjete, a to za pojedinca može biti stresno. Stres može biti neki biološki ili socijalni podražaj koji uopće ne mora utjecati na osobu ili može dovesti do psihološkog odgovora (anksioznost, depresija), fiziološkog poremećaja (proljevanje, lupanje srca) ili aktivacije već postojeće bolesti (8).

Interpretacija stresa varira od čovjeka do čovjeka i najviše ovisi o prethodnim iskustvima, stavu, strategiji suočavanja, crtama ličnosti i biološkim čimbenicima, uključujući osjetljivost na neku bolest.

Liječnici većinom smatraju da stres i psihosocijalni čimbenici nemaju etiološku ulogu kod upalnih bolesti crijeva, ali da su bitni kod kliničkog tijeka i češćih egzacerbacija bolesti. Također se smatra da osobe s upalnim bolestima crijeva nemaju neku specifičnu crtu ličnosti (11). Nasuprot tome, više od polovice bolesnika s upalnim bolestima crijeva misli da je stres ili njihova osobnost bitna u nastanku bolesti, a više od 90% ih smatra da to utječe na aktivnost njihove bolesti (12).

Socijalni je stres jedan od važnih čimbenika u razvoju bolesti. Drossman je istražio prevalenciju seksualnog i tjelesnog zlostavljanja kod žena s funkcionalnim crijevnim bolestima. Od ukupno 206 bolesnica, 44% njih je navelo postojanje

zlostavljanja, a samo je njih 17% to i prijavilo svom obiteljskom liječniku. Pacijenti s funkcionalnim bolestima znatno češće od pacijenata s organskim poremećajima navode prisilne seksualne odnose i tjelesno zlostavljanje. Također se stres uzrokovan traumatičnim životnim događajima (razvod, smrt bliske osobe) češće nalazi kod bolesnika s funkcionalnim crijevnim bolestima (13).

### 1.1.2. Patofiziologija stresa

Istraživanja koja povezuju psihološki stres i organske bolesti evoluirala su od razine kliničkog iskustva i ekspertnog mišljenja do znanstveno dokazivih činjenica. Dugo su vremena klinička iskustva i epidemiološki nalazi podržavali teoriju o utjecaju emocionalnog stresa na funkciju crijeva, što je dovodilo do pojava abdominalnih simptoma kao što su bolovi, grčevi, proljev, zatvor stolice i slično (14). Psihološki i emocionalni stres može utjecati na različite, prvenstveno motorne funkcije gastrointestinalnog sustava putem brojnih živčanih vlakana koja povezuju mozak i crijeva. Stjenka crijeva sadrži veliki broj neurona, tako da se ponekad nazivaju «drugi mozak» (15). Brojni su spojevi enteričkih živčanih vlakana i SŽS-a što čini tzv. «osovinu mozak-crijevo» (16). Komunikacija se odvija putem neurotransmitera kao što su VIP (vazointestinalni peptid), TRH (engl. *thyrotropin releasing hormone*), 5-HT (serotonin), CCK (kolecistokinin), tvar P, enkefalini itd. (17).

Utjecaj stresa na funkciju gastrointestinalnog sustava opisan je kod ljudi i životinja. Ljutnja može značajnije promijeniti motoričku aktivnost debelog crijeva i želuca (18,19). Rano odvajanje od majke dovodi u štakora do trajne visceralne

hiperalgezije i pojačane aktivnosti debelog crijeva kao odgovora na psihološki stres (20).

Povezanost psihološkog stresa i pogoršanja simptoma dobro je utvrđena kod bolesnika s funkcionalnim gastrointestinalnim bolestima (21).

Utjecaj psihosocijalnih čimbenika na IBD i SIC potaknuo je brojna istraživanja kako bi se otkrio doprinos mehanizama povezanih sa stresom u patofiziologiji tih bolesti s ciljem pronalaženja novih terapijskih mogućnosti koje bi djelovale na te mehanizme. Jedan od glavnih posrednika stresnog mehanizma je CRF (engl. *corticotropin-releasing factor*) koji se otpušta u mozgu kao odgovor na stres i ima glavnu ulogu u aktivaciji HPA. (22). CRF djeluje i kao neurotransmiter koji modulira ponašanje i aktivnost autonomnog živčanog sustava. Crijeva sadrže periferni CRF signalni put koji zajedno s moždanim CRF-om može doprinijeti stresom uvjetovanoj progresiji IBD-a i SIC-a putem modulacije autonomnog i enteričkog živčanog sustava (23-25).

CRF, kao glavni aktivator HPA veže se na kortikotropne stanice adenohipofize gdje stimulira lučenje adenokortikotropnog hormona (ACTH) koji kontrolira rad kore nadbubrežnih žlijezda. Uz CRF postoje još neki peptidi kao što su urokortin 1 (Ucn 1), urokortin 2 i urokortin 3, koji su vrlo slični CRF-u (25). CRF i urokortine nalazimo i na periferiji gdje ih otpuštaju autonomni i simpatički živčani završeci, imunološke stanice, enterociti, enteroendokrine stanice te time ostvaruju lokalni učinak (26). Tim višestrukim signalnim putevima CRF i urokortini utječu na aktivaciju imunoloških stanica, glatkih mišića, epitelnih i endotelnih stanica (27). U životinjskom modelu kroničnoga stresa povećana permeabilnost intestinalnog epitela povezana je s povišenim koncentracijama mastocita i mukoznih neutrofila. Povećana permeabilnost dovodi do učestalije izloženosti crijevnih makrofaga i dendritičkih



stanica luminalnim antigenima. To uz stresom uvjetovanu promjenu reaktivnosti hipotalamo-pituitarne osovine (HPA) i citokinskog profila, može rezultirati kolitisom i bez dodatnih kemijskih ili imunoloških podražaja (28). Ovaj koncept «propusnog crijeva» poznat je u patogenezi IBD-a i predstavlja zajedničku platformu za utjecaj genetskih i okolišnih čimbenika (29).

Unutrašnji i vanjski stresori kod kroničnih gastroenteroloških bolesti kao što su SIC i IBD mogu dovesti do akutne stimulacije HPA centralnim djelovanjem ili povišenjem razine proupalnih citokina, TNF- $\alpha$  (engl. *Tumor Necrosis Factor*), interleukina-1 (IL-1) i IL-6. To je posredovano stimulacijom CRF-a (29). Hiperaktivnost HPA viđa se u depresiji, anoreksiji nervozi i sl. te se smatra klasičnim oblikom generaliziranog odgovora na stres (30,31).

### 1.1.3. Uloga serotonina (5-HT)

Serotonin djeluje na živčane okončine i enterocite te stimulira intestinalnu sekreciju i peristaltiku (19-25). Gotovo 95% ukupne količine serotonina u organizmu, nalazi se u crijevima (32) gdje ga stvaraju enterokromafine stanice. Veliku količinu nastalog serotonina inaktiviraju trombociti preuzimanjem putem SERT-a (engl. *Serotonin Reuptake Transporter*). Mutacije gena za SERT, koje dovode do disfunkcije transportera, uzrokuju nakupljanje serotonina čija povišena razina, utječući na psihološke varijable kao što su anksioznost i neuroticizam, može uzrokovati neke simptoma SIC-a (33). Miševi kojima nedostaje SERT (*knock-out* gen za SERT) predloženi su animalni model SIC-a (32). Ukoliko je SERT blokiran lijekovima (antidepresivi, kokain) kationski transportni sustavi mogu djelomično preuzimati uklanjanje serotonina. Trajno povišene vrijednosti 5HT u

enterokromafinim stanicama viđaju se kod osoba koje su razvile PI-SIC. Povišene razine serotonina mogu biti povezane s promjenama psihosocijalnih karakteristika u ljudi. Primjena triptofana, prekursora serotonina koji se u mozgu brzo pretvara u serotonin, smanjuje svadljivost i olakšava socijalnu dominaciju u ljudi i u majmuna. Smatra se da se radi o „ponašanjima usmjerenima ka postizanju statusa i resursa“. Nedostatak serotonina može uzrokovati neprimjereni stresni odgovor (34). Nova skupina lijekova, inhibitori ponovne pohrane serotonina, SSRI (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) su klasa lijekova koja utječe na podizanje raspoloženja i povećanja životne snage, jer je deficit serotonergične transmisije najizraženija značajka depresije. Sličan nedostatak serotonina uočen je i u oboljelih od SIC-a (1). Zbog toga su SSRI prihvaćeni u terapiji oboljelih od funkcionalnih bolesti crijeva.

Nekoliko je bolesti i poremećaja povezanih s niskim razinama serotonina u mozgu – depresija, nasilna agresija, predmenstruacijski sindrom, anksioznost, opsesivno-kompulzivno ponašanje, poremećaji hranjenja. Nedostatak ili iscrpljivanje zaliha triptofana povezan je s porastom krvnoga tlaka i HPA aktivnosti te s psihološkim učincima kao što su snižavanje raspoloženja, slabije pamćenje, umjeren rast impulzivnosti, agresije i simptoma nalik PMS-u. Serotonin regulira različite neuropeptidne sustave i autonomne putove koji utječu na hranidbeno ponašanje i potrošnju energije. Potrošnja zaliha serotonina u mozgu potiče hiperfagiju i pretilost, dok primjena lijekova koji potiču serotonergičku transmisiju, kao što su serotonin i agonisti receptora za serotonin (5-HT) smanjuju uzimanje hrane, tjelesnu težinu i potiču potrošnju energije. Kod nekih žena, nedostatak serotonina u PMS-u je povezan s pojačanim unosom ugljikohidrata.

Opsežno istraživanje Wurtmanove grupe pokazalo je da konzumacija ugljikohidrata potiče transport triptofana u mozak putem sekrecije inzulina (35). Triptofan, kojeg ima u različitim namirnicama, je prekursor serotonina, i njegovim se unosom povećava količina serotonina u mozgu koji onda utječe na poboljšanje raspoloženja, uzrokuje hiperaktivnost, a time i pojavu umora. Iako je moguće odrediti funkciju serotonina kao trofotropnu, neka druga specifična istraživanja nisu pružila potporu ovoj pretpostavci – naime, različite komponente serotoninskog sustava imaju različitu funkciju, a sadašnje je znanje nedovoljno da u potpunosti potvrdi takvu funkciju serotoninskog sustava. Nepostojanje načina za izravno ispitivanje 5-HT sinaptičkih razina u živućem ljudskom mozgu je veliko ograničenje za bolje razumijevanje serotoninskog sustava (34).

## 1.2. Imunološki sustav i gastrointestinalni trakt

Probavni sustav s dišnim sustavom i kožom predstavlja mjesto prvog kontakta organizma s antigenima iz okoline. Intestinalne stanice formiraju jednostruki sloj polariziranih stanica koje su spojene čvrstim međustaničnim vezama što onemogućava paracelularni prolaz makromolekulama. Enterociti proizvode velike količine sluzi i secerniraju antimikrobne peptide što ograničava bakterijsku kolonizaciju (36,37). Ukoliko bakterije ipak prođu paracelularno, dolazi do prolazne imunološke reakcije niskog intenziteta koja dovodi do lučenja proupalnih citokina čime se sprječava veća invazija mikroorganizama. S obzirom da je to vrlo česta pojava, kaže se da je crijevo u stanju trajne fiziološke upale. Mehanizmi koji sprječavaju upalu većeg intenziteta uključuju sekreciju neutralizirajućih imunoglobulina kao što je IgA, nisku ekspresiju PRR-a (engl. *Pattern Recognition*

*Receptor*) i kostimulirajućih molekula na antigen prezentirajućim stanicama koje su nužne za aktivaciju T stanica (38,39). Regulatorne T stanice stvaraju protuupalne citokine kao što su IL-10 i tkivni faktor rasta, TGF- $\beta$  (engl. *Tissue Growth Factor*) koji su značajni u supresiji imunološkog odgovora. IL-10 potiskuje Th-1 i Th-2 stanični odgovor kao i neke funkcije prirodene imunosti (40). Zbog svega toga, crijevo je u stanju aktivne imunosupresije koja prevenira destruktivni imunološki odgovor, ali omogućava uklanjanje mikroba i neutralizaciju antigena uz induciranje lokalne upale niskog stupnja (41).

Stresom uvjetovana promjena u otpuštanju neuroendokrinih čimbenika, kao što su glukokortikoidi, VIP, CRF, neurotensin, katekolamini, može poremetiti ravnotežu intestinalne barijere (41,42). Poznato je da je upala glavna komponenta u patogenezi IBD-a, a sve je više dokaza da upala niskog intenziteta ima ulogu u nastanku SIC-a, pogotovo postinfektivnog sindroma iritabilnog crijeva PI-SIC (43,44).

### 1.3. CRF signalni put i IBD

Upalne bolesti crijeva povezane su sa značajnim i mjerljivim upalnim odgovorom u crijevima što uključuje aktivaciju urođenog imunološkog odgovora preko prepoznavanja mikrobnih struktura putem PRR-a, kao i aktivaciju stečenog imunološkog odgovora, pokretanjem Th-1 i Th-17 odgovora koji je okidač upalnog procesa u crijevima (45). Th-1 odgovor inducira proinflamatorne citokine što uključuje otpuštanje interferona gama (IFN $\gamma$ ) i tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF $\alpha$ ), što je nužno za obranu od mikroba, ali dovodi i do podržavanja autoimune reakcije. Kao posljedica nekontroliranog proinflatornog statusa dolazi do

prekomjernog oštećenja tkiva. Th-17 stanice proizvode IL-17 koji potiče lokalni upalni odgovor uključujući otpuštanje IL-6 i IL-8 i kemotaksiju neutrofila s ciljem uklanjanja mikroba. Poticanjem pojačanog imunološkog odgovora Th-17 stanice potiču nastanak autoimunih bolesti kao što je IBD (46).

U fiziološkim uvjetima imunološka negativna povratna sprega putem T regulatornih stanica i Th-2 imunološkog odgovora kontrolira upalnu reakciju. Aktivacija CRF sustava mogla bi biti dio mehanizma kojim stres modulira upalnu aktivnost u IBD-u (42,23). Aktivacija CRF sustava u crijevima dovodi do proupalnog odgovora. U eksperimentalnim modelima na CRF deficijentnim miševima upalni odgovor je smanjen (47). Kliničke studije su pokazale da sluznica bolesnika s IBD-om ima povećanu količinu CRF imunoreaktivnih, enterokromafinih i makrofagnih stanica (42). Uz gore navedene učinke na imunološki odgovor, CRF i pridruženi peptidi utječu na aktivaciju mastocita.

Mastociti mogu dati brz i selektivan imunološki odgovor otpuštanjem već pripremljenih citokina ili *de novo* sintezom medijatora kao što su histamin, triptaza, kimaza, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ . Mastociti su bitne efektorske stanice u odgovoru crijevnog epitela na stres i upalu, a to uključuje poremećaje u sekreciji iona, makromolekula, povećanja stanične propusnosti i otpuštanja mucina (48,49). Osim što imaju receptore za CRF, mastociti mogu i sami proizvoditi CRF i povezane peptide (50). CRF i urokortini koji se lokalno proizvode uzrok su povećanja propusnosti sluznice debelog crijeva posredovane mastocitima (50). Važnost mastocita u stresom posredovanoj disfunkciji crijevne barijere potvrđena je u dvije studije na glodavcima s deficijencijom mastocita kod kojih je barijera ostala intaktna unatoč izloženosti stresnim čimbenicima (48,49). Svi ovi podaci podržavaju teoriju da je CRF signalni

put preko CRF1 i CRF2 receptora važan u modulaciji stresom posredovanog imunološkog odgovora.

## 1.4. Mikroskopska upala i SIC

Sve donedavno smatralo se da je SIC isključivo funkcionalna bolest, ali su se u zadnje vrijeme pojavili dokazi za znatniju ulogu imunološkog sustava u patogenezi SIC-a. Uočena je upala niskog intenziteta kod bolesnika sa SIC-om (43,44,51). Neke psihološke manifestacije kao umor i depresija povezane su s povišenim brojem mastocita u bioptatu sluznice debelog crijeva (52). Također je dokazana veza između intenziteta bolova u trbuhu i broja mastocita u sluznici debelog crijeva bolesnika sa SIC-om (43). Mastociti imaju centralnu ulogu u imunološkom odgovoru u oboljelih od SIC-a. Zahvaljujući njihovom specifičnom odnosu s intrinzičkim i ekstrinzičkim živčevljem, mastociti su bitni u poremećaju senzomotorne funkcije crijeva. Medijatori koje otpuštaju mastociti mogu povećati sluzničnu propusnost, pojačati visceralnu preosjetljivost, ali i potaknuti nastanak simptoma tipičnih za SIC kao što su bolovi u trbuhu i poremećaj pražnjenja stolice (53).

Bolesnici sa SIC-om imaju u lamini propriji 71,8%, a u stijenci crijeva 50,2% više imunološki aktivnih stanica od zdravih ljudi (54). U usporedbi s oboljelima od ulceroznog kolitisa i mikroskopskog kolitisa, bolesnici sa SIC-om imaju značajno manje imunološki aktivnih stanica u sluznici. U pojedinim je studijama nađena učestalost SIC-a od 4% do 31% nakon bakterijskog gastroenteritisa i stresnog životnog događaja koji su predstavljali rizik za razvoj post-infektivnog SIC-a (55). Ova opažanja pružaju novi uvid u složene međudnose živčanog i imunološkog sustava u crijevima.

Poznato je da određeni upalni medijatori mogu mijenjati homeostazu neuralnog i epitelnog sustava u crijevima. Tako na primjer IL-1 $\beta$  i IL-6 inhibiraju oslobađanje acetilkolina u mijenteričkim ganglijima i time smanjuju motilitet crijeva

(55). Neki drugi medijatori, primjerice prostaglandin E<sub>2</sub>, pojačavaju motilitet i sekreciju gastrointestinalnog sustava (56). TNF- $\alpha$  je važan medijator funkcije mastocita, a njegovo djelovanje povećava međustaničnu propusnost (56). Upalni je proces moduliran autonomnim živčanim sustavom i vezan je za tonus simpatikusa i parasimpatikusa, a oni su pod utjecajem CRF signalnog puta u mozgu (57). SIC je povezan i s autonomnom disregulacijom, što je pokazano kod ispitivanja srčane autonomne regulacije. Kod bolesnika sa SIC-om povišena je brzina otkucaja srca u mirovanju, što je uzrokovano povišenim tonusom simpatikusa (58). Centralno otpuštanje CRF-a dovodi do snižavanja tonusa vagusa što potiče lokalni upalni proces (59).

CRF signalni sustav u crijevu kod post-infektivnog SIC-a uključuje direktnu stimulaciju mastocita kao što je to slučaj i kod IBD-a (59). Ostaje neutvrđeno postoji li povišena koncentracija CRF liganda ili je promijenjen način djelovanja CRF-a. Nejasna je nesrazmjerna spolna distribucija SIC-a koja ne postoji kod IBD.

CRF signalni put ima ulogu i u proupalnom procesu. Proupalni citokini mogu dovesti do povišenja koncentracije CRF-a koji potiče oslobađanje adrenalinih glukokortikoida i katekolamina čime se suprimira imunološki odgovor (22,25). To upućuje na različitu modulaciju upalnog odgovora CRF-om vjerojatno uvjetovanu vremenom nastanka i ovisna je o dozi.

CRF sustav u crijevima potiče upalnu reakciju, jer potiče aktivnost upalnih stanica, dolazi do aktivacije mastocita, dendritičkih stanica i makrofaga. Uz to ima utjecaj na staničnu propusnost i pojačanu sekreciju enterocita. Signalni sustav CRF-a u mozgu utječe na tonus autonomnog živčanog sustava na način da suprimira aktivnost vagusa i kolinergičkog sustava, i potiče rad simpatikusa.



## 1.5. Funkcionalne bolesti crijeva

### 1.5.1. Definicija i podjela funkcionalnih bolesti crijeva

Funkcionalne bolesti crijeva su grupa gastrointestinalnih poremećaja koji se prezentiraju bolovima u srednjem i donjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Toj skupini pripadaju:

1. Sindrom iritabilnog crijeva (SIC)
2. Funkcionalno nadimanje
3. Funkcionalna konstipacija
4. Funkcionalni proljev
5. Nespecificirane funkcionalne bolesti crijeva

### 1.5.2. Definicija sindroma iritabilnog crijeva

SIC je najčešća funkcionalna gastrointestinalna bolest, karakterizirana bolovima u trbuhu ili nelagodom koje su povezane s poremećenom defekacijom. Uz to se često može naći nadutost, distenzija trbuha i slično, što nije nužno za postavljanje dijagnoze SIC-a.

SIC je najučestalija i najvažnija funkcionalna bolest crijeva za koju se zna već dulji niz godina, ali su tek radom Manninga i sur. 1978. (60) postavljeni prvi jasniji dijagnostički kriteriji. Daljnju evoluciju u definiranju simptoma i kriterija za bolest predstavljaju Rimski kriteriji. Danas su važeći Rimski III kriteriji (61) koji omogućavaju bolje kliničko definiranje bolesti s ciljem boljeg identificiranja bolesnika i boljeg postavljanja standarda za kliničko praćenje bolesnika.

### 1.5.3. Dijagnostički kriteriji za SIC - Rimski III kriteriji

Ponavljajuća abdominalna bolnost ili nelagodā najmanje tri dana mjesečno tijekom zadnja tri mjeseca, povezana s barem još dva od slijedećih simptoma:

1. Poboljšanje nakon defekacije
2. Pojavljivanje povezano s promjenama u učestalosti stolice
3. Pojavljivanje povezano s promjenom oblika stolice

Kriteriji su ispunjeni ukoliko tegobe traju barem tri mjeseca tijekom zadnjih šest mjeseci prije postavljanja dijagnoze.

### 1.5.4. Epidemiologija SIC-a

Smatra se da 10 do 20% odraslih i adolescenata ima simptome SIC-a, a poremećaj zahvaća sve rase s predominacijom ženskog spola u omjeru 1,5:1 (61,62). Prevalencija u Europi iznosi 6 do 22% i nema većih varijacija među zemljama (63,64). Tako visoka razlika u otkrivenoj prevalenciji nastaje zbog nedovoljno jasnih dijagnostičkih kriterija te otežane usporedbe podataka dobivenih Manningovim, Rimskim I, II, i III kriterijima.

Primjenom Manningovih kriterija utvrđena je incidencija od 67 na 1000 bolesničkih godina (65). Bolest se obično javlja kod mlađih osoba, obično prije 50-te godine života. Češća je u nižoj socioekonomskoj grupaciji (66,67), samo manji dio svih oboljelih zaista traži liječničku pomoć zbog crijevnih simptoma (22-50%), a žene to čine češće od muškaraca. To je vjerojatno kulturološki uvjetovano, jer se u zapadnoj populaciji žene smatraju slabijim spolom, a od muškaraca se očekuje

«stoicizam». Neki autori tu nalaze objašnjenje veće prevalencije SIC-a u žena. U Indiji veći broj muškaraca traži liječničku pomoć zbog simptoma SIC-a, što naravno ne znači da su većina oboljelih muškarci (68).

Novije studije pokazuju da bi jedan od uzroka nejednake spolne distribucije mogao biti utjecaj spolnih hormona na funkcioniranje imunološkog sustava. Pokazano je da žene sa SIC-om imaju veći broj mastocita koji, čini se, imaju važnu ulogu u imunološkim zbivanjima kod oboljelih od SIC-a, nego muškarci (69). Mastociti imaju receptore s visokim afinitetom za estrogen koji dovodi do njihove pojačane sekrecije. Taj se učinak može blokirati tamoksifenom (69). Učinak na mastocite ima i progesteron koji dovodi do njihove degranulacije (70).

S obzirom na veliki broj oboljelih, bolesnici sa SIC-om troše veliku količinu medicinskih resursa, gotovo 50% više no zdrave osobe (71,72). Potrošnja je potaknuta prisutnom komorbidnom somatizacijom, a to je osobina koju pronalazimo kod trećine oboljelih. Oboljeli su skloni naglašeno interpretirati fiziološke procese. Smatra se da je 25% kolonoskopija učinjenih kod mlađih od 50 godina uzrokovano simptomima SIC-a (73). Postoje dokazi da su kod bolesnika sa SIC-om u usporedbi s kontrolnom skupinom znatno češći kirurški zahvati. Navodi se da kod oboljelih od SIC-a ima više kolecistektomija (12% nasuprot 4%) i apendektomija (21% nasuprot 12%) nego u kontrolnoj skupini (74,75).

Uz izravne medicinske troškove tu treba ubrojiti troškove za izgubljene radne dane i smanjenu produktivnost u razdobljima pojačane aktivnosti bolesti. Bolesnici sa SIC-om izbivaju iz škole/radnog mjesta prosječno 13,4 dana godišnje, što je prosječno tri puta više od zdrave populacije (76). Ukupna godišnja cijena zbrinjavanja bolesnika sa SIC-om procjenjuje se na 20 milijardi američkih dolara (77). Zaposlenici sa SIC-om za vrijeme koje su prisutni na radnom mjestu imaju gubitak radne

produktivnosti za 15%, tj. šest sati tjedno (78). Najbolje definirani rizični čimbenik za razvoj SIC-a je bakterijski gastroenteritis (79). Depresija, hipohondrija, stresni životni događaji, ženski spol, mlađa dob povećavaju rizik nastanka SIC-a (80).

### 1.5.5. Patofiziologija SIC-a

Nekoliko je mehanizama kojima se nastoji objasniti nastanak SIC-a. Neki od njih su poremećaj motiliteta, visceralna preosjetljivost, upala niskog intenziteta i stres. Pretpostavlja se da genetski čimbenici imaju utjecaj na moduliranje signala iz crijeva i time potiču lokalnu aktivaciju neuroimunološkog sustava. Nužno je sagledati osobu u cjelini, njezin psihosocijalni profil, koji uvjetuje odgovor na vanjske podražaje i njene biološke odrednice.

Proljevanje u SIC-u može nastati zbog različitih crijevnih mehanizama koji uključuju kontrakcije visoke amplitude, produljen gastrokolični odgovor na obrok ili rektalnu hipersenzitivnost (81). Nasuprot tomu, konstipacija može biti posljedica povišene segmentalne kontraktilnosti ili smanjene količine kontrakcija visoke amplitude (82). Abdominalni bolovi također mogu biti povezani s kontrakcijama visoke amplitude (83). Motilitet debelog crijeva u bolesnika sa SIC-om može biti povećan zbog stresa, ljutnje ili instilacijom određenih kemijskih spojeva, ali je to nespecifično. Najznačajnije promjene u motilitetu uočavaju se oslobađanjem CRF-a, a smanjuju davanjem njegovih antagonista (84).

Kod bolesnika sa SIC-om uočena je disfunkcija autonomnog živčanog sustava s potisnutom aktivnošću vagusa i naglašenim tonusom simpatikusa (85). Nejasno je još uvijek jesu li opažene promjene motiliteta primarni uzrok ili samo posljedica SIC-a.

U potrazi za jasnim biološkim markerom bolesti otkrivena je visceralna preosjetljivost kod bolesnika sa SIC-om. Napuhavanje balona u rektumu uzrokuje bolnost pri manjim volumenima, nego kod kontrolne skupine (86). To objašnjava činjenicu da su oboljeli svjesniji prisutnosti plinova u crijevima i pojačane

kontraktilnosti crijeva uzrokovane stresom, nego kontrolna skupina ljudi. Visceralna preosjetljivost se javlja kod oko 60% oboljelih (87).

Prekomjerno nakupljanje crijevnih plinova također se smatra važnim uzrokom bolova i nelagode. Fiziološko nakupljanje zraka u crijevima varira tijekom dana i maksimalno je izraženo uvečer. Kod oboljelih od SIC-a fiziološko nakupljanje plina jače je izraženo, a dodatno je pojačano i zadržavanje plinova u crijevima (88). Pretpostavka je da je uzrok pojačanog nakupljanja plinova posljedica bakterijskog prerastanja u crijevima (89).

Upala niskog intenziteta utvrđena je kod subpopulacije bolesnika sa SIC-om, tj. PI-SIC-a. Upalne su stanice, uključujući mastocite i aktivirane T limfocite, prisutne u većoj količini, a limfocitna i mastocitna infiltracija praćena je degeneracijom neurona u stijenci crijeva (90). Upalno je stanje povezano s proizvodnjom 5-HT, prostaglandina, bradikinina i adenzina. Najvažniju ulogu čini se ima 5-HT jer njegovo pojačano otpuštanje i smanjeno preuzimanje putem SERT-a dovodi do pojačanog crijevnog motiliteta kako je opaženo kod bolesnika sa SIC-om i ulceroznim kolitisom (91). Povećana količina 5-HT utvrđena je i kod bolesnika s proljevom i konstipacijom što je dovelo do tumačenja da povećana količina dostupnog 5-HT u crijevima dovodi do proljeva, ali zbog desenzitacije receptora može doći do konstipacije ili miješanog oblika bolesti (91).

Pored bioloških, značajnu ulogu u nastanku bolesti imaju i psihosocijalni čimbenici. Utvrđena je povišena razina psiholoških i psihijatrijskih problema u bolesnika sa SIC-om. Kao što je već spomenuto, različite vrste stresora kod genetski osjetljivih osoba mogu dovesti do promijenjenog odgovora na bolne podražaje iz crijeva. Bolesnici sa SIC-om češće navode stresne događaje od onih s organskim bolestima crijeva što bi mogao biti patofiziološki proces koji dovodi do simptoma

SIC-a (92). Na životinjskom je modelu utvrđeno da umjereni i jaki stres dovodi do povećanog otpuštanja CRF-a (93). Trajni stres, može biti značajan u nastanku i održavanju simptoma SIC-a.

### 1.5.6. Dijagnoza i klinička slika

Dijagnozu SIC-a obično postavljamo *per exclusionem* tj. isključivanjem organskih bolesti gastrointestinalnog sustava. Bolesnici koji se prezentiraju sa simptomima sličnim SIC-u mogu imati tzv. alarmantne simptome koji bi kliničara trebali navesti na traženje organske bolesti. Tu se radi o pojavi povišene tjelesne temperature, neželjenom gubitku na težini, anemiji, pojavi krvi u stolici, palpabilnim abdominalnim masama, pozitivnoj obiteljskoj anamnezi za kolorektalni karcinom, upalnoj bolesti crijeva, celijakiji i sl. (92). Bolesnici koji su mlađi od 50 godina, a imaju simptome u skladu s Rimskim III kriterijima i nemaju alarmantnih simptoma vrlo vjerojatno imaju SIC.

Značajan problem u svakodnevnom radu je nedostatak bioloških markera te činjenica da se dijagnoza postavlja samo na osnovi simptoma koje bolesnik navodi. Bilo koji dijagnostički kriteriji koji se temelje samo na simptomima imaju ograničenu vrijednost. Razmatraju se različiti biološki testovi koji bi bili primjenjivi u svakodnevnoj praksi. Pored nalaza krvne slike, često se određuje C-reaktivni protein, razina željeza u serumu, albumini, sedimentacija, test stolice na parazite, osnovni testovi jetrene i bubrežne funkcije kako bi se isključilo postojanje organske bolesti. S obzirom da je u nekim studijama utvrđena veća učestalost celijakije u bolesnika sa simptomima SIC-a, razmatra se rutinsko testiranje za tu bolest (94).

Dijagnozu SIC-a ne bi trebalo postaviti bez postojanja bolova u trbuhu ili nelagode. Ponekad je vrlo teško definirati što je bol ili nelagoda s obzirom na različitu individualnu percepciju boli. Bol ili nelagoda obično se olakšavaju nakon defekacije, a pojavi boli obično prethodi povećanje ili smanjenje broja stolica te promjene u konzistenciji stolice. Bol obično nije jasno lokalizirana, javlja se u različitim



dijelovima trbuha, ponekad se pogoršava unosom hrane. Tipično je pogoršanje boli vezano uz stresne životne događaje. Bolesnici sa SIC-om imaju konstipaciju, proljev, ili izmjenu proljeva s konstipacijom. Ponekad je teško definirati što su proljev i konstipacija, tako da se može koristiti Bristolska skala stolice koja dobro korelira s vremenom prolaska stolice kroz crijevo (95). Uz ove glavne simptome bolesnici često navode nadutost trbuha koja se ponekad čak i vidi, ali je to najčešće subjektivni osjećaj bolesnika. Ponekad se u bolesnika mogu naći i ekstraintestinalni simptomi kao što su mučnina, glavobolja, bol u leđima, poremećaji sna i sl.

Prema definiciji, simptomi SIC-a moraju biti kronični tj. postojati barem šest mjeseci prije postavljanja dijagnoze jer su brojna druga stanja koja mogu dovesti do povremenih promjena u funkciji gastrointestinalnog trakta kao npr. trudnoća, crijevne infekcije, otrovanja hranom, gubitak tjelesne mase i sl.

Tijekom fizikalnog pregleda obično nije moguće naći neke značajnije abnormalnosti osim ponekad lagane osjetljivosti u području debelog crijeva.

Ovisno koji je simptom dominantan razlikujemo četiri podtipa SIC-a:

1. Sindrom iritabilnog crijeva s dijarejom (SIC-D)
2. Sindrom iritabilnog crijeva s konstipacijom (SIC-C)
3. Miješani sindrom iritabilnog crijeva (SIC-M)
4. Nedefinirani sindrom iritabilnog crijeva (SIC-U)

Iako je stvarna prevalencija podtipova još uvijek nejasna, najčešćim se podtipom smatra SIC-D (66).

### 1.5.7. Terapija SIC-a

SIC je kronična bolest i jako je važna uspostava povjerenja između liječnika i bolesnika. S obzirom da se radi o funkcionalnoj bolesti i da nema jasnih i vidljivih kliničkih, laboratorijskih parametara za dijagnozu, bolesnici su često u strahu da neće biti shvaćeni, da će se njihove tegobe relativizirati. Uspostava dobrog odnosa liječnik-bolesnik povezana je s rjeđim liječničkim pregledima i s manjim korištenjem medicinskih usluga (96).

Nakon toga, bolesnicima se najčešće sugerira modifikacija načina ishrane i životnih navika. Medikamentozna je terapija usmjerena na liječenje simptoma bolesti i najčešće ne uspijeva djelovati na uzročne mehanizme bolesti. Najčešće se koriste spazmolitici, a u nas je to mebeverin koji spada u skupinu ne-antikolinergičkih spazmolitika. Laksativi se također često koriste u liječenju, a kao i kod spazmolitika učinkovitost im je upitna i često je tek na razini placeba. Kod dijarealnog oblika bolesti najčešće korišteni lijek je loperamid. Njegova učinkovitost također nije statistički značajno bolja od placeba (97).

Probiotici se empirijski već dugo koriste u liječenju SIC-a, a u zadnje su vrijeme ponovno došli u središte zanimanja zbog recentnih istraživanja vezanih uz crijevnu floru i upalna zbivanja. Većina studija o učinkovitosti probiotika još je uvijek relativno loše metodološki postavljena s tendencijom veće zastupljenosti u literaturi onih s pozitivnim učinkom i s relativno malim brojem uključenih bolesnika (62). Najveći problem, za sada, u primjeni probiotika je različitost sojeva i doza, što onemogućava donošenje zaključka o optimalnoj strategiji primjene probiotika u SIC-u.

Relativna novost u terapiji SIC-a je primjena lijekova koji djeluju na serotoninske receptore. Antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptora, alosetron, pokazao je veću učinkovitost od placeba u sveukupnom poboljšanju simptoma u muškaraca te kod bolesnica s dijarealnim oblikom SIC-a (98). Na žalost, zbog nuspojava, kao što su ishemični kolitis i teški oblici opstipacije, lijek je sada pod posebnim režimom uporabe i ograničen je na bolesnike koji ne reagiraju na konvencionalne načine liječenja. Agonist 5-HT<sub>4</sub> receptora, tegaserod, koji se koristio kod konstipacijskog oblika SIC-a u žena, također je povučen iz uporabe zbog povećanja incidencije kardiovaskularnih događaja (62).

Triciklički antidepresivi i inhibitori ponovne pohrane serotonina pokazali su veću učinkovitost u smanjivanju općih simptoma SIC-a i abdominalne bolnosti. U zadnje se vrijeme češće primjenjuju inhibitori ponovne pohrane serotonina zbog boljeg profila nuspojava (62). Antidepresivni učinak na gastrointestinalni trakt ostvaruju centralnim i perifernim mehanizmima. Fluoksetin smanjuje orocekalno tranzitno vrijeme kod konstipacijskog oblika SIC-a (62), dok triciklički antidepresiv, imipramin, produljuje orocekalno vrijeme kod bolesnika s dijarealnim oblikom SIC-a.

Psihologijske metode u liječenju SIC-a kao što su kognitivno-bihevioralna terapija, dinamička psihoterapija i hipnoterapija, pokazale su se učinkovitijima nego uobičajene metode liječenja simptoma SIC-a (62).

Najnoviji, za sada eksperimentalni lijekovi u liječenju SIC-a, djeluju na sekreciju kloridnog iona čime se modulira sekrecija tekućine. Lijekovi koji djeluju na kalcijске kanale, arverapamil, selektivno inhibiraju kalcijске kanale u crijevnoj sluznici.

U ispitivanju je također i veći broj novih modulatora serotoninskih receptora.

## 1.6. Upalne bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva (IBD) su karakterizirane tendencijom kronične i relapsirajuće aktivacije imunološkog sustava s gastrointestinalnim traktom kao ciljnim mjestom imunološke reakcije. Dva su najvažnija oblika IBD-a: Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Oko 10% bolesnika s IBD-om ima nedeterminirani kolitis koji je karakteriziran upalnim promjenama debelog crijeva, ali se uočene promjene ne mogu svrstati niti u jedan od dva dominantna fenotipa IBD-a.

### 1.6.1. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva u različitim epidemiološkim studijama pokazuju konstantne epidemiološke obrasce. Poznato je da je incidencija u visoko industrijaliziranim zemljama viša, nego ona u manje razvijenim zemljama. Slične se razlike u incidenciji opisuju u sjevernijim zemljama Europe i Amerike nasuprot onima u južnijim dijelovima kontinenta. To se naziva gradijent «sjever-jug». U područjima s višom incidencijom nailazi se 9,9 slučajeva na 100 000 stanovnika (100). Zemlje s niskom incidencijom imaju od 0,9 (Španjolska) do 3,4 (Italija) slučajeva na 100 000 (101,102). Incidencija IBD-a u Hrvatskoj u recentno je vrijeme ispitana za Primorsko-goransku županiju i iznosi 4,6/100 000 za ulcerozni kolitis te 6,5/100 000 za Crohnovu bolest (103).

Većina studija pokazuje podjednaku spolnu raspodjelu u incidenciji Crohnove bolesti ili minimalno veću učestalost kod žena u omjeru 1,2:1, dok kod ulceroznog kolitisa ta razlika ne postoji ili se čak pokazuje minimalna predominacija u muškaraca (104).

Upalne bolesti crijeva imaju bimodalnu dobnu raspodjelu, pri čemu se bolest najčešće pojavljuje u trećem i četvrtom, a drugi vršak incidencije je u sedmom desetljeću života.

### 1.6.2. Etiologija i patogeneza upalnih bolesti crijeva

Prema dosadašnjim spoznajama klinička slika IBD-a posljedica je održane upalne reakcije i imunološkog odgovora. Ostaje nejasno pitanje što je primarni uzrok. Radi li se o patološkoj imunološkoj reakciji na neki, za sada, neprepoznati patogen ili je riječ o neadekvatnom imunološkom odgovoru na neki unutrašnji podražaj?

U utvrđivanju etiologije Crohnove bolesti zadnjih je desetljeća puno bakterija i virusa razmatrano kao etiološki čimbenik. Među najdulje održavanim hipotezama bila je da je *Mycobacterium paratuberculosis* uzročnik bolesti. Recentna istraživanja sugeriraju da su različite bakterijske vrste sposobne izazvati imunološki odgovor u Crohnovoj bolesti. Poznavajući sastav crijevne flore i imunološki sustav u crijevima neobično je da sluznica nije stalno upaljena. S obzirom na veliku količinu bakterija u distalnom ileumu vjerojatno je da neke od njih mogu izazvati IBD u osoba s genetskim poremećajem koje imaju defekt sluznice ili imunološkog odgovora. Uočena je razlika u sastavu mikroflore osoba s IBD-om i zdravih ljudi (105,106). Jedna od glavnih razlika je smanjena bakterijska raznolikost, 30-50%, što može dovesti do disbioze i uzrokovati početno oštećenje sluznične barijere (107). Također je uočen povećan broj mikroorganizama koji se dovode u vezu s nastankom IBD-a. To su *Fusobacterium*, *Sutterella*, *Pectinatus*, različite *Clostridije*, *Helicobacter hepaticus* i sl. (108).

Vjerojatna prisutnost stalne upale niskog intenziteta štiti crijevo od potencijalno štetnih tvari i time sprječava jače izraženu upalu koja bi mogla oštetiti sluznicu. Upala se kontrolira putem aktivnog procesa koji se naziva imunološka tolerancija. Tolerancija je posredovana CD4+ T limfocitima koji proizvode protuupalne citokine, TGF- $\beta$ 1 i IL-10. Ukoliko dođe do gubitka tolerancije,

imunološki se sustav skreće prema staničnom ili prema humoralno posredovanom imunom odgovoru uz proizvodnju citokina karakterističnih za pojedine CD4+ T limfocite. Za Th1 odgovor, koji se javlja u Crohnovoj bolesti, glavni proupalni citokini su IL-2 i IFN- $\gamma$ . Th1 odgovor podržava stanično posredovanu imunost i odgođenu reakciju imunosti. Kod Th2 tipa imunog odgovora, koji je karakterističan za ulcerozni kolitis, pojačano se izlučuju IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 koji uglavnom generiraju humoralni imuni odgovor. Oštra podjela na Th1 i Th2 imunološki odgovor često nije moguća tako da ponekad izostaje jasna fenotipska ekspresija.

Gubitak imune tolerancije karakterističan je za oba glavna fenotipa IBD-a, ali različite genetske karakteristike pojedinca dovode do nastanka jednog ili drugog fenotipa. To je posebno uočljivo nakon otkrića barem tri gena koji su povezani s Crohnovom bolešću. Interesantna je činjenica da transplantacija koštane srži može pomoći u liječenju Crohnove bolesti, dok transplantacija crijeva ne može (109).

Gubitak imune tolerancije je bitan za početak imunološke reakcije, a oštećenje intestinalne barijere, čini se, omogućava perpetuiranje upalne reakcije zbog omogućavanja trajne izloženosti limfocita u lamini propriji antigenskim stimulusima iz crijeva. Poremećaj funkcije crijevne barijere pronađen je i kod klinički zdravih rođaka oboljelih što upućuje na važnost genetskih čimbenika u funkcioniranju intestinalne barijere (110). Dva su gena povezana s nastankom Crohnove bolesti, a utječu na permeabilnost sluznice. Radi se o IBD 5 genu koji kodira organski kationski transporter. Mutirani protein ima smanjenu mogućnost prijenosa ksenobiotika i aminokiselina kroz staničnu membranu (111). Drugi gen kodira gvanilat kinazu koja je uključena u održanje integriteta enterocita (112). Pronađena je poremećena proizvodnja sluzi tako da je kod ulceroznog kolitisa mukozni sloj tanji, a kod Crohnove bolesti deblji nego, u zdravih osoba.

Antigen, koji je prošao kroz intestinalnu barijeru, u makrofagima se preradi i prezentira CD4+ T stanicama koje se aktiviraju. Uz kostimulatorne signale T stanice se diferenciraju u Th1, Th2 ili Th3 stanice. Bez tih kostimulatornih signala došlo bi do apoptoze, a učinkovita apoptoza je narušena u Crohnoj bolesti (113) čime se održava trajni upalni odgovor.

Aktivirane mononuklearne stanice aktiviraju nuklearne transkripcijske faktore među kojima je najvažniji nuklearni faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) koji regulira transkripciju proupalnih citokina, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Osim što je bitan u nastanku granuloma i aktivaciji neutrofila, TNF ima ključnu ulogu u ekspresiji adhezijskih molekula na endotelnim stanicama intestinalnih krvnih žila. To je ključni trenutak pojačavanja upalnog odgovora, jer se time omogućava izlazak imunokompetentnih stanica u laminu propriu i oslobađanje brojnih čimbenika, kao što su prostaglandini, leukotrieni, reaktivni metaboliti kisika, proteaze i sl, koji u konačnici oštećuju tkivo. Blokada centralne uloge TNF- $\alpha$  koristi se danas u terapijske svrhe. Kolagenaze i matriksne metaloproteinaze imaju ključnu ulogu u razaranju tkiva koje je uočeno u IBD-u (114). Nakon oštećenja tkiva dolazi do ponovne restitucije i popravka oštećenog epitela uz pomoć faktora rasta, trefoilnih peptida, IL 11.

### 1.6.3. Genetski čimbenici

Jedna od najranijih opservacija kod Crohnove bolesti bila je povećana učestalost kod određenih skupina ljudi, te 14 do 15 puta veći rizik obolijevanja srodnika u prvom koljenu (115). To je sve utemeljilo pretpostavku o genetskoj predispoziciji za bolest. Kod ulceroznog kolitisa situacija je slična. Ta je pretpostavka



potvrđena studijom na blizancima gdje se pokazalo da 6-16% monozigotnih blizanaca ima konkordantni ulcerozni kolitis, dok je to kod dizigotnih 0-5% (116).

Kod Crohnove bolesti pronađen je tzv. IBD lokus 1, CARD 15 (engl. *caspase-recruitment domain*) koji kodira NOD2 (engl. *nucleotide-binding oligomerization domain 2*) protein. Nosioci mutiranog gena imaju sedam puta veći relativni rizik za razvoj bolesti (117). Proteinski produkt je citosolni protein koji služi kao intracelularni senzor za bakterije koji prepoznaje muramil dipeptid kojeg imaju i *Gram* pozitivne i *Gram* negativne bakterije. Kod ulceroznog kolitisa NOD2/CARD15 nema utjecaja na učestalost bolesti, ali je pronađen drugi gen, čiji je polimorfizam povezan s većom učestalošću ulceroznog kolitisa. Radi se o MDR1 (engl. *multidrug resistance*) genu. Proteinski produkt tog gena bitan je za održanje funkcije intestinalne barijere.

#### 1.6.4. Čimbenici okoliša

Brojni se čimbenici rizika iz okoline dovode u vezu s upalnim bolestima crijeva. Primijećeno je da je bolest rjeđa u ruralne populacije, u ljudi nižeg socioekonomskog statusa, te u osoba koje rade na otvorenom. Sve se to dovodi u vezu s povećanom izloženosti čimbenicima okoliša i nižim higijenskim standardima. Dojenje je također protektivni čimbenik. Uzimanje nesteroidnih antireumatika, rafinirane hrane, nedostatak svježeg voća i povrća u hrani povećava vjerojatnost nastanka bolesti. Pušenje je jedan od najinteresantnijih čimbenika okoline. Pokazalo se da je ulcerozni kolitis često bolest nepušača ili bivših pušača, dok je Crohnova bolest češća u pušača. Razlog tako različitog utjecaja pušenja na dvije slične bolesti

još uvijek nije do kraja razjašnjen, ali se nagađa o utjecaju na intestinalnu permeabilnost, i proizvodnju sluzi i citokina.

#### 1.6.5. Definicija i klinička slika Crohnove bolesti

Crohnova bolest je karakterizirana razvojem upalnih promjena koje mogu zahvatiti sve dijelove probavne cijevi, od usta do anusa, ali s jasno izraženim predilekcijskim mjestima u terminalnom ileumu i proksimalnom kolonu. Upalne su promjene najčešće diskontinuirane duž crijeva i zahvaćaju sve slojeve stijenke, od mukoze do seroze. Otprilike polovica bolesnika ima zahvaćeno tanko i debelo crijevo, a trećina ima samo bolest tankog crijeva. Zahvaćenost proksimalnih dijelova tankog crijeva je znatno rjeđa i obično ide sa zahvaćenošću distalnih dijelova crijeva. Klinička prezentacija bolesti znatno varira i ovisi o veličini zahvaćenog segmenta crijeva, jakosti upalne reakcije i pojavi ekstraintestinalnih simptoma. Obično su izraženi konstitucijski simptomi, kao što je gubitak na tjelesnoj masi, subfebrilnost, te povremeni grčeviti bolovi u trbuhu. Ponekad je zbog atipičnog tijeka bolesti moguća odgoda postavljanja dijagnoze i do 3,3 godine od početka pojave simptoma (118). Moguća je pojava krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, ali najčešće okultnog, za razliku od ulceroznog kolitisa vrlo je rijetko obilno rektalno krvarenje. Tipična prezentacija bolesti ide sa znakovima zahvaćenosti terminalnog ileuma i/ili cekuma zbog čega nastaju znakovi opstrukcije probavne cijevi s razvojem ileusa. Stanje je praćeno povišenom tjelesnom temperaturom, bolovima, povraćanjem, gubitkom apetita. U laboratorijskim nalazima mogu se naći znaci nespecifične upalne reakcije (ubrzana sedimentacija eritrocita, povišen broj leukocita, povišena vrijednost C-reaktivnog proteina) uz snižene vrijednosti albumina u serumu zbog pothranjenosti.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih znakova uz konačnu potvrdu patohistološkim nalazom sluznice zahvaćenog crijeva. U kasnijem tijeku bolest može napredovati u smjeru stvaranja fistula unutar probavnog trakta, prema drugim strukturama u abdomenu ili prema koži, pa kažemo da se radi o penetrirajuće-fistulirajućoj bolesti. Drugi oblik bolesti je strikturirajući oblik, a treći oblik je nepenetrirajući-nestrikturirajući oblik bolesti.

Jedna od važnih karakteristika IBD-a su i ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje mogu doprinijeti težini kliničke slike. Puno je tih manifestacija zajedničko za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Zahvaćen može biti zglobo-kostani sustav s razvojem seronegativnog artritisa i aksijalne artropatije. Na koži je najčešća pojava *pyoderme gangrenosus* i nodoznog eritema. Klinički su možda najvažnije hepatobilijarne manifestacije. Povećana je učestalost žučnih kamenaca kod Crohnove bolesti, a od posebnog je značenja povezanost primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i IBD-a.

#### 1.6.6. Definicija i klinička slika ulceroznog kolitisa

Osnovna je karakteristika bolesti da započinje u rektumu i u kontinuitetu se širi proksimalnije. U trenutku otkrivanja oko 45% bolesnika ima bolest ograničenu na rektosigmoidni dio kolona, a 35% ima bolest koja zahvaća dulji segment crijeva, ali ne cijelo crijevo. Oko 20% bolesnika kao prvu manifestaciju bolesti ima pankolitis (119). Bolest je obično teža u distalnijim dijelovima crijeva i postepeno se upalne promjene smanjuju prema proksimalnijim dijelovima. U suprotnosti s Crohnovom bolešću, promjene u crijevu su kontinuirane s oštrom granicom prema zdravoj sluznici. Makroskopski sluznica crijeva izgleda hiperemična, edematozna i

granulirana u blažim oblicima bolesti. U teškim oblicima bolesti sluznica postaje hemoragična, a nailazimo i na ulkuse prekrivene fibrinom uz pseudopolipozna zadebljanja sluznice.

Bolesnici s ulceroznim kolitisom mogu imati vrlo raznolike simptome bolesti koji su najčešće proporcionalni zahvaćenosti crijeva upalnim procesom. Najčešće se javljaju proljevi, rektalno krvarenje i tenezmi, bolovi u trbuhu. Rektalno je krvarenje obično jedan od prvih simptoma koje bolesnici navode. Ovisno o tome koji je dio crijeva zahvaćen, bolesnici mogu imati veću ili manju količinu svježe krvi u stolici ili mogu izlučivati sluz pomiješanu s krvlju neovisno o stolici. Proljev je vrlo čest simptom, iako ne i nužan, za postavljanje dijagnoze ulceroznog kolitisa. Čak do 30% bolesnika navodi konstipaciju i otežano izlučivanje stolice (104). Ukoliko je rektum teže upalno promijenjen, čest je osjećaj urgencije i nepotpunog pražnjenja crijeva. Tada uz proljevastu stolicu bolesnici obično izlučuju veće količine gnoja i krvi. Bolovi su također čest simptom i obično se javljaju u obliku grčeva, a ne prolaze nakon defekacije.

Laboratorijski su nalazi nespecifično promijenjeni i odražavaju težinu upalnog procesa. Kod bolesnika s rektalnim krvarenjem nalazi se anemija, koja je obično blaga, jer je količina izlučene krvi u pravilu mala. Perzistentno povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije, prije svega serumske alkalne fosfatataze, gama glutamil transferaze i bilirubina trebaju pobuditi sumnju na primarni sklerozirajući kolangitis. Dijagnoza UC se postavlja na temelju kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih znakova uz konačnu potvrdu patohistološkim nalazom sluznice zahvaćenog crijeva.

Prirodni tijek bolesti karakteriziran je intermitentnim egzacerbacijama između perioda remisije. Periodi remisije vrlo variraju od bolesnika do bolesnika. Egzogeni čimbenici koji mogu utjecati na egzacerbaciju bolesti i remisiju uključuju

bakterijske i virusne infekcije, pušenje, upotrebu nesteroidnih antireumatika, sezonalnost, psihosocijalni stres (104).

#### 1.6.7. Liječenje upalnih bolesti crijeva

Medikamentozna terapija upalnih bolesti crijeva temelji se na nekoliko skupina lijekova. To su aminosalicilati, antibiotici, glukokortikoidi, imunomodulatori i biološka terapija. Aminosalicilati su među najstarijim lijekovima za upalne bolesti crijeva i danas se primjenjuju u liječenju blage do umjerene bolesti. Najčešća aktivna supstanca je 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA), a razlike pojedinih preparata temelje se na sposobnosti odgođenog ili kontroliranog otpuštanja lijeka ovisno o pH crijeva. Time je omogućeno da se aktivna supstanca dominantno otpušta u tankom ili debelom crijevu. Točan protuupalni mehanizam 5-ASA nije u potpunosti poznat, ali se smatra da smanjuje proliferaciju T limfocita, inhibira adheziju makrofaga i neutrofila, smanjuje proizvodnju TNF- $\alpha$  i IL-1 i utječe na lipooksigenazu. Većina se tih učinaka postiže smanjenjem aktivnosti signalnog puta NF $\kappa$ B (120,121). Kao najučinkovitiji antibiotici pokazali su se metronidazol i ciprofloksacin. Najčešće se koriste u liječenju piogenih komplikacija Crohnove bolesti, a postoje dokazi da metronidazol u dozi od 20mg/kg pomaže u liječenju perinealnih fistula (122).

Glukokortikoidi su među najučinkovitijim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva. U svakodnevnoj se kliničkoj praksi, kod blage do umjerene bolesti koja ne reagira na terapiju s 5-ASA, koristi prednizolon ili metilprednizolon u dozi od 40-60 mg dnevno, peroralno ili parenteralno s postupnim ukidanjem lijeka kroz 6 do 12 tjedana. Brojni se protuupalni mehanizmi pripisuju glukokortikoidima. To su inhibicija ekspresije proupalnih citokina, adhezijskih

molekula, leukotrijena, elastaza, dušičnog oksida (120). Glukokortikoidi ulaze u jezgru stanice gdje se vežu na glukokortikoidne receptore čime utječu na brojne fiziološke procese u stanici. Unatoč djelotvornosti, brojne nuspojave onemogućavaju njihovu dugotrajnu upotrebu. Nuspojave variraju od kozmetičkih problema s kožom u smislu pojave akni i hirsutizma, preko poremećaja sna, raspoloženja, pa sve do značajnih metaboličkih poremećaja kao što je poremećaj regulacije glikemije, osteoporoza, supresija adrenalnih žlijezda i sklonosti infekcijama.

Azatioprin je imunomodulator čija je primjena u liječenju relativno novijeg datuma. Metaboliti oba lijeka inhibiraju sintezu purinskih ribonukleotida i time inhibiraju staničnu proliferaciju i stanično posredovan imunološki odgovor. Zbog utjecaja na staničnu proliferaciju azatioprin i njegov derivat 6-merkaptopurin imaju odgođeni početak djelovanja, što ih čini nepogodnima za akutno liječenje, ali omogućava dugotrajniju primjenu. Nuspojave su obično blage i uključuju pojavu mučnine, alergijskih reakcija, ali mogu nastati i znatno ozbiljnije nuspojave kao što su pankreatitis i supresija koštane srži. Uobičajena doza azatioprina je 2-2,5mg/kg/dan, a merkaptopurina 1-1,5 mg/kg/dan (120).

Najnovija terapija u liječenju IBD-a je biološka terapija. Radi se o monoklonalnim protutijelima na TNF- $\alpha$  koji ima značajnu ulogu u imunološkom odgovoru i formiranju granuloma. Zbog toga je njegova primjena započela upravo u liječenju Crohnove bolesti, gdje je pokazao vrlo dobru učinkovitost. Tijekom kliničkih ispitivanja pokazala se učinkovitost u liječenju enterokutanih fistula. Nakon infliksmaba, koji je kimerično protutijelo, sada su u uporabi i druga monoklonska protutijela: adalimumab, certolizumab pegol.

Kirurška je terapija sastavni dio liječenja bolesnika s IBD-om jer nakon 20 godina trajanja bolesti oko tri četvrtine bolesnika imat će barem jedan operativni zahvat (122). Indikacije za operativni zahvat uključuju komplikacije bolesti kao što su apscesi, intraktabilne fistule, strikture, krvarenja, nastanak maligne bolesti.

## 1.7. Kvaliteta života kod oboljelih od upalnih i funkcionalnih bolesti crijeva

### 1.7.1. Definicija kvalitete života

Postoji više definicija kvalitete života (KŽ), a najčešće korištena je ona Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koja KŽ definira kao „individualnu percepciju bolesnikove pozicije u životu u kontekstu određene kulture i sustava vrijednosti u kojem žive u korelaciji s njihovim ciljevima, očekivanjima, standardima i brigama“. To je širi koncept koji je na vrlo kompleksan način pod utjecajem tjelesnog zdravlja pojedinca, društvenih odnosa, osobnih uvjerenja te odnosa prema okolini (64). SZO je izdala i preporuke što treba određivati prilikom mjerenja KŽ. Predlaže se šest dimenzija koje uključuju tjelesno zdravlje, psihološko zdravlje,

stupanj neovisnosti, društvene odnose, okoliš i duhovna/religiozna uvjerenja pojedinca (64).



### 1.7.2. Način mjerenja kvalitete života

Postoje tri glavna načina mjerenja KŽ: globalna, generička i specifična za bolest.

Globalna procjena je najjednostavnija i obično se koristi jedno pitanje u obliku vizualno analogne skale, npr. mjerenje jačine bola. Jednostavno se provodi, ali uopće ne daje podatke o uzroku ispitivanog poremećaja.

Generički instrumenti pokrivaju jedan širi aspekt zdravlja, ali nisu specifični za pojedinu bolest. Glavna je prednost ovakvog načina mjerenja KŽ mogućnost usporedbe potpuno različitih bolesti i njihovog utjecaja na pojedinca. Zbog te se širine njima ne mogu otkriti suptilne promjene karakteristične za pojedine bolesti, tako da se koristeći generički instrument SF-36 (engl. *Short form-36*) nije pokazala razlika u kvaliteti života između bolesnika s upalnim i funkcionalnim crijevnim bolestima (123). Mjerenje KŽ specifične za bolest nadilazi taj problem, ali to nije pogodno za sve bolesti. Stoga se u praksi najčešće koristi kombinacija generičkih i za bolest specifičnih instrumenata.

### 1.7.3. Kvaliteta života kod bolesnika s funkcionalnim i upalnim bolestima crijeva

Kao i kod većine drugih kroničnih bolesti, KŽ kod IBD-a i SIC-a je niža u odnosu na opću populaciju. Bolesnici s IBD-om dugoročno moraju živjeti s vrlo neugodnim simptomima, koji su često društveno neprihvatljivi i ograničavaju ih u svakodnevnom životu. Najčešći problem su učestale stolice, strah od fekalne inkontinencije, širenje neugodnih mirisa, poremećaji u seksualnom životu. To je posebice često izraženo kod žena. Oko 24% žena (124) s Crohnovom bolesti ima

neredovite seksualne odnose. Osim tih simptoma, KŽ dodatno snižavaju česti boravci u zdravstvenim ustanovama, učestaliji liječnički pregledi i sl. Dugoročno gledano, problem predstavlja i briga bolesnika za budućnost i konačni ishod bolesti, te strah od nastanka maligne bolesti. Sve te strahove bolesnika nije moguće kvantificirati kroz potpuno objektivne biomedicinske mjere kao što su aktivnost bolesti, endoskopska klasifikacija aktivnosti bolesti i laboratorijske parametre, stoga je posljednjih godina sve veći interes za procjenom utjecaja kronične bolesti na opće dobro bolesnika i na KŽ povezanu sa zdravljem. Koristeći generičke mjere, kao i mjere KŽ specifične za bolest utvrđeno je da bolesnici s IBD općenito imaju nižu KŽ života od zdrave populacije.

Kod bolesnika sa SIC-om od posebne je važnosti mjerenje KŽ, jer se radi o bolesti bez konkretnog biološkog i kliničkog markera. Određivanje opće i specifične KŽ bitno je u procjeni zdravstvenog stanja tih bolesnika, a posebno u ispitivanju učinkovitosti pojedinih novih oblika liječenja. Ispitivanjem KŽ kod tih bolesnika možemo pratiti učinkovitost naše terapije i u svakodnevnom radu s tim bolesnicima. S obzirom da SIC nije niti potencijalno smrtonosna bolest, niti dovodi do kirurških zahvata, često se podcjenjuje njegov utjecaj na zdravlje pojedinca, iako je nedvojbeno potvrđen utjecaj simptoma SIC-a na KŽ bolesnika (125). Ispitivanjem KŽ utvrđena je slično snižena razina KŽ kod bolesnika sa SIC-om u usporedbi s nekim kroničnim, organskim bolestima kao što je GERB, šećerna bolest, kronično bubrežno zatajenje, IBD i depresija (126,127).

Kvaliteta života kod bolesnika s ulceroznim kolitisom korelira i s kliničkim i s endoskopskim indeksom aktivnosti bolesti što implicira važnost mjerenja KŽ u svakodnevnom radu(128). Kvaliteta života značajno korelira i s određenim psihosocijalnim varijablama bolesnika s IBD-om i SIC-om. Koristeći upitnik za opću

kvalitetu života pokazana je korelacija depresije, anksioznosti i neuroticizma s tjelesnim i mentalnim aspektom KŽ (129).

## 1.8. Psihosocijalni čimbenici

Psihosocijalni čimbenici imaju značajnu ulogu u razvoju i oblikovanju doživljaja bolesti i njenog kliničkog ishoda kod osoba oboljelih od SIC-a (92,130). Odnos psihosocijalnih čimbenika i upalnih bolesti crijeva je složen i često kontroverzan (10). Smatra se da psihosocijalni čimbenici pridonose egzacerbaciji IBD, ali ne i etiologiji ili početku bolesti (10). Međutim, recentna biopsihosocijalna istraživanja sugeriraju da psihološki stres, te depresivno raspoloženje mogu imati ulogu u cjelokupnom tijeku bolesti. Na primjer, prisutnost simptoma nalik sindromu iritabilnog crijeva u pacijenata s IBD (IBD-SIC) može se predvidjeti razinom anksioznosti, depresije i opće dobrobiti (10). Četiri su glavna zapažanja o ulozi psihosocijalnih čimbenika u sindromu iritabilnog crijeva (92).

(1) Psihološki stres pogoršava gastrointestinalne simptome. Većina istraživanja pokazuje da pacijenti sa SIC-om izvješćuju o više životnih i dnevnih stresnih događaja nego medicinski usporedne skupine ili zdrave osobe (92,131). Iako su učinci stresa na crijevnu funkciju univerzalni, pacijenti sa SIC-om su osjetljiviji na stres (92,132). Međutim, stresni životni događaji su povezani s početkom ili pogoršanjem simptoma u određenom broju najčešćih kroničnih poremećaja probavnoga sustava, uključujući funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, ali i upalne bolesti crijeva (132, 8). Prospektivno istraživanje Levensteina i sur. (133) je pokazalo da dugotrajni stres utrostručuje rizik za pogoršanje bolesti tijekom narednih osam mjeseci kod oboljelih od ulceroznog kolitisa. Bez obzira na široki raspon stresora, neki od glavnih krugova u podlozi stresnog odgovora su uglavnom isti. Na

slici 2. su prikazani biološki mehanizmi u podlozi razvoja gastrointestinalnih simptoma (132).

Slika 2. Emocionalni motorni sustav – biološki mehanizam gastrointestinalnih poremećaja (Prema Mayer, (133.)

Putovi uključeni u aktivaciju hipotalamičkih neurona tijekom interoceptivnih stresora (npr. crijevna infekcija, upala mukoze, unutrašnje krvarenje) mogu se zamisliti kao jednostavni refleksni odgovori, posredovani subkortikalnim strukturama uključenim u obradu visceralnih informacija. Eksteroceptivni stresori (primarno psihosocijalni) uključuju aktivaciju struktura limbičkoga sustava (lateralni i medijalni dio prefrontalnog korteksa, hipokampus i amigdale), što ima značajnu ulogu u prilagođavanju stresnog odgovora kontekstu, fiziološkom stanju organizma, pamćenju prošlih stresnih iskustava i percepciji subjektivnog značenja stresne situacije. Ovaj model pretpostavlja da, u osoba sklonih ovim vrstama bolesti, dolazi do promjene centralnih krugova uključenih u stresni odgovor organizma pod utjecajem vanjskih stresora, što rezultira razvojem crijevnih i ekstraintestinalnih simptoma (135). Centralni krug ili „emocionalni motorni sustav“ koji se aktivira pri odgovoru na različite stresore uključuje aktivaciju autonomnog sustava, HPA i endogenog sustava za modulaciju boli.

Spoznaja da podskupina pacijenata sa SIC-om razvija simptome nakon infekcije (PI-SIC) je dovela do pretpostavke da je promijenjena aktivnost HPA osovine povezana s generiranjem simptoma bolesti i mukoznom imunološkom aktivacijom. Centralni „emocionalni motorni sustav“ koji utječe na HPA osovinu i mijenja visceralne ulazne informacije, te visceralnu percepciju utječe i na autonomni živčani sustav, što govori u prilog autonomne disfunkcije u SIC-u (135). Oko tri četvrtine pacijenata sa SIC-om izvješćuje o tome da stres vodi do akutne abdominalne boli i promijenjenog motiliteta crijeva (135,10). Poremećena autonomna regulacija u odgovoru na stres je prisutna i kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva (10).

(2) Postojanje psihološkog i psihijatrijskog komorbiditeta. Prevalencija psihijatrijskih poremećaja kod bolesnika sa SIC-om i općenito, bolesnika s funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima, kreće se u rasponu od 40% do preko 90% (134-136). Istraživanja pokazuju da osobe sa sindromom iritabilnog crijeva najčešće imaju dijagnosticiran veliki depresivni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, panični poremećaj s agorafobijom te somatoformni poremećaj (137). Nadalje, kod većine su se osoba psihijatrijski poremećaji pojavili prije simptoma bolesti, kod oko 20% pacijenata je situacija bila obrnuta, a kod preostalih 25% nisu zabilježene psihijatrijske dijagnoze (137). Prevalencija psiholoških i psihijatrijskih poremećaja kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva je veća no kod opće populacije (131,8,138). Kurina i sur. su pronašli da depresivni i anksiozni poremećaji prethode početku ulceroznog kolitisa, što kod oboljelih od Crohnove bolesti nije slučaj (139). Međutim, prevalencija tih poremećaja kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva je značajno manja, nego kod pacijenata sa sindromom iritabilnoga crijeva (8).

(3) Psihosocijalni čimbenici utječu na zdravstveni status i klinički ishod i obrnuto. Istraživanja pokazuju da povijest seksualnog ili fizičkog zlostavljanja, stresni životni događaji, kronični stres ili anksiozni poremećaji, te neprimjereni stilovi suočavanja negativno utječu na zdravstveni status i klinički ishod (92). Međutim, sama bolest također može utjecati na javljanje psiholoških tegoba, jer predstavlja kronični stres za osobu. Bilo koja kronična bolest ostavlja posljedice na psihosocijalno funkcioniranje osobe u smislu opće dobrobiti, svakodnevno funkcioniranje u kući i na poslu te osjećaj kontrole simptoma (78,140).

(4) Psihosocijalni čimbenici utječu na doživljaj bolesti i traženje liječničke pomoći. Istraživanja pokazuju da su pacijenti sa SIC-om koji ne traže liječničku pomoć za svoje crijevne poteškoće psihološki sličniji osobama bez tih tegoba, odnosno da su anksioznost i depresivnost prisutne samo u manjoj podskupini onih pacijenata sa SIC-om koji traže liječničku pomoć i pažnju, što treba uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata istraživanja, kao i kreiranja učinkovitog tretmana (1,140). Smatra se da se tzv. bolesničko ponašanje uči i proizlazi iz roditeljskog potkrjepljenja takvoga ponašanja tijekom djetinjstva. Ono je povezano s povećanom percepcijom podložnosti bolestima u odrasloj dobi, kao i s povećanim utjecajem uobičajenih simptoma na svakodnevni život, što se upravo i uočava u skupini pacijenata sa SIC-om koji kontinuirano traže liječničku pomoć (130).

### 1.9. Povezanost psihosocijalnih čimbenika s funkcionalnim i upalnim bolestima crijeva – usporedba SIC i IBD

Određeni broj istraživanja je pokazao da su teški životni stresori i kronične poteškoće te viši rezultati na mjerama anksioznosti, depresivnosti i neuroticizma češći u osoba sa sindromom iritabilnog crijeva u usporedbi s oboljelima od upalnih bolesti

crijeva i zdravim osobama (141,142). S druge strane, postoje istraživanja koja upućuju na nepostojanje razlika u psihosocijalnim varijablama između ove dvije skupine pacijenata. Kovacs (134) je pokazao nepostojanje značajne razlike u broju stresnih događaja, razini anksioznosti i razini socijalne podrške između pacijenata sa SIC-om i onih s IBD-om. Razlika se javila jedino u razini depresivnosti. Slične su rezultate dobili Pace i sur. (123). Takvi rezultati studija nisu neočekivani s obzirom na međusobna preklapanja simptoma funkcionalnih i upalnih bolesti crijeva, slika 3 (1). Kurina i sur. (139) su pokazali da su depresivnost i anksioznost značajno prisutni u osoba s upalnim bolestima crijeva u usporedbi sa zdravima, dok Sands (143) pokazuje da osobe s Crohnovom bolešću izražavaju viši stupanj depresivnosti i anksioznosti, nego one s ulceroznim kolitisom. Međutim, ovakvi nalazi nisu potvrđeni u svim istraživanjima. Tako Farrokhyar i sur. (144) pokazuju da je anksioznost i depresivnost slična kod oboljelih s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Mogući uzrok ovako suprotstavljenim rezultatima istraživanja leži u heterogenosti samih bolesti.

Da bismo u potpunosti razumjeli kronične bolesti važno je ispitati biomedicinske i psihosocijalne faktore oboljelih i utvrditi relativni doprinos bioloških i psihosocijalnih čimbenika kako razvoju, tako i tijeku ovih bolesti (123). To se jasno pokazuje u korištenju psihoterapije s ciljem ublažavanja simptoma bolesti te povećanja kvalitete življenja. Psihoterapija je korisna za odabranu skupinu pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva jer su istraživanja pokazala da pacijenti s povišenim razinama anksioznosti i depresije bolje reagiraju na psihoterapiju od pacijenata bez tih poteškoća (136,145). Slično vrijedi i za osobe s upalnim bolestima crijeva. Pokazano je da psihoterapija nema utjecaja na tijek bolesti, ali u nekim slučajevima pozitivno utječe na pacijentovo psihološko stanje te se preporučuje tzv. „rizičnoj



skupini“ pacijenata kod kojih psihosocijalne komponente imaju jači utjecaj na tijek bolesti nego u drugih pacijenata (17).

Slika 3. Potencijalna preklapanja SIC-a, IBD-a, limfocitnog kolitisa i postinfektivnog SIC-a Prilagođeno prema (1)

## **2. CILJEVI RADA**

1. Utvrditi biopsihosocijalni status bolesnika s upalnim bolestima crijeva (Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom) i sindromom iritabilnog crijeva;
2. Ispitati razlike u biopsihosocijalnim mjerama u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva i upalnim bolestima crijeva. Obje su skupine bolesnika uspoređene sa zdravim osobama (kontrolna skupina);
3. Ispitati postojanje razlika u psihosocijalnim mjerama među bolesnicima unutar skupine upalnih bolesti (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) te usporediti psihosocijalne mjere u bolesnika s IBD-om ovisno o trajanju bolesti;
4. Ispitati relativni doprinos biopsihosocijalnih čimbenika općoj i specifičnoj kvaliteti života te stupnju aktivnosti upalnih bolesti crijeva i sindroma iritabilnog crijeva.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ispitanici

U istraživanju su sudjelovali bolesnici s već dijagnosticiranim upalnim bolestima crijeva (Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom) i sindromom iritabilnog crijeva koji su se liječili u gastroenterološkoj poliklinici Zavoda za gastroenterologiju Interne klinike Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Kriteriji za isključenje bile su: dijagnosticirane teže kronične bolesti probavnoga sustava (maligne bolesti probavnog sustava, alkoholna bolest i ciroza jetre, nasljedne i metaboličke bolesti jetre, kronične virusne infekcije jetre, celijakija, kronični pankreatitis), teže psihijatrijske bolesti (shizofrenija i drugi psihotični poremećaji, veliki depresivni poremećaj i bipolarni poremećaj) i maligne bolesti drugih organskih sustava.

Svi su sudionici istraživanja potpisali informirani pristanak.

U ispitivanje je uključeno ukupno 150 bolesnika s IBD-om, od toga 80 s ulceroznim kolitisom i 70 s Crohnovom bolešću, 95 bolesnika s IBS-om te 141 ispitanik u kontrolnoj skupini. Kontrolnu skupinu je činio je prigodni uzorak 141 zdrave osobe izjednačene s oboljelima po spolu, dobi i stupnju obrazovanja (Tablica 1).

Tablica 1. Opći i demografske podaci za ispitanike

	<b>N</b>	<b>M(%)</b>	<b>Ž(%)</b>	<b>PROSJEČNA DOB god. (±SD)</b>	<b>O/U(%)</b>	<b>ZAP.(%)</b>	<b>SSS(%)</b>
CD	70	43 (61)	27 (39)	38,92 (±14,12)	50,70	49,30	77,10
UC	80	40 (50)	40 (50)	43,55 (±13,78)	57,70	48,80	62,50
SIC		32 (34)	63 (66)	47,33 (±13,35)	68,50	53,8	56,40

	95						
KONTROLA	141	59 (42)	82 (58)	49,92 ( $\pm 3,46$ )	69,56	69,56	56,30

Opis kratica: M: muškarci; Ž: žene; O/U- oženjeni/udate; ZAP: zaposleni; SSS:

završena srednja stručna sprema

## 3.2 Metode

Upalne bolesti crijeva dijagnosticirane su na temelju standardnih dijagnostičkih postupaka, a to su: anamneza, fizikalni pregled, laboratorijske pretrage, endoskopske i slikovne pretrage.

Sindrom iritabilnog crijeva dijagnosticiran je prema Rimskim III kriterijima (61). Obje su skupine bolesnika prošle medicinski pregled i ispunile upitnike namijenjene ispitivanju njihova psihosocijalnog statusa.

### 3.2.1. Medicinske varijable

1. Laboratorijske pretrage: hemoglobin, trombociti, sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, albumin, serumsko željezo
2. Endoskopske pretrage: kolonoskopija, po potrebi ezofagogastroduodenoskopija i kapsulska endoskopija, ukoliko već nije ranije učinjeno
3. Slikovne metode: ultrazvuk abdomena, kompjuterizirana tomografija, virtualna kolonoskopija, irigografija, ukoliko već nije ranije učinjeno
4. Određivanje indeksa težine bolesti:
  1. Indeks težine funkcionalnih bolesti, FBDSI (engl. *Functional Bowel Disorder Severity Index*) (146)

2. Indeks aktivnosti Crohnove bolesti, CDAI (engl. *Crohn Disease Activity Index*) (147,148)

3. Indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa, CAI UC (engl. *Clinical Activity Index for Ulcerative Colitis*) (121).

#### 3.2.1.1. Indeks težine funkcionalnih bolesti –FBDSI

FBDSI indeks popunjavali su bolesnici, a pitanja su uključivala standardizirane mjere simptoma i zdravstvenog statusa bolesnika. Upitnik ima nekoliko cjelina: podaci o kvaliteti života (općenito osjećanje, stupanj u kojem crijevne tegobe utječu na njihovo svakodnevno funkcioniranje), trajanje simptoma, pitanja o bolovima u trbuhu (uključuje vizualno-analognu skalu od 10 cm za uobičajenu epizodu bolova tijekom dana), broj dana s bolovima u trbuhu tijekom zadnjih 30 dana, trajanje tipične bolne epizode u satima, broj stolica tijekom prošlog tjedna, broj posjeta liječniku tijekom zadnjih šest mjeseci, simptomi koji su poslužili za dijagnozu bolesti prema Rimskim kriterijima. Skala se sastoji od pet čestica, a krajnji rezultat kategorizirao se kao blaga (1 – 36 bodova), umjerena (37 – 110 bodova) i jako (više od 110 bodova) teška bolest.

#### 3.2.1.2. Indeks aktivnosti Crohnove bolesti-CDAI

CDAI indeks popunjavao je liječnik u razgovoru s bolesnikom. Temelji se na kliničkoj procjeni simptoma bolesti u posljednjih tjedan dana. Instrument uključuje pitanja o broju tekućih/mekanih stolica, doživljenoj abdominalnoj boli, općem

zdravstvenom stanju, izvancrijevnim simptomima, upotrebi opijata u terapiji proljeva, prisutnosti palpabilnih abdominalnih masa, vrijednosti hematokrita te procjena uhranjenosti bolesnika na osnovu omjera stvarne tjelesne težine i standardne tjelesne težine. Ukupan rezultat koji je manji od 150 bodova upućuje na bolest u stadiju remisije. Viši rezultat upućuje na blagu (151 – 220 bodova), umjerenu (221 – 450 bodova) ili tešku bolest (više od 450 bodova).

### 3.2.1.3. Klinički indeks aktivnosti za ulcerozni kolitis-CAI UC

CAI UC popunjavao je liječnik tijekom razgovora s bolesnikom. Upitnik ispituje učestalost stolica tijekom zadnjih sedam dana, pojavu krvi u stolici, učestalost bolova u trbuhu, pojavu ekstraintestinalnih simptoma, temperature, brzinu sedimentacije eritrocita, vrijednost hemoglobina, te sadržava procjenu liječnika o stanju bolesnika. Maksimalni zbroj bodova može biti 28, a aktivnu bolest imaju svi bolesnici sa skorom većim od četiri.

### 3.2.2. Psihosocijalne mjere

1. Upitnik općih podataka
2. Upitnik kvalitete života za upalne bolesti crijeva, IBDQ (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) (149)
3. Upitnik kvalitete života za sindrom iritabilnog crijeva, IBS-36, (engl. *Irritable Bowel Syndrome*) (150)
4. Opća mjera kvalitete života, SF-36 (151) (engl. *Short Form*)
5. Upitnik anksioznosti kao crte ličnosti STAI (engl. *Spielberger State Trait Anxiety Inventory*) (152);

6. Beckov upitnik depresivnosti, BDI (engl. *Beck Depression Inventory*) (153);

7. Ljestvicu stresnih događaja



### 3.2.2.1. Upitnik općih podataka

Od bolesnika su prikupljen su opći podaci, podaci o stručnoj spremi, zaposlenju, bračnom statusu, trajanju bolesti, dosadašnjem liječenju, drugim kroničnim bolestima, bolestima u članova uže obitelji i te podaci o pušenju.

### 3.2.2.2. Upitnik kvalitete života za upalne bolesti crijeva-IBDQ

IBDQ je upitnik kvalitete života specifičan za upalne bolesti crijeva. Sastoji se od 32 čestice podijeljene u 4 skupine: crijevni simptomi (10 čestica o učestalosti crijevnih pokreta, abdominalnih bolova), sistemski simptomi (pet čestica o umoru, smetnjama sna), emocionalne funkcije (12 čestica o ljutnji i depresiji), socijalne funkcije (pet čestica o utjecaju bolesti na funkcioniranje bolesnika u društvu). Svaka čestica se mjeri na skali Likertovog tipa od šest stupnjeva. Ukupan rezultat može varirati od 32 do 224, pri čemu niži rezultat upućuje na bolju kvalitetu života vezanu uz zdravlje. IBDQ je preveden, adaptiran i validiran na hrvatskom jeziku (159).

### 3.2.2.3. Upitnik kvalitete života za sindrom iritabilnog crijeva-IBS 36

IBS 36 je samoprocjenski instrument. Sastoji se od 36 čestica, a odgovori se bilježe na skali Likertovog tipa od sedam stupnjeva. Čestice se odnose na utjecaj crijevnih simptoma na kvalitetu života bolesnika u vremenskom rasponu od dva mjeseca. Ukupan broj bodova varira od 0 do 216 gdje viši broj predstavlja nižu kvalitetu života.

#### 3.2.2.4. Opća mjera kvalitete života-SF-36

SF-36 je valjan i pouzdan instrument za procjenu svih područja zdravstvenog stanja. Upitnik obuhvaća osam koncepata vezanih uz zdravlje: tjelesno funkcioniranje (10 čestica, npr. „Ograničava li Vas sada Vaše zdravlje u obavljanju energičnih aktivnosti, kao što su trčanje...?“), ograničenja povezana s tjelesnim zdravljem (4 čestice, npr. „Tijekom protekla četiri tjedna, jeste li, zbog svojeg tjelesnog zdravlja, morali smanjiti količinu vremena koju ste provodili radeći druge aktivnosti?“), ograničenja povezana s emocionalnim problemima (3 čestice, npr. „Tijekom protekla četiri tjedna, jeste li zbog određenih emocionalnih problema morali smanjiti količinu vremena koju ste provodili radeći druge aktivnosti?“), energija/umor (4 čestice, npr. „Koliko ste često u protekla četiri tjedna imali puno energije?“), emocionalna dobrobit (5 čestica, npr. „Koliko ste se često u protekla četiri tjedna osjećali mirno i spokojno?“), socijalno funkcioniranje (2 čestice, npr. „Tijekom protekla četiri tjedna, koliko su Vam vremena tjelesni ili emocionalni problemi ometali socijalne aktivnosti?“), bol (2 čestice, npr. „Koliko ste tjelesne boli doživjeli tijekom protekla četiri tjedna?“), opće zdravlje (5 čestica, npr. „Moje je zdravlje izvrsno.“) te jedna čestica koja zahvaća percipiranu promjenu zdravstvenog statusa. Moguće je izračunati dva kompozitna indeksa koji se odnose na tjelesnu (subskale Tjelesno funkcioniranje, Ograničenja povezana s tjelesnim zdravljem, Bol i Opće zdravlje) i mentalnu komponentu (subskale Ograničenja povezana s emocionalnim problemima, Energija/umor, Emocionalna dobrobit i Socijalno funkcioniranje). Upitnik se sastoji od 36 čestica. Bruto rezultati transformiraju se u skalu od 0 do 100, na način da najniži i najviši mogući rezultat dobiju vrijednosti 0 i 100, a ostali rezultati vrijednosti

u jednakim intervalima unutar navedenog raspona. Viši rezultat upućuje na bolju kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

### 3.2.2.5. Upitnik anksioznosti kao crte ličnosti, STAI

STAI je samoprocjenski upitnik. Upitnik omogućava mjerenje anksioznosti uzrokovane akutnim stresnim situacijama, stanje anksioznosti, ali i intrizičku razinu anksioznosti, anksioznost kao crta ličnosti, bez utjecaja trenutne stresne situacije. Dok se anksiozno stanje smatra prolaznim emocionalnim stanjem varijabilnog intenziteta na koje značajan utjecaj imaju čimbenici iz okoline, anksioznost kao crta ličnosti je relativno stabilna tendencija k anksioznosti.

Upitnik ima ukupno 40 čestica (20 za akutnu anksioznost i 20 za intrizičku razinu anksioznosti) koje se mjere na skali Likertovog tipa od četiri stupnja (1-4) i kreću se od „gotovo nikad“ do „gotovo uvijek“ (0 - nikada se tako ne osjećam do 4 - gotovo uvijek se tako osjećam). Što je viši zbroj bodova, viša je viša razina anksioznosti.

### 3.2.2.6. Beckov upitnik depresivnosti, BDI

Beckova skala depresivnosti je samoprocjenski mjerni instrument koji se sastoji od 21 čestice. Mogući raspon rezultata je od 0 do 63. Harvardski standard dijeli dobivene rezultate na kategorije kliničke i nekliničke depresivnosti. Ispitanici s rezultatima od 0 do 9 ne smatraju se depresivnima, od 10 do 16 su blago depresivni, od 17 do 29 su umjereno depresivni, a od 30 do 63 su teže depresivni.

### 3.2.2.7. Stresni događaji

Upitnik je skup potencijalno stresnih događaja koji su se dogodili do 6 mjeseci prije ispitivanja. Navedeno je ukupno 15 mogućih stresnih događaja, a ostavljena je mogućnost da bolesnik slobodno doda još neki njemu bitan događaj. Bolesnici su trebali zaokružiti jedan ili više događaja koji su po njima bili značajni. Ukupan zbroj odabranih stresnih događaja čini rezultat na toj skali. Ispitivani stresni događaji su: promjena posla, preseljenje u drugi stan, financijske poteškoće, provođenje djeteta, teškoće u školi ili na studiju, teškoće na poslu, sukobi ili nesuglasice s partnerom, problemi u socijalnim odnosima, nesuglasice u obitelji, početak nove veze, prometni udes, bolest članova obitelji, rođenje djeteta, smrt bliske osobe, odlazak nekog člana obitelji, ostalo.

### 3.3. Način provođenja ispitivanja

Ispitivanja s bolesnicima i kontrolnom skupinom provedena su na sljedeći način:

oni ispitanici koji su udovoljili kriterijima ulaska u istraživanje potpisali su informirani pristanak i ispunili upitnike namijenjene mjerenju psihosocijalnih aspekata. Bolesnici s upalnim bolestima crijeva i sindromom iritabilnog crijeva ispunili su sve upitnike s izuzetkom upitnika kvalitete života specifičnoga za bolest. Bolesnici s upalnim bolestima crijeva ispunili su IBDQ, a bolesnici sa sindromom iritabilnog crijeva IBS-36. Sudionici iz kontrolne skupine ispunili su sve upitnike osim IBDQ i IBS-36. Medicinski dio testiranja je radio liječnik, a psihologijsko testiranje je provodio psiholog.

### 3.4. Etički aspekt istraživanja

Ispitivanje se obavljalo na ispitanicima koji su prije uključivanja potpisali informirani pristanak. Tijekom ispitivanja su se poštivali etički i bioetički principi ispitanika u skladu s Nürnberškim kodeksom i zadnjom revizijom Helsinške deklaracije.

Podaci su prikupljeni u skladu s etičkim, bioetičkim načelima i psihologijskim kodeksom te je osigurana privatnost ispitanika i zaštita tajnosti podataka.

### 3.5. Statistička obrada podataka

Za statističku analizu podataka prikupljenih tijekom ispitivanja koristili su se multivarijantni statistički postupci (analiza varijance, regresijske analize).

Za opis biopsihosocijalnog statusa bolesnika s upalnim bolestima crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) i sindromom iritabilnog crijeva koristile su se deskriptivne statističke analize. Za ispitivanje razlika u biološkim (razina hemoglobina, sedimentacije eritrocita, željeza u serumu, albumin, C-reaktivni protein, broja trombocita) i psihosocijalnim varijablama (opća i specifična kvaliteta života, anksioznost, depresivnost i osobine ličnosti) između usporednih skupina koristio se postupak analize varijance. Nezavisne varijable (kategorije) su predstavljale pojedine skupine ispitanika, dok su biološke i psihosocijalne varijable predstavljale zavisne varijable.

Doprinos biopsihosocijalnih čimbenika općoj i specifičnoj kvaliteti života te stupnju aktivnosti upalnih bolesti crijeva i sindroma iritabilnog crijeva ispitivali su se pomoću standardnih regresijskih analiza. Za statističku obradu podataka korišten je statistički paket SPSS (engl. *Statistical Package for the Social Sciences*) verzija 13, SPSS (Chicago, SAD).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivna analiza biopsihosocijalnih varijabli

U bolesnika s upalnim i funkcionalnim bolestima crijeva analizirane su vrijednosti bioloških parametara i psihosocijalnih varijabli, a u kontrolnoj skupini analizirane su samo psihološke varijable. Sukladno očekivanom, u bolesnika s upalnim bolestima crijeva postoje značajnija odstupanja od normale u vrijednostima bioloških parametara (Tablice 2-4) za razliku od bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva (Tablica 6).

#### 4.1.1. Deskriptivna analiza biopsihosocijalnih varijabli u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Tablica 2. Deskriptivni podaci za biološke pokazatelje u bolesnika s ulceroznim kolitisom

Varijabla	N	Minimalna	Maksimalna	M	SD
Hb (g/L)	62	56,00	155,00	121,06	21,90
Fe (μmol/L)	61	1,00	26,80	9,67	7,08
Tr (x10 <sup>9</sup> /L)	41	96,30	857,00	360,23	156,51
CRP (mg/L)	41	0,40	416,00	42,30	78,53
Alb (g/L)	41	18,60	46,20	35,53	6,79

Opis kratica: Hb – hemoglobin; Fe – serumsko željezo; Tr – trombociti; CRP – C-reaktivni protein; Alb – albumin; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Tablica 3. Deskriptivni podaci za psihosocijalne varijable u bolesnika s ulceroznim kolitisom

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Minimalna</b>	<b>Maksimalna</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
STAI	79	4	57	35,23	11,72
BDI	79	0	36	10,60	7,82
IBDQ	76	44	170	96,15	28,31
STD	80	0	11	1,62	1,82
SF-36-tjel	76	7,14	96,43	55,99	24,74
SF-36-ment	78	8,57	98,57	57,87	23,85

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; STD – stresni događaji; SF-36 - tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36 - ment – mentalna komponenta upitnika opće kvalitete života; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Tablica 4. Deskriptivni podaci za biološke pokazatelje u bolesnika s Crohnovom bolešću

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Minimalna</b>	<b>Maksimalna</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Hb (g/L)	59	65	160	117,42	19,34
Fe (µmol/L)	57	1	37	9,45	8,00
Tr (x10 <sup>9</sup> /L)	39	6	105	40,41	26,96
CRP (mg/L)	39	0,6	888	359,55	161,12



Alb (g/L)	40	0,5	412	49,69	78,85
Hb (g/L)	39	21	54	34,82	7,55

Opis kratica: Hb – hemoglobin; Fe – serumsko željezo; Tr – trombociti; CRP – C-reaktivni protein; Alb – albumin; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Tablica 5. Deskriptivni podaci za psihosocijalne varijable u bolesnika s Crohnovom bolešću

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Minimalna</b>	<b>Maksimalna</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
STAI	68	5	57	34,23	10,78
BDI	69	0	34	9,95	6,92
IBDQ	67	45	170	91,74	24,91
STD	70	0	7	1,31	1,32
SF-36-tjel	68	8,33	96,43	58,01	21,11
SF-36-ment	67	11,07	95,71	58,03	22,41

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; STD – stresni događaji; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36 - ment – mentalna komponenta upitnika opće kvalitete života; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

#### 4.1.2. Deskriptivna analiza biopsihosocijalnih varijabli u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva

Tablica 6. Deskriptivni podaci za biološke varijable u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Minimalna</b>	<b>Maksimalna</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Hb (g/L)	94	96	175	136,13	12,98
Fe (µmol/L)	90	2,8	41,2	16,63	6,01
Tr (x10 <sup>9</sup> /L)	93	1	80	11,25	11,63
CRP (mg/L)	94	38	430	243,44	66,65
Alb (g/L)	90	0	41	1,91	4,39
Hb (g/L)	91	28	60,9	40,23	5,94

Opis kratica: Hb – hemoglobin; Fe – željezo; SE – sedimentacija eritrocita; Tr – trombociti; CRP – C-reaktivni protein; Alb – albumin; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Tablica 7. Deskriptivni podaci za psihosocijalne varijable u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Minimalna</b>	<b>Maksimalna</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
STAI	93	12,00	68,00	40,76	11,75
BDI	94	1,00	31,00	12,77	7,08
STD	95	0	7,00	1,74	1,55
SF-36-tjel	94	20,95	97,86	64,01	18,49
SF-36-ment	93	15,00	90,00	52,72	17,78
IBS-36	93	0	184,00	88,09	43,29

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; STD – stresni događaji; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36- ment – mentalna komponenta upitnika opće kvalitete života; IBS-36 – upitnik specifične kvalitete života za sindrom iritabilnog crijeva; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

#### 4.1.3. Deskriptivna analiza psihosocijalnih varijabli u kontrolnoj skupini ispitanika

Tablica 8. Deskriptivni podaci za psihosocijalne varijable u kontrolnoj skupini ispitanika

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Minimalna</b>	<b>Maksimalna</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
STAI	141	4,00	64,00	29,27	12,58
BDI	133	0	35,00	7,67	7,48
STD	145	0	7,00	1,23	1,31
SF-36-tjel	141	15,00	100,00	76,94	17,88
SF-36-ment	141	16,43	100,00	68,51	20,62

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; STD – stresni događaji; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36- ment – mentalna komponenta upitnika opće kvalitete života; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

#### 4.2. Usporedba bioloških parametara u bolesnika s upalnim bolestima crijeva i sindromom iritabilnog crijeva

Bolesnici s upalnim bolestima crijeva očekivano su imali statistički značajno više vrijednosti upalnih parametara (SE, CRP) nego bolesnici sa SIC-om. Također su vrijednosti albumina i serumskog željeza očekivano bile značajno niže nego u bolesnika sa SIC-om (Slika 4).

Slika 4. Usporedba bioloških pokazatelja u bolesnika sa IBD-om i SIC-om

### 4.3. Usporedba psihosocijalnih varijabli u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, sindromom iritabilnog crijeva i kontrolnom skupinom

#### 4.3.1. Usporedba psihosocijalnih varijabli u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću

Bolesnici unutar skupine upalnih bolesti crijeva imali su vrlo slične vrijednosti ispitivanih varijabli. Provedenim t-testom za nezavisne uzorke nisu se pokazale statistički značajne razlike u psihosocijalnim varijablama između bolesnika s ulceroznim kolitisom i onih s Crohnovom bolešću (Tablica 9).

Tablica 9. Psihosocijalne varijable unutar skupine bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Varijabla	Dijagnoza	N	M	SD	t
STAI	UC	79	35,22	11,71	0,53
	CD	68	34,23	10,78	
BDI	UC	79	10,59	7,81	0,52
	CD	69	9,95	6,92	
IBDQ	UC	76	96,15	28,31	0,98
	CD	67	91,74	24,91	
STD	UC	80	1,62	1,81	1,21
	CD	70	1,31	1,32	
SF-36-tjel	UC	76	55,99	24,73	0,53
	CD	68	58,01	21,10	
SF-36-ment	UC	78	57,87	23,85	0,04
	CD	67	58,03	22,41	

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; STD – stresni

dogadjaji; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36-ment – mentalna komponenta upitnika opće kvalitete života; UC – ulcerozni kolitis; CD – Crohnova bolest; N – broj bolesnika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Rezultati jednosmjernih analiza varijance korištenih za utvrđivanje razlika između oboljelih od upalnih bolesti crijeva, sindroma iritabilnog crijeva i kontrolne skupine u depresivnosti, anksioznosti, stresnim događajima i komponentama opće i sa zdravljem vezane kvalitete života uputili su na značajan glavni učinak pripadnosti skupini (UC, Crohnova bolest, SIC i kontrolna skupina) za sve psihosocijalne varijable: anksioznost, depresivnost, broj stresnih događaja i dvije komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života (Tablica 10).

Tablica 10. Jednosmjerna analiza varijance za utvrđivanje razlika između oboljelih od IBD-a, SIC-a i kontrolne skupine

Zavisna varijabla	ss	F
STAI	2,38	26,47****
BDI	2,38	13,52****
STD	2,39	3,42*
SF-36-tjel	2,38	35,81****
SF-36-ment	2,38	17,73****

\*\*\*\*p<0,0001; \*<0,05

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; STD – stresni događaji; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36- ment – mentalna komponenta upitnika opće kvalitete života

Upotrebom post-hoc Scheffe-ovog testa utvrđene su statistički značajne razlike u psihosocijalnim varijablama između sljedećih skupina (Slika 5):

Oboljeli od SIC-a postižu više rezultate na skali anksioznosti od bolesnika s IBD-om (M=5,99, SD=1,57) kao i u odnosu na kontrolnu skupinu (M=11,49, SD=1,58).

Na skali depresivnosti oboljeli od SIC-a pokazuju više rezultate u odnosu na bolesnike s IBD-om ( $M=2,47$ ,  $SD=0,96$ ), kao i u odnosu na kontrolnu skupinu ( $M=5,1$ ,  $SD=0,99$ ). Broj stresnih događaja nije bio statistički značajno različit u bolesnika sa SIC-om i IBD-om ( $M=0,26$ ,  $SD=0,19$ ), ali je bio značajno viši u bolesnika sa SIC-om u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $M=0,51$ ,  $SD=0,19$ ). Na mjeri opće kvalitete života utvrđeno je da bolesnici sa SIC-om postižu bolje rezultate od bolesnika s IBD-om u tjelesnoj komponenti ( $M=7,06$ ,  $SD=2,67$ ), a u mentalnoj komponenti niže rezultate ( $M= 5,21$ ,  $SD=2,78$ ) koji nisu statistički značajni. U usporedbi bolesnika sa SIC-om i kontrolne skupine, bolesnici sa SIC-om imaju značajno lošije rezultate u tjelesnoj komponenti ( $M=12,93$ ,  $SD=2,68$ ) kao i u mentalnoj komponenti ( $M=15,78$ ,  $SD=2,8$ ) opće sa zdravljem povezane kvalitete života (Slika 5).

Slika 5. Razlike u psihosocijalnim varijablama između četiri skupine bolesnika



#### 4.4. Povezanost duljine trajanja upalnih i funkcionalnih bolesti crijeva s psihosocijalnim varijablama

Kako bi se utvrdila povezanost duljine trajanja bolesti i kvalitete života te stupnja depresivnosti i anksioznosti proveden je Pearsonov korelacijski test.

Uspoređen je broj godina trajanja bolesti s psihosocijalnim varijablama, ali nije dobivena značajna korelacija niti s jednom psihosocijalnom varijablom. Duljina trajanja bolesti nije povezana s anksioznošću (-0,03), depresivnošću (-0,09) kao niti sa specifičnom (-0,05) i općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života (0,08 i 0,1) u bolesnika s IBD-om (Slika 6).

Slika 6. Odnos duljine trajanja upalne bolesti i psihosocijalnih varijabli

Uspoređen je broj godina trajanja SIC-a s psihosocijalnim varijablama, ali nije dobivena značajna korelacija niti s jednom psihosocijalnom varijablom. Duljina trajanja bolesti nije značajno povezana s anksioznošću (-0,04), depresivnošću (-0,02) kao niti sa specifičnom (0,04) i općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života (0,07 i 0,06) u bolesnika sa SIC-om (Slika 7).

Slika 7. Odnos duljine trajanja SIC-a i psihosocijalnih varijabli

#### 4.5. Doprinos biopsihosocijalnih čimbenika općoj i specifičnoj kvaliteti života u bolesnika sa sindrom iritabilnog crijeva i upalnim bolestima crijeva

Kako bismo odgovorili na ovaj problem proveli smo standardne regresijske analize između psihosocijalnih varijabli i korelacijske analize između indeksa težine bolesti i psihosocijalnih varijabli.

Kroz šest standardnih regresijskih analiza za obje skupine bolesnika utvrđen je doprinos biopsihosocijalnih čimbenika općoj i specifičnoj kvaliteti života. Kriterijske varijable bile su mjere specifične kvalitete života (IBS-36 i IBDQ), mentalna i tjelesna komponenta opće sa zdravljem povezane kvalitete života (SF-36). Prediktori su bili biološki parametri (hemoglobin, željezo, sedimentacija eritrocita, trombociti, C-reaktivni protein, albumin) i psihosocijalne varijable (anksioznost kao crta ličnosti, depresivnost i broj stresnih životnih događaja).

##### 4.5.1. Korelacijske analize između psihosocijalnih varijabli

Prije rezultata regresijskih analiza u sljedećim su tablicama pokazane korelacije između prediktorskih i kriterijskih varijabli za pojedine skupine bolesnika.

Tablica 11. Odnos između psihosocijalnih mjera na uzorku oboljelih od SIC-a

	<b>STAI</b>	<b>BDI</b>	<b>STD</b>	<b>SF-36- tjel</b>	<b>SF-36- ment</b>	<b>IBS-36</b>
STAI	1	,60**	,19	-,42**	-,64**	,22*
BDI		1	,27*	-,39**	-,66**	,41**
STD			1	-,07	-,34**	,09
SF-36- tjel				1	,45**	-,42**
SF-36- ment					1	-,36**
IBS-36						1

\*\*Korelacija je značajna na razini  $p < 0,01$ ; \*Korelacija je značajna na razini  $p < 0,05$

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36- ment – mentalna komponenta upitnika opće sa zdravljem povezane kvalitete života; IBS-36 – Upitnik specifične kvalitete života u bolesnika sa SIC-om

Dobivene su statistički značajne korelacije između razine anksioznosti i depresivnosti s obje komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života i specifičnom kvalitetom života. Broj stresnih događaja nije povezan s razinom anksioznosti, ali je povezan s razinom depresivnosti (Tablica 11).

Tablica 12. Odnos između psihosocijalnih mjera na uzorku oboljelih od IBD-a

	STAI	BDI	IBDQ	STD	SF-36-tjel	SF-36- ment
STAI	1	,51**	,39**	,12	-,31**	-,51**
BDI		1	,65**	,16	-,57**	-,71**
IBDQ			1	,05	-,81**	-,79**
STD				1	-,04	-,09
SF-36- tjel					1	,77**
SF-36- ment						1

\*\*Korelacija je značajna na razini  $p < 0,01$

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; IBDQ -Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; STD – stresni događaji; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36-ment – mentalna komponenta upitnika opće sa zdravljem povezane kvalitete života

Korelacijska analiza upućuje na statistički značajnu korelaciju između anksioznosti i depresivnosti s općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života, te sa specifičnom kvalitetom života. Broj stresnih događaja nije u korelaciji niti s jednom kriterijskom varijablom (Tablica 12).

#### 4.5.2. Korelacijske analize između indeksa težine bolesti i psihosocijalnih varijabli

Kako bi se utvrdila povezanost između indeksa težine bolesti i psihosocijalnih varijabli proveden je Pearsonov korelacijski test.

Uspoređen je stupanj aktivnosti bolesti (sindrom iritabilnog crijeva, ulcerozni kolitis i Crohnova bolest) pomoću upitnika za procjenu aktivnosti bolesti s

psihosocijalnim varijablama: anksioznošću, depresivnošću, specifičnom i općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života.

#### Slika 8. Odnos stupnja težine simptoma SIC-a i psihosocijalnih varijabli

Pearsonovim korelacijskim testom utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između FBDSI i tjelesne komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života (-0,32). Bolesnici koji su imali težu bolest i viši FBDSI imali su lošiju tjelesnu komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Statistički je značajna pozitivna korelacija između FBDSI i specifične kvalitete života (0,41). Bolesnici s težim simptomima SIC-a imali su lošiju specifičnu kvalitetu života (Slika 8).

#### Slika 9. Odnos stupnja težine simptoma UC-a i psihosocijalnih varijabli

Pearsonovim korelacijskim testom utvrđena je statistički značajna korelacija između depresivnosti i CAI UC (0,31). Bolesnici s težim oblikom bolesti bili su depresivniji, a također su imali lošiju specifičnu (0,34) kvalitetu života (Slika 9).

#### Slika 10. Odnos stupnja težine simptoma Crohnove bolesti i psihosocijalnih varijabli

Pearsonovim korelacijskim testom utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između CDAI i tjelesne komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života (0,37). Bolesnici s jače izraženom aktivnošću bolesti imali su lošiju tjelesnu komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života (Slika 10).

#### 4.5.3. Standardna regresijska analiza u bolesnika s funkcionalnim bolestima crijeva s biološkim pokazateljima i psihosocijalnim varijablama kao prediktorima i specifičnom kvalitetom života kao kriterijem

Biološki pokazatelji većinom se nisu pokazali kao značajni prediktori kvalitete života u bolesnika sa SIC-om (Tablica 13). Od bioloških pokazatelja jedino je brzina sedimentacije eritrocita značajan prediktor i to samo za specifičnu kvalitetu života kod bolesnika sa SIC-om, odnosno bolesnici s bržom sedimentacijom imali su više percipiranih simptoma SIC-a. Svi biološki pokazatelji opisuju svega 7% varijance kriterija.

Standardna regresijska analiza za mentalnu i fizičku komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života nije uputila na značajnost bioloških pokazatelja u opisu cjelokupne varijance kriterija.

Tablica 13. Biološki pokazatelji kao prediktori kvalitete života u bolesnika sa SIC-om

<b>PREDIKTORI</b>										
Biološki pokazatelji	Hb	Fe	SE	Tr	CRP	Alb	R	R2	<i>Adjusted R</i>	F
<b>Kriterijska varijabla</b>	<b>Beta</b>									
IBS-36	0,14	-0,07	<b>0,25*</b>	-0,04	0,01	0,02	0,26	0,07	-0,005	0,93

\*p<0,05; \*\*\* p <0,001

Opis kratica: Hb – hemoglobin; Fe – serumsko željezo; SE – sedimentacija eritrocita; Tr – trombociti; CRP – C-reaktivni protein; Alb – albumin

Za razliku od bioloških, psihosocijalne varijable imaju značajan utjecaj na specifičnu i opću sa zdravljem povezanu kvalitetu života (Tablica 14). Anksioznost kao crta ličnosti je značajan prediktor fizičke komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Osobe sa SIC-om koje postižu više rezultate na skali anksioznosti iskazuju značajno lošiju fizičku kondiciju (više tjelesnih ograničenja pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti). Za mentalnu komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života kao značajan prediktor pokazale su se sve tri ispitivane psihosocijalne varijable. Bolesnici sa SIC-om koji su anksiozniji, depresivniji i imaju veći broj stresnih događaja, imaju značajno lošiju mentalnu komponentu opće kvalitete života. Sve psihosocijalne varijable opisuju 16% varijance specifične kvalitete života, 20% tjelesne komponente opće kvalitete života i 56% mentalne komponente opće kvalitete života.

Tablica 14. Psihosocijalne varijable kao prediktori kvalitete života u bolesnika sa SIC-om

Prediktori	Kriteriji (Beta)		
	IBS-36	SF-36–Tjelesna komponenta	SF-36–Mentalna komponenta
STAI	-,03	-,30*	-,38*
BDI	,42	-,22	-,39*
STD	,00	,02	-,19*
R	<b>,41</b>	<b>,45</b>	<b>,75</b>
R2	<b>,16</b>	<b>,21</b>	<b>,56</b>



<i>Adjusted R2</i>	,13	,17	,54
F	5,68	7,92*	37,15*

\*p<0,05; \*\*\* p <0,001

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36-ment – mentalna komponenta upitnika opće sa zdravljem povezane kvalitete života; IBS-36 – Upitnik specifične kvalitete života u bolesnika sa SIC-om

#### 4.5.4. Standardne regresijske analize utjecaja biopsihosocijalnih čimbenika na opću i specifičnu kvalitetu života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Standardna regresijska analiza za mentalnu i fizičku komponentu opće sa zdravljem povezane, te specifične kvalitete života nije uputila na značajnost niti jednog ispitivanog biološkog pokazatelja u opisu cjelokupne varijance kriterija.

Standardna regresijska analiza pokazala je da je depresivnost značajni prediktor specifične kvalitete života u bolesnika s IBD-om (Tablica 15). Depresivniji pacijenti percipiraju lošijom svoju specifičnu kvalitetu života. Također, depresivnost je značajni prediktor za fizičku i mentalnu komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života u IBD pacijenata.

Anksioznost ne utječe na specifičnu kvalitetu života, kao niti na tjelesnu komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života, ali je značajna za mentalnu komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Depresivniji i anksiozniji pacijenti percipiraju lošijom svoju mentalnu komponentu opće sa zdravljem povezane kvalitete života.

Stresni događaju nemaju utjecaja na opću kao niti na specifičnu kvalitetu života bolesnika s IBD-om. Sve psihosocijalne varijable opisuju 43% varijance specifične kvalitete života, 34% tjelesne komponente opće kvalitete života i 54% mentalne komponente opće kvalitete života.

Tablica 15. Psihosocijalne varijable kao prediktori kvalitete života u bolesnika s IBD-om

Prediktori	Kriteriji (Beta)		
	IBDQ	SF-36–Tjelesna komponenta	SF-36–Mentalna komponenta
STAI	,11	-,02	-,20*
BDI	<b>,60*</b>	<b>-,58*</b>	<b>-,62*</b>
STD	-,08	,11	,05
R	<b>,66</b>	<b>,58</b>	<b>,73</b>
R <sup>2</sup>	<b>,43</b>	<b>,34</b>	<b>,54</b>
<i>Adjusted R<sup>2</sup></i>	,42	,33	,53
F	34,19*	23,77*	53,9*

\*p<0,05; \*\*\* p < 0,001

Opis kratica: STAI – Spielberger Trait Anxiety Index; BDI – Beck Depression Inventory; IBDQ -Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; STD – stresni događaji; SF-36- tjel – tjelesna komponenta upitnika opće kvalitete života; SF-36-ment – mentalna komponenta upitnika opće sa zdravljem povezane kvalitete života

## 5. RASPRAVA

SIC je jedna od najčešćih funkcionalnih gastrointestinalnih bolesti i jedan od najčešćih razloga za gastroenterološku obradu u zapadnim zemljama (135). Sve do nedavno, SIC se smatrao isključivo funkcionalnim poremećajem s predominantnom ulogom psiholoških čimbenika u razvoju i nastanku bolesti kao i izraženosti simptoma. Neuroticizam kao osobina ličnosti značajan je prediktor izraženosti simptoma SIC-a, dok u bolesnika s IBD-om nema takvih prediktora (129). Međutim, u bolesnika s IBD-om nađeni su određeni psihosocijalni poremećaji, hipervigilna pažnja i loši mehanizmi suočavanja sa stresom, koji su uobičajeni i u bolesnika sa SIC-om (154,17).

Mehanizmi poremećaja funkcije crijeva u bolesnika sa SIC-om nisu do kraja razjašnjeni, ali sve je više dokaza za postojanje upale niskog intenziteta u stijenci crijeva, barem u određene podgrupe oboljelih, bolesnika s postinfektivnim SIC-om (155). Također je zabilježen poremećaj u sastavu crijevne flore u bolesnika sa SIC-om (156,157). Današnji je stav da se bolest javlja kao posljedica disregulacije osovine mozak-crijevo. Uz to, nastaju promjene na različitim razinama u enteričkom, autonomnom i centralnom živčanom sustavu. Psihološki stres može imati modulirajuću ulogu u aktivnosti proinflammatoryh citokina i drugih medijatora upale (22,158). To sve dovodi do poremećaja osjetljivosti, motiliteta i sekrecije u crijevima, a klinički simptomi bolesti su posljedica tih zbivanja: abdominalna bolnost i/ili neugoda, nadutost, poremećaj pražnjenja stolice (159).

U bolesnika s IBD-om upalna zbivanja su u osnovi patogeneze bolesti. Nedovoljno je definiran utjecaj stresa u nastanku i egzacerbaciji bolesti. Postojanje

simptoma SIC-a u bolesnika s upalnim bolestima crijeva u fazama kliničke remisije dodatno pobuđuje sumnju na utjecaj drugih mehanizama, npr. psihološkog stresa (10,160) na simptome bolesti. Fiziološki odgovor na stres uključuje kaskadnu reakciju putem HPA osovine i autonomnog živčanog sustava, što ima utjecaj na imunološki i upalni odgovor. Stres dovodi do povećanja aktivnosti simpatikusa koji uzrokuje povećanu propusnost crijevne stjenke (161) što u konačnici dovodi do crijevne upale. Komunikacija je dvosmjerna tako da mozak putem autonomnog živčanog sustava utječe na enterički živčani sustav, a crijeva utječu na moždane procese (162).

Stres je gotovo neizbježan aspekt života, tako da će konačni njegov učinak na organizam i kvalitetu života pojedinca najviše ovisiti o osobnoj sposobnosti suočavanja sa stresom. Stoga, iako se radi o dva patofiziološki različita stanja, puno je sličnosti poglavito u aspektu utjecaja biopsihosocijalnih varijabli na tijek bolesti i kvalitetu života.

Deskriptivnom analizom biopsihosocijalnih varijabli u našem ispitivanju utvrđene su očekivane razlike u vrijednostima bioloških pokazatelja. Bolesnici s upalnim bolestima crijeva imali su značajno povišene upalne pokazatelje u odnosu na bolesnike sa SIC-om, a također i statistički značajno niže vrijednosti serumskog željeza i albumina. Ovakvi su rezultati u skladu s činjenicom da se radi o funkcionalnim, odnosno upalnim bolestima crijeva.

Usporedbom psihosocijalnih varijabli u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću nije nađena statistički značajna razlika. Bolesnici unutar skupine upalnih bolesti crijeva imali su sličnu razinu anksioznosti, depresivnosti, slično narušenu opću i specifičnu kvalitetu života, te podjednak broj stresnih događaja. Slični su rezultati dobiveni u populacijskoj studiji koja je obuhvatila bolesnike s IBD-

om (Manitoba IBD- Cohort) gdje nije nađena razlika u razini depresivnosti i anksioznosti unutar grupe bolesnika s IBD-om (138), a također i u nekim ranijim istraživanjima (139,163). Treba naglasiti da je u pojedinim ispitivanjima (6,123) utvrđena lošija kvaliteta života i viši stupanj depresivnosti u bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na bolesnike s ulceroznim kolitisom, dok je razina anksioznosti bila slična. Iz toga proizlazi da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o eventualnim razlikama u psihološkom profilu unutar skupine bolesnika s IBD-om. Usporedbom tih bolesnika s kontrolnom skupinom utvrđena je značajno viša razina anksioznosti i depresivnosti, te značajnije narušene obje komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Slični su i rezultati dobiveni u jednoj recentnoj studiji gdje je opažena veća učestalost depresije u kohorti bolesnika s IBD-om (OR=1,53, 95% CI 0,96-2,45). Značenje tih rezultata ogleda se u činjenici postojanja trenda ranijeg poboljšavanja od IBD-a u osoba s povišenom razinom anksioznosti (34,9 god. nasuprot 37,8 god;  $t=1,84$ ,  $p\leq 0,066$ ) i poremećajima raspoloženja (29,1 god. nasuprot 33,1 god;  $t=2,52$ ,  $p=0,012$ ) (138). Procjenjuje se da je učestalost anksioznosti i depresije u bolesnika s IBD-om u remisiji oko 29-35% (164), a za vrijeme relapsa 80% (anksioznost), odnosno 60% (depresivnost) (165).

U ovom je radu jednosmjernom analizom varijance utvrđena značajna razlika u psihosocijalnim varijablama između bolesnika s IBD-om i SIC-om. Pokazan je značajan glavni učinak pripadnosti skupini za sve ispitivane psihosocijalne varijable: anksioznost, depresivnost, broj stresnih događaja te obje komponente opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Naši se rezultati samo djelomično poklapaju s rezultatima dvije do sada objavljene studije s izravnom usporedbom bolesnika sa SIC-om i IBD-om. U studiji Pace-a i sur. (123) dvije su komponente opće sa

zdravljem povezane kvalitete života bile izjednačene u obje skupine bolesnika, dok je broj stresnih događaja također bio veći u bolesnika sa SIC-om.

Našim smo rezultatima potvrdili rezultate Kovacs-a i sur. (134) gdje je zabilježena viša razina depresivnosti u bolesnika sa SIC-om u odnosu na bolesnike s IBD-om (MD=4,12, 95% CI:0,55-7,68), a također i u obje skupine bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom. Razina anksioznosti nije se razlikovala u bolesnika sa SIC-om i IBD-om, a bila je značajno viša nego u kontrolnoj skupini. U našem istraživanju razina anksioznosti značajno je bila viša u bolesnika sa SIC-om u odnosu na oboljele od IBD-a i kontrolnu skupinu. S obzirom da su naši rezultati drugačiji od do sada objavljenih podataka, mogući je razlog što smo u našem ispitivanju primjenjivali restriktivnije, Rimske III dijagnostičke kriterije, nasuprot Rimskim II (Kovacs), odnosno Rimskim I (Pace) kriterijima.

Iz prethodno navedenih rezultata vidljivo je da bolesnici sa SIC-om imaju značajnije poremećene psihosocijalno funkcioniranje koje je vjerojatno dominantni uzrok problema u tih bolesnika, dok je upala mogući epifenomenon. U bolesnika s IBD-om primarni su problem biološki parametri i jače izražena upala koja kao posljedicu može imati promjene u psihosocijalnom statusu bolesnika.

Broj stresnih događaja i njihov utjecaj na tijek i egzacerbaciju upalnih bolesti crijeva često je istraživani, ali se iz dostupne literature njihov stvarni utjecaj ne može nedvojbeno utvrditi (162).

U jednom je ispitivanju praćeno 200 novootkrivenih bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom (166). Uspoređivani su stresni događaji u bolesnika s IBD-om te s dvije kontrolne grupe (dobrovoljni darivatelji krvi i bolesnici s akutnim gastroenterološkim poremećajem). Ispitani su za 60 različitih potencijalno stresnih događaja, a uključeni su samo oni koji su se javili više od 6 mjeseci prije nastanka

bolesti. Utvrđeno je da oboljeli od Crohnove bolesti imaju značajno više stresnih događaja u usporedbi s akutno (akutni gastroenterološki poremećaji, npr. enterokolitis) oboljelim osobama (OR=1,2, 95%CI:1,1-1,5) i darivateljima krvi (OR=1,3, 95% CI:1,1-1,4). Interesantno je da se novootkriveni bolesnici s ulceroznim kolitisom nisu značajnije razlikovali od kontrola u broju stresnih događaja.

Također je ispitan i utjecaj samo jednog, ali vrlo značajnog, stresnog događaja, smrt djeteta, kao rizičnog čimbenika za nastanak upalne bolesti crijeva (167). Tijekom 16 godina praćenja otkriven je 301 bolesnik s Crohnovom bolešću i 766 s ulceroznim kolitisom. Komparativnom analizom nije utvrđen povećani rizik za prvu hospitalizaciju zbog Crohnove bolesti (RR=0,97, 95%CI:0,62-1,53) ili ulceroznog kolitisa (RR=1,01, 95% CI:0,76-1,34) u grupi koja je imala stresni događaj u odnosu na grupu koja nije imala navedeni stresni događaj.

U studiji koja je do sada najdulje pratila bolesnike s IBD-om praćeno je 62 bolesnika s UC-om kroz 4 do 5 godina (168). Od ukupno 62 bolesnika u promatranom periodu, njih 27 je imalo egzacerbaciju bolesti i oni su uspoređeni s ostalim oboljelima koji su ostali u remisiji. Stresni događaji sami za sebe nisu bili povezani s egzacerbacijom, ali viša razina psihološkog stresa, tj. opaženi stres, značajno je povisio rizik za egzacerbaciju bolesti (HR=2,8, 95%CI:1,1-7,2). Kronični, opaženi, stres utrostručio je rizik za egzacerbaciju tijekom narednog osmo-mjesečnog razdoblja.

Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da nema značajnije razlike u broju stresnih događaja ( $t=1,21$ ) između bolesnika s ulceroznim kolitisom ( $M=1,62$ ,  $SD=1,81$ ) i bolesnika s Crohnovom bolešću ( $M=1,31$ ,  $SD=1,32$ ). Također nema razlike u broju stresnih događaja između bolesnika sa SIC-om i bolesnika s IBD-om



( $M=0,26$ ,  $SD=0,19$ ), ali bolesnici sa SIC-om su doživjeli značajno veći broj stresnih događaja u odnosu na kontrolnu skupinu ( $M=0,51$ ,  $SD=0,19$ ).

S obzirom na različitost rezultata koji su do sada objavljeni potrebna su daljnja istraživanja u ovom području. Mogući uzrok ambivalentnih rezultata je nesavršenost instrumenata za procjenu stresnih događaja, jer je uobičajeni način ispitivanja stresnih događaja koje su istraživači unaprijed zadali. Iskustva tijekom života i akumulirani stres mogu utjecati na vulnerabilnost osobe za neke kasnije stresne događaje koji inače sami nisu dovoljni za izazivanje relapsa bolesti (169). Objektivniji rezultati vjerojatno bi se postigli mjerenjem subjektivne percepcije stresa i detektiranjem čimbenika osobina ličnosti bitnih za ublažavanje reakcije na stres.

Duljina trajanja bolesti, SIC-a i IBD-a, nije značajnije korelirala s razinom anksioznosti, depresivnosti te specifičnom i općom sa zdravljem povezanom kvalitetom života. Zanimljiv je rezultat da duljina trajanja kronične bolesti, poglavito organske, upalne bolesti nije povezana sa smanjenom kvalitetom života. U dostupnoj literaturi nema istraživanja koja bi potvrdila ili opovrgnula ove rezultate. Moguće objašnjenje ovakvog rezultata je da je u našem uzorku većina bolesnika bila u duljoj kliničkoj remisiji, a takvi bolesnici prema studiji Simren-a i sur. (6) imaju sličnu razinu depresivnosti i anksioznosti u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

U našem smo ispitivanju utvrdili postojanje korelacije između psihosocijalnih varijabli po pitanju kvalitete života za bolesnike s IBD-om i SIC-om .

U bolesnika s upalnim bolestima crijeva utvrđena je korelacija gotovo svih psihosocijalnih varijabli s općom, sa zdravljem povezanom kvalitetom života. Rezultati korelacijske analize pokazuju umjerenu do relativno visoku značajnu pozitivnu povezanost svih subskala mjere kvalitete života za upalne bolesti crijeva i dvije komponente opće mjere kvalitete života. Broj stresnih događaja nije značajno

korelirao s općom i specifičnom kvalitetom života. Ovakvi nalazi u skladu su s našim prethodnim istraživanjima (170) i pokazuju da se opća mjera kvalitete života vezane uz zdravlje može koristiti pri usporedbi kvalitete života oboljelih od upalnih bolesti crijeva s kontrolnom skupinom ispitanika, odnosno da korištenje za bolest specifične mjere kvalitete života nije presudno u utvrđivanju kvalitete života pacijenta, osim kad želimo dobiti uvid u usporedbe specifičnih kliničkih indikatora bolesti. Cohen (171) također smatra kako je upotreba „generičke“ mjere za razliku od specifične mjere, kao što je IBDQ prikladnija pri usporedbi bolesnih i zdravih ispitanika.

Također je značajna pozitivna povezanost između subskala specifične kvalitete života, depresivnosti i anksioznosti za oboljele od upalnih bolesti crijeva u cjelini, kod Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Zaključno - viša depresivnost i anksioznost ispitanika povezana je s lošijom specifičnom kvalitetom života. Kod svih grupa ispitanika uočene su više korelacije rezultata na skali depresivnosti i subskala mjere specifične kvalitete života, nego je to slučaj za korelacije između anksioznosti i subskala specifične kvalitete života.

U bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji su depresivniji izraženija je lošija kvaliteta života (20,172), a također se uočava i veći broj psiholoških poremećaja (164,173).

Ovakav rezultat upućuje na pojačani značaj depresije u prilagodbi na bolest ili na to da citokini koji se oslobađaju kod upalnih procesa mogu uzrokovati „bolesničko ponašanje“ koje može oponašati ili se preklapati sa simptomima depresije (174). Mittermaier je u longitudinalnoj, kohortnoj studiji našao incidenciju depresije u 28% bolesnika s IBD-om i također pokazao da je depresivno raspoloženje koje je udruženo s anksioznošću, rizični čimbenik za raniji relaps IBD-a (172). To je podatak kojeg svaki kliničar, koji liječi bolesnike s upalnim bolestima crijeva, treba imati na umu. U

ovom je istraživanju izraženost depresivnih simptoma mjerena Beckovim upitnikom depresivnosti koji sadrži više čestica povezanih s tjelesnim funkcioniranjem (pitanja vezana uz apetit, gubitak težine, opći umor i brige o zdravlju). U ovom smislu, mjera depresivnosti može biti više pod utjecajem postojanja kronične bolesti, nego anksioznosti. Subskala emocionalnog funkcioniranja pokazuje najvišu korelaciju sa skalom depresivnosti i anksioznosti u sva tri uzorka, što se moglo očekivati budući da se čestice ove subskale velikim dijelom preklapaju s karakteristikama depresivnosti i anksioznosti.

Na razini cjelokupnog uzorka oboljelih od upalnih bolesti crijeva depresivnost je značajan prediktor specifične kvalitete života i obje komponente opće kvalitete života, dok je anksioznost značajan prediktor u objašnjenju mentalne komponente opće kvalitete života. U skladu s očekivanim, oboljeli od upalnih bolesti postižu značajno više rezultate na upitniku depresivnosti i anksioznosti u odnosu na kontrolnu skupinu, odnosno niže rezultate od kontrolne grupe na tjelesnoj i mentalnoj komponenti opće kvalitete života, što upućuje na bolju kvalitetu života kod kontrolne skupine ispitanika.

U bolesnika sa SIC-om izražena je korelacija gotovo svih psihosocijalnih varijabli s općom, sa zdravljem povezanom kvalitetom života. Rezultati korelacijske analize pokazuju relativno visoku značajnu pozitivnu povezanost svih subskala mjere specifične kvalitete života za funkcionalne bolesti crijeva sa svim subskalama i dvije komponente općih mjera kvalitete života. Broj stresnih događaja jedino je značajno korelirao s mentalnom komponentom opće kvalitete života. Također je značajna pozitivna povezanost između subskala specifične kvalitete života, depresivnosti i anksioznosti za oboljele od funkcionalnih bolesti crijeva. Zaključno - viša depresivnost i anksioznost ispitanika povezana je s lošijom specifičnom kvalitetom

života. Primjetne su bolje korelacije rezultata na skali depresivnosti i subskala mjere specifične kvalitete života, nego što je slučaj za korelacije između anksioznosti i subskala specifične kvalitete života, čime se depresija nameće kao možda najznačajniji psihosocijalni čimbenik za narušavanje kvalitete života.

Kvaliteta života u bolesnika sa SIC-om značajnije je umanjena i to je u literaturi vrlo dobro dokumentirano (6,64,123,127,138). Međutim, specifičan doprinos pojedinih psihosocijalnih i bioloških varijabli na opću i specifičnu kvalitetu života nije adekvatno obrađen u dostupnoj literaturi. U našem smo ispitivanju standardnom regresijskom analizom utvrdili postojanje utjecaja anksioznosti na obje komponente opće sa zdravljem povezane i specifične kvalitete života u bolesnika sa SIC-om. Na razini cjelokupnog uzorka depresivnost i anksioznost nisu se pokazali kao značajni prediktori specifične kvalitete života. Za mentalnu komponentu opće kvalitete života depresivnost i anksioznost su bili značajni prediktori, a anksioznost je bila značajan prediktor i za tjelesnu komponentu opće kvalitete života. Oboljeli od SIC-a koji su imali izraženiju anksioznost imali su značajnije narušenu opću kvalitetu života. Depresivnost je utjecala na nižu mentalnu komponentu opće kvalitete života, a kod depresivnijih bolesnika zabilježen je i veći broj stresnih događaja. Utjecaj bioloških parametara na kvalitetu života u bolesnika sa SIC-om i IBD-om je vrlo izražen. Kao biološki pokazatelji, korišteni su nalazi laboratorijskih pretraga o razini hemoglobina, željeza, sedimentacije eritrocita, trombocita, C-reaktivnog proteina i albumina, koji predstavljaju općenite i nespecifične indikatore slabokrvnosti, pothranjenosti ili upale, ali su široko dostupni i rabe se u svakodnevnom radu s bolesnicima. Težina upalnih i funkcionalnih bolesti bila je procijenjena korištenjem specifičnih indeksa težine bolesti CAI UC, CDAI i FBDSI.

Analiza povezanosti uputila je na pozitivnu povezanost sedimentacije eritrocita i albumina s CDAI, koji upućuje na izraženu upalu i moguću pothranjenost koje se javljaju kao simptomi Crohnove bolesti. Kod oboljelih od ulceroznog kolitisa, razina željeza u krvi negativno korelira s težinom bolesti, sugerirajući slabokrvnost kod ove skupine pacijenata. Kao što je očekivano, kod sindroma iritabilnog crijeva nisu dobivene značajne povezanosti između ispitivanih bioloških pokazatelja i težine bolesti, što potvrđuje dosadašnje nalaze o primarnoj ulozi psihosocijalnih čimbenika u ekspresiji bolesti. Ispitivane su i korelacije između bioloških pokazatelja bolesti i mjera kvalitete života vezane uz zdravlje, mjerene skalama specifičnima za bolest, te općom mjerom kvalitete života vezane uz zdravlje. Rezultati su pokazali da kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva postoji značajna povezanost razine sedimentacije eritrocita (kod oboljelih od Crohnove bolesti) te željeza u serumu i C-reaktivnog proteina kao nespecifičnog markera upale (kod oboljelih od ulceroznog kolitisa) s mentalnom komponentom opće kvalitete života vezane uz zdravlje, dok korelacije s fizičkim aspektom kvalitete života nisu značajne. No, i kod skupine pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva, sedimentacija eritrocita značajno je povezana sa sniženom kvalitetom života specifičnom za bolest. Ovakav rezultat je neočekivan i teško objašnjiv. Sedimentacija eritrocita je nespecifičan, ali vrlo osjetljiv pokazatelj upale, a ovdje može biti znak upale niskog intenziteta koja je prisutna u pojedinih bolesnika sa SIC-om (159). Dobiveni rezultati, posebice oni koji upućuju na povezanost određenih bioloških pokazatelja i kvalitete života kod sindroma iritabilnog crijeva, govore o značajnom preklapanju funkcionalnih i upalnih bolesti crijeva, pri čemu se potvrđuje manjkavost dualističke dihotomije na funkcionalne i organske bolesti.

Zanimljiva je povezanost težine bolesti i psihosocijalnih varijabli. Iako je pretpostavka bila da ne postoji značajna povezanost težine bolesti i kvalitete života vezane uz zdravlje kod pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva, dobiveno je da pacijenti s težim oblikom bolesti imaju nižu kvalitetu života vezanu uz zdravlje, mjerenu upitnikom specifičnim za funkcionalne poremećaje, te sniženu kvalitetu života vezanu uz zdravlje u aspektu tjelesnog funkcioniranja. Bolesnici koji imaju teži oblik SIC-a imaju otežano svakodnevno funkcioniranje i više tjelesnih poteškoća kao što su umor, ograničenje u obavljanju poslova i sl. Također su kod njih izraženiji i specifični crijevni simptomi. Ovakav neočekivani rezultat može se objasniti time što se FBDSI temelji na samoprocjeni ispitanika boli koju doživljava i stupnja ometenosti svakodnevnog funkcioniranja zbog boli, za razliku od CDAI i CAI UC koji se određuju kliničkom procjenom simptoma bolesti i određenim laboratorijskim nalazima (175).

U grupi bolesnika s IBD-om ovisno o fenotipu bolesti postoje razlike u korelaciji psihosocijalnih varijabli i indeksa težine bolesti. U bolesnika s ulceroznim kolitisom teži oblik bolesti korelira s višim stupnjem depresije i s lošijom specifičnom kvalitetom života. Tu je vjerojatno izraženiji utjecaj specifičnih simptoma aktivne bolesti (proljevi, krv u stolici, tenezmi) na kvalitetu života. U bolesnika s Crohnovom bolesti jedina korelacija indeksa težine bolesti i psihosocijalnih varijabli je s mentalnom komponentom opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Iako se u nekim radovima spekulira o mogućoj ulozi anksioznosti i depresije kao etiološkim čimbenicima u nastanku upalnih bolesti crijeva, poglavito ulceroznog kolitisa (139), većina podataka iz literature ipak govori u prilog da su anksioznost i depresija posljedica aktivnosti bolesti, malnutricije i anemije (164, 165). Naši podaci to i potvrđuju u grupi bolesnika s ulceroznim kolitisom, dok je u grupi

bolesnika s Crohnovom bolesti ta korelacija izostala vjerojatno zbog malog udjela bolesnika s aktivnom fazom bolesti u ispitivanom uzorku.

Ograničenja ovog istraživanja su da se u obje skupine radi o bolesnicima koji se liječe u tercijarnom centru. Za očekivati je da je u takvom tipu ustanove natprosječna zastupljenost težih oblika bolesti, ali ipak predstavlja reprezentativan uzorak bolesnika barem za naš centar. Potrebno bi bilo provesti multicentrično ispitivanje s uključivanjem bolesnika iz općih bolnica i ordinacija primarne zdravstvene zaštite. Također bi bilo važno uzeti u obzir i kulturološke aspekte, odnosno provesti ispitivanje u drugoj zemlji.

U našem smo ispitivanju izravno usporedili biopsihosocijalne karakteristike bolesnika s funkcionalnim i upalnim bolestima crijeva. Utvrdili smo postojanje određenih sličnosti među oboljelima unatoč različitoj patogenezi i kliničkom tijeku te dvije bolesti. Psihosocijalni čimbenici se nameću kao vrlo značajan razlog otežanog funkcioniranja i značajnijeg narušavanja kvalitete života u bolesnika s funkcionalnim bolestima crijeva. Također se i u bolesnika s upalnim bolestima crijeva pojedini psihosocijalni čimbenici (depresivnost) ističu kao dominantan razlog narušene kvalitete života. Bolesnici s funkcionalnim bolestima crijeva imaju podjednako, a u nekim aspektima i značajnije narušenu kvalitetu života od bolesnika s upalnim bolestima crijeva, a to djelomično opovrgava uvriježeno mišljenje da se radi o manje značajnom poremećaju probavne funkcije. S obzirom da se jasno uočava značajnije snižavanje kvalitete života u obje skupine oboljelih, u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, nužna je procjena biopsihosocijalnih parametara u svakodnevnom radu s oboljelima.

Značenje ovog istraživanja je u činjenici da smo definirali protokol za utvrđivanje biopsihosocijalnih karakteristika bolesnika s upalnim i funkcionalnim bolestima

crijeva te istakli značenje ispitivanja opće i specifične kvalitete života kao jednog od ciljeva u liječenju oboljelih. Jasno se ističe da oboljeli od SIC-a i IBD-a unatoč kliničkoj remisiji i manje izraženim simptomima mogu imati značajno narušenu kvalitetu života. Tu se očituje značenje biopsihosocijalnog pristupa u skrbi za bolesnike gdje klinička remisija, endoskopski indeksi aktivnosti bolesti i laboratorijski nalazi nisu jedini parametar praćenja i ishoda liječenja, nego u bolesnika treba težiti i podizanju kvalitete života što bi u konačnici možda moglo dovesti do manjeg broja relapsa bolesti.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Postoji značajna razlika u biopsihosocijalnim varijablama između bolesnika s upalnim bolestima crijeva, SIC-om i kontrolne skupine. Oboljeli od SIC-a postižu više rezultate na skali anksioznosti i depresivnosti u odnosu na oboljele od IBD-a i kontrolnu skupinu. Na mjeri opće kvalitete života oboljeli od SIC-a postižu bolje rezultate od bolesnika s IBD-om u tjelesnoj komponenti, a lošije rezultate u mentalnoj komponenti. Oboljeli od IBD-a postižu više rezultate na skali anksioznosti i depresivnosti u odnosu na kontrolnu skupinu. Oboljeli od upalnih bolesti crijeva imaju očekivano značajno lošije vrijednosti bioloških parametara u odnosu na oboljele od SIC-a.
2. Psihosocijalne i biološke varijable unutar skupine bolesnika s upalnim bolestima crijeva (UC i Crohnova bolest) nisu se značajnije razlikovale. Duljina trajanja upalne i funkcionalne bolesti crijeva nije značajno povezana s općom i specifičnom kvalitetom života.
3. Indeks težine bolesti samo djelomično korelira s psihosocijalnim varijablama. Kod SIC-a izražena je korelacija sa specifičnom i tjelesnom komponentom opće sa zdravljem povezane kvalitete života. Kod UC korelacija je izražena s depresivnošću i specifičnom kvalitetom života, a kod Crohnove bolesti samo s mentalnom komponentom opće sa zdravljem povezane kvalitete života.
4. Osim sedimentacije eritrocita, koja se pokazala značajnim prediktorom specifične kvalitete života kod oboljelih od SIC-a, ostali se biološki se pokazatelji nisu pokazali značajnim prediktorima kvalitete života u bolesnika sa SIC-om i IBD-om.

5. Psihosocijalne varijable imaju značajan efekt na specifičnu i opću sa zdravljem povezanu kvalitetu života. Anksioznost je značajan prediktor za tjelesnu komponentu, dok su za mentalnu komponentu opće kvalitete života značajne sve tri ispitivane varijable (anksioznost, depresivnost i stresni događaji). U bolesnika s IBD-om depresivnost je značajan prediktor i snižava sve aspekte (specifične i opće) kvalitete života, dok anksioznost snižava mentalnu komponentu opće kvalitete života.

## 7. LITERATURA

1. Quigley EM. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: interrelated diseases? *Chin J Dig Dis.* 2005;6:122-132.
2. Collins SM, Vallance B, Barbara G, Borgaonkar M. Putative inflammatory and immunological mechanisms in functional bowel disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999;13:429-436.
3. Wood JD, Alpers DH, Andrews PL. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut.* 1999;45 Suppl 2:II6-III6.
4. Drossman DA. Gastrointestinal illness and biopsychosocial model. *Psychosom Med* 1998;60:258-267.
5. Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med.* 1989;86:262-266.
6. Simrén M, Axelsson J, Gillberg R *et.al.* Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:389-396.
7. Garrett JW, Drossman DA. Health status in inflammatory bowel disease. Biological and behavioral considerations. *Gastroenterology.* 1990;99:90-96.
8. Drossman DA, Ringel Y. Psychosocial factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. In Sartor BR and Sandborn WJ, eds. *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease.* 6<sup>th</sup> ed. London: WB Saunders, 2004:340-356.
9. Drossman DA. Functional GI disorders: what's in a name? *Gastroenterology* 2005;128:1771-1772.

10. Grover M, Herfarth H, Drossman DA. The functional-organic dichotomy: postinfectious irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease-irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:48-53.
11. Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 1987;92:1282-1284.
12. Robertson DA, Ray J, Diamond I *et al.* Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease *Gut* 1989;30:623-626.
13. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Li ZM, Gluck H, Toomey TC, Mitchell CM. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med.* 1990;113:828-833.
14. Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, Lovitz AJ. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology.* 1982;83:529-534.
15. Gershon MD. *Il secondo Cervello.* Torino: UTET Scienze Mediche, 2003.
16. Targan SR, Karp LC. Inflammatory bowel disease diagnosis, evaluation and classification: state-of-the art approach. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:390-394.
17. Wietersheim J, Kessler H. Psychotherapy with Chronic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;12:1175-1184.
18. Welgan P, Meshkinpour H, Ma L. Role of anger in antral motor activity in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2000;45:248-251.
19. Welgan P, Meshkinpour H, Beeler M. Effect of anger on colon motor and myoelectric activity in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1988;94:1150-1156.

20. Sainsbury A, Heatley RV. Review article: psychosocial factors in the quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:499-508.
21. Drossman DA. A biopsychological understanding of gastrointestinal illness and disease. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleisanger MH, eds. *Sleisenger and Fortran's gastrointestinal disease.* Philadelphia :WB Saunders;2002:2371-2380.
22. Lightman SL The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J Neuroendocrinol.* 2008;20:880-884.
23. Paschos KA, Kolios G, Chatzaki E. The corticotropin-releasing factor system in inflammatory bowel disease: Prospects for new therapeutic approaches. *Drug Discov Today.* 2009;14:713-720.
24. Taché Y, Kiank C, Stengel A. A role for corticotropin-releasing factor in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:270-277.
25. Stengel A, Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:219-239.
26. Fekete EM, Zorrilla EP. Physiology, pharmacology, and therapeutic relevance of urocortins in mammals: ancient CRF paralogs. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28:1-27.
27. Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev.* 2006;27:260-286.

28. Söderholm JD, Yang PC, Ceponis P, Vohra A, Riddell R, Sherman PM, Perdue MH. Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology*. 2002;123:1099-1108.

29. Goyette P, Labbé C, Trinh TT, Xavier RJ, Rioux JD. Molecular pathogenesis of inflammatory bowel disease: genotypes, phenotypes and personalized medicine. *Ann Med.* 2007;39:177-199.
30. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (1). *N Engl J Med.* 1988;319:348-353.
31. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med.* 1988 18;319:413-420.
32. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2007;132:397-414.
33. Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 17:41-47.
34. Hellhammer, D. H. i Hellhammer, J. (ur.). *Stress. The brain-body connection.* Basel: Karger, 2008.
35. Wurtman RJ, Wurtman JJ: Barin serotonin, carbohydrate-carving, obesity and depression. *Obes Res* 1995; 3 (suppl 4):477S-480S
36. Al-Sadi R, Boivin M, Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front Biosci.* 2009;1:2765-2778.
37. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function *Mucosal Immunol.* 2008;1:11-22.
38. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;24:783-801.

39. van Vliet SJ, den Dunnen J, Gringhuis SI, Geijtenbeek TB, van Kooyk Y. Innate signaling and regulation of Dendritic cell immunity. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:435-440.
40. Makita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, Kiyono H, Watanabe M. Intestinal lamina propria retaining CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation. *J Immunol.* 2007;178:4937-4946.
41. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides *Nat Rev Immunol.* 2007;7:52-63.
42. Gross KJ, Pothoulakis C. Role of neuropeptides in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:918-932.
43. De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:385-390.
44. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;136:1979-1988.
45. Arseneau KO, Tamagawa H, Pizarro TT, Cominelli F. Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:508-512.
46. Shih DQ, Targan SR. Insights into IBD Pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:473-480.
47. Gay J, Kokkotou E, O'Brien M, Pothoulakis C, Karalis KP. Corticotropin-releasing hormone deficiency is associated with reduced local inflammation in a mouse model of experimental colitis. *Endocrinology.* 2008;149:3403-3409.
48. Farhadi A, Fields JZ, Keshavarzian A. Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connect the dots: stress, intestinal



- hyperpermeability and inflammation. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3027-3030.
49. Santos J, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Malagelada JR. Neuropharmacology of stress-induced mucosal inflammation: implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Curr Mol Med.* 2008;8:258-273.
50. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, Cao J, Kempuraj D, Conti P. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:563-568.
51. Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D, Kasran A, Ceuppens JL, Bossuyt X, Fischler B, Tack J. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *J. Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:389-398.
52. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, Peyron JF, Czerucka D, Cherikh F, Filippi J, Tran A, Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2008;57:468-473.
53. Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, Andersson R, Willén R, Jeppsson B, Molin G, Bengmark S. Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. *Digestion.* 1993;54:248-255.
54. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:392-400.
55. Lomax AE, Fernández E, Sharkey KA. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:4-15.

56. Boissé L, Chisholm SP, Lukewich MK, Lomax AE. Clinical and experimental evidence of sympathetic neural dysfunction during inflammatory bowel disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36:1026-1033.
57. Wood SK, Woods JH. Corticotropin-releasing factor receptor-1: a therapeutic target for cardiac autonomic disturbances. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11:1401-1413.
58. Gupta V, Sheffield D, Verne GN. Evidence for autonomic dysregulation in the irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1716-1722.
59. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut*. 2006;55:1640-1649.
60. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*. 1978;2:653-654.
61. Drossman DA ed. Rome III- The functional gastrointestinal disorders. McLean, Virginia USA, Degnon Associates, 2006;487-555.
62. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl 1):S1-S35.
63. Caballero-Plasencia AM, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M, Martín-Ruiz JL, Casado-Caballero FJ, López-Mañas JG. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:517-522.
64. Simrén M, Brazier J, Coremans G, Dapoigny M, Müller-Lissner SA, Pace F, Smout AJ, Stockbrügger RW, Vatn MH, Whorwell PJ. Quality of life and illness costs in irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2004;69:254-261.

65. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol.* 1992;136:165-177.
66. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA, Hopkins JS, Ameen V, Hamm LR, Cook SF, Tennis P, Mangel AW. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:935-942.
67. Minocha A, Johnson WD, Abell TL, Wigginton WC. Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. *Dig Dis Sci.* 2006;51:446-453.
68. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology.* 1992;102:895-901.
69. Vliagoftis H, Dimitriadou V, Boucher W, Rozniecki JJ, Correia I, Raam S, Theoharides TC. Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;98:398-409.
70. Vasiadi M, Kempuraj D, Boucher W, Kalogeromitros D, Theoharides TC. Progesterone inhibits mast cell secretion. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19:787-794.
71. Longstreth GF, Wilson A, Knight K, Wong J, Chiou CF, Barghout V, Frech F, Ofman JJ. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:600-607.

72. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1995;109:1736-1741.
73. Lieberman DA, Holub J, Eisen G, Kraemer D, Morris CD. Utilization of colonoscopy in the United States: results from a national consortium. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:875-883.
74. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004;126:1665-1673.
75. Hasler WL, Schoenfeld P. Systematic review: Abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:997-1005.
76. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1569-1580.
77. American Gastroenterology Association Publication. The burden of Gastrointestinal Diseases. American Gastroenterology Association Press: Bethesda, MD, 2001.
78. Dean BB, Aguilar D, Barghout V, Kahler KH, Frech F, Groves D, Ofman JJ. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. *Am J Manag Care*. 2005;11(1 Suppl):S17-26.
79. Ilnyckyj A, Balachandra B, Elliott L, Choudhri S, Duerksen DR. Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:596-579.

80. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1578-1583.
81. Clemens CH, Samsom M, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormalities of left colonic motility in ambulant nonconstipated patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2003;48:74-82.
82. Cole SJ, Duncan HD, Claydon AH, Austin D, Bowling TE, Silk DB. Distal colonic motor activity in four subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2002;47:345-355.
83. Clemens CH, Samsom M, Roelofs JM, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Association between pain episodes and high amplitude propagated pressure waves in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1838-1843.
84. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, Shoji T, Karahashi K, Hongo M, Fukudo S. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2004;53:958-964.
85. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Familoni B, Bremer J, Karas J. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology.* 1994;106:945-950.
86. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology.* 2002;122:1771-1777.

87. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut*.2002;51(Suppl 1):67.
88. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Mechanisms of intestinal gas retention in humans: impaired propulsion versus obstructed evacuation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281:G138-143.
89. Lin HC.Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004;292:852-858.
90. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B.Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123:1972-1979.
91. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:1657-1664.
92. Drossman, D. A, Camilleri, M, Mayer, E. A, Whithead, W. E. AGA Technical Review on Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 2002;123:2108-2131.
93. Taché Y.Corticotropin releasing factor receptor antagonists: potential future therapy in gastroenterology? *Gut*. 2004;53:919-921.
94. Talley JN. Irritable Bowel Syndrome. In Feldman M, Friedman M, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver disease*.Philadelphia :WB Saunders;2006:2633-2646.
95. Degen LP, Phillips SF.How well does stool form reflect colonic transit? *Gut*. 1996;39:109-113.

96. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325-332.
97. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome--a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1987;130 (Suppl):77-80.
98. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT<sub>3</sub> antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1831-1843.
99. Han SW, McColl E, Barton JR, James P, Steen IN, Welfare MR. Predictors of quality of life in ulcerative colitis: the importance of symptoms and illness representations. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:24-34.
100. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, Schulz T, Stray N, Fausa O. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut*. 1997;40:328-332.
101. Martínez-Salmeron JF, Rodrigo M, de Teresa J, Nogueras F, García-Montero M, de Sola C, Salmeron J, Caballero M. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Province of Granada, Spain: a retrospective study from 1979 to 1988. *Gut*. 1993;34:1207-1209.
102. Ranzi T, Bordini P, Zambelli A, Politi P, Lupinacci G, Campanini MC, Dal Lago AL, Lisciandrano D, Bianchi PA. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:657-661.

103. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, Mićović V, Stimac D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:437-444.
104. Su C, Lichenstein GR. Ulcerative Collitis. In Feldman M, Friedman M, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver disease.* Philadelphia :WB Saunders;2006:2499-2538.
105. Shih DQ, Targan SR. Insights into IBD Pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:473-480.
106. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:390-400.



107. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53:685-693.
108. Seksik P, Sokol H, Lepage P, Vasquez N, Manichanh C, Mangin I, Pochart P, Doré J, Marteau P. Review article: the role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 (Suppl 3):11-8.
109. Lopez-Cubero SO, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation *Gastroenterology*. 1998;114:433-440.
110. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*. 1996;111:597-603.
111. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, Newman B, Van Oene M, Cescon D, Greenberg G, Griffiths AM, St George-Hyslop PH, Siminovitch KA. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet*. 2004;36:471-475.
112. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, Rosenstiel P, Albrecht M, Croucher PJ, Seegert D, Nikolaus S, Hampe J, Lengauer T, Pierrou S, Foelsch UR, Mathew CG, Lagerstrom-Fermer M, Schreiber S. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2004 May;36:476-480.
113. Sturm A, Fiocchi C. Life and death in the gut: more killing, less Crohn's *Gut*. 2002;50:148-149.

114. von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2000;47:63-73.
115. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 1998;16:351-355.
116. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:1075-1081.
117. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:599-603.
118. Higgens CS, Allan RN. Crohn's disease of the distal ileum. *Gut*. 1980;21(11):933-940.
119. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107:3-11.
120. Sands BE. Crohn's disease. In Feldman M, Friedman M, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver disease*. Philadelphia :WB Saunders;2006:2459-2499.
121. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J*. 1989;298:82-86.

122. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery*. 1997;122:661-667.
123. Pace F, Molteni P, Bollani S. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:1031-1038.
124. North CS, Alpers DH, Helzer JE, Spitznagel EL, Clouse RE. Do life events or depression exacerbate inflammatory bowel disease? A prospective study. *Ann Intern Med*. 1991;114:381-386.
125. Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW 3rd, Taub E. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2248-2253.
126. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119:654-660.
127. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1171-1185.
128. Zahn A, Hinz U, Karner M *et al* Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1058-1067.
129. Tkalčić M, Hauser G, Stimac D. Differences in the health-related quality of life, affective status, and personality between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:862-867.

130. Martin, M, Crane C. Cognition and the body: somatic attributions in irritable bowel syndrome. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*.2003;31:13-31.
131. Bishop W. P, Lichtman S. N, Rosh J. R. IBD or IBS: When there is abdominal pain, does it really matter? *J Ped Gastroenterology and Nut*.2004;38: 460–461.
132. Mayer E. A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000. 47: 861-869.
133. Mayer E. A, Collins S. M. Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2002; 122:2032-2048.
134. Kovács Z, Kovács F. Depressive and anxiety symptoms, dysfunctional attitudes and social aspects in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Int J Psychiatry Med*. 2007;37:245-255.
135. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P. Guidelines for the management of irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*.2007;56:1770-1798.
136. Taylor E. E, Read N. W, i Hills H. M. Combined group cognitive-behaviour therapy and hypnotherapy in the management of the irritable bowel syndrome: the feasibility of clinical provision. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*.2004;32: 99-106.
137. Sykes M. A, Blanchard E. B, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *Journal of Behavioral Medicine*; 2003;26: 361-372.

138. Walker JR, Ediger JP, Graff LA. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1989-1997.
139. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease *J Epidemiol Community Health.* 2001; 55:716-720.
140. Drossman, D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.*2006;130:1377-1390.
141. Blanchard E. B, Lackner J. M, Jaccard J, Rowell D, Carosella A. M, Powell C, Sanders, K, Krasner S, Kuhn E. The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. *J Psychosom Res.* 2008;64: 119-128.
142. Yousfi S, Matthews G, Amelang M, Schmidt-Rathjens C. Personality and disease: Correlations of multiple trait scores with various illnesses. *J Health Psychol.* 2004;9:627-647.
143. Sands B. Irritable-inflammatory bowel disease: recognizing a new overlap syndrome and an enigma wrapped inside a puzzle. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:373-374.
144. Farrokhyar F, Marshall J. K, Easterbrook B, Irvine E. J. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12: 38-46.
145. Kennedy T, Jones R, Damley S, Seed P, Wessely S, Chalder T. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *Br Med J.* 2005;33: 435-441.

146. Drossman D, Morris CB, Hu Y *et al.* Characterization of health related quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1442-1453.
147. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology.* 1979 ;77:843-846.
148. Winship DH, Summers RW, Singleton JW, Best WR, Beckett JM, Lenk LF, Kern F Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology.* 1979;77:829-842.
149. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989;96:804-810.
150. Drossman D, Morris CB, Hu Y. Characterization of health related quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1442-1453.
151. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
152. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Consulting Psychologist Press, Palo Alto, 1970.
153. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF *et al.* *Cognitive therapy of depression.* The Guilford Press, New York, 1979.
154. Szigethy E, Levy-Warren A, Whitton S, Bousvaros A, Gauvreau K, Leichtner AM, Beardslee WR. Depressive symptoms and inflammatory bowel disease in children and adolescents: a cross-sectional study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:395-403.

155. Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122:2078-2080.
156. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, Malinen E, Apajalahti J, Palva A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24-33.
157. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56:802-808.
158. Taché Y, Brunhuber S. From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1148:29-41.
159. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:163-173.
160. Tkalčić M, Hauser G. Upalni i funkcionalni crijevni poremećaji: Somatske, psihološke i socijalne karakteristike. *Društvena istraživanja* 2009;18:91-110.
161. Collins SM. Stress and the gastrointestinal tract IV; Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanism and clinical relevance. *Am J Physiol* 2001;280:G315-318.
162. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1298-1313.

163. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1559-1568.
164. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: a literature review. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:225-234.
165. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1013-1021.
166. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, Salomez JL, Hellot MF, Dupas JL, Colombel JF, Cortot A, Benichou J. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:122-131.
167. Li J, Nørgard B, Precht DH, Olsen J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1129-1133.
168. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1213-1220.
169. Kessler RC, Merikangas KR, Berglund P, Eaton WW, Koretz DS, Walters EE. Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:1117-1122.



170. Tkalčić M, Hauser G, Štimac D, Pokrajac-Bulian A. Relation between general and disease-specific health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Current Topics in Neurogastroenterology. Proceedings of the 2nd International Symposium of Neurogastroenterology, Cluj-Napoca, Romania 2007*;250-260.
171. Cohen R.D. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharm Th*, 2002;16:1603-1609.
172. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, Tillinger W, Gangl A, Moser G. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med*. 2004;66: 79–84.
173. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and Inflammatory Bowel Disease: Findings from Two Nationally Representative Canadian Surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12: 697-707.
174. Schiepers O. J. G, Wichers M. C, Maes M.. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:201-217.
175. Minordi L. M, Vecchioli A, Guidi L, Poloni G, Fedeli G, Bonomo L. CT findings and clinical activity in Crohn's disease. *Clin Imaging*. 2009;33:123–129.

## 8. ŽIVOTOPIS

**Ime i prezime:** Goran Hauser

**Datum rođenja:** 05/03/1972; Brčko, Republika Bosna i Hercegovina

**Adresa:** Štivar 8,

51 215 Kastav,

**Telefon:** +385 51 687 538; +385 98 18 20 726

**E-mail:** [ghauser@medri.hr](mailto:ghauser@medri.hr)

**Službena adresa:** Katedra za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

Zavod za gastroenterologiju KBC Rijeka;

Krešimirova 42

51000 Rijeka

Telefon: +385 51 658 122

### **Medicinska izobrazba:**

- 1990 – 1996, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
- 2001 – 2007, Poslijediplomski studij «Biomedicina», Medicinski fakultet Rijeka
- 2002 – 2006, Klinički bolnički centar Rijeka, specijalizacija iz interne medicine
- 2007 - 2009, Klinički bolnički centar Rijeka, uža specijalizacija iz interne medicine – gastroenterologija



**Stručna i znanstvena zvanja:**

- Doktor medicine 1996
- Specijalist iz interne medicine
- Specijalist iz uže specijalizacije interne medicine – gastroenterologija

**Radno iskustvo:**

- svibanj 1998 - veljača 2001 stručni suradnik u marketingu Novo Nordisk a/s, Danska, ured u Hrvatskoj
- veljača 2001 – kolovoz 2002 liječnik u HMS , KBC Rijeka
- rujanj 2002 – 2006, specijalizant interne medicine, KBC Rijeka, asistent na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Rijeci
- 2006 – odjelni specijalist na Zavodu za gastroenterologiju, asistent na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Rijeci

**Tečajevi:**

- srpanj 2004 - Salzburg Columbia Seminars Internal Medicine; Austrian American Foundation-AAF; Salzburg, Austrija
- listopad 2004 - ESPEN – tečaj kliničke nutricije, Varšava, Poljska
- ožujak 2006 – ECCO – IBD school, Innsbruck, Austria
- travanj 2006- ASNEMGE, Young Investigator Workshop, Beč, Austrija
- travanj 2008- TTT - Train the Trainers- World Gastroenterology Organization workshop, Opatija, Hrvatska

- travanj 2009- Advanced TTT - Train the Trainers- World Gastroenterology Organization workshop, Dubrovnik, Hrvatska

#### **Inozemne edukacije:**

- lipanj – srpanj 2006- AAF: usavršavanje u Salzburger landeskliniken- University Clinic for Gastroenterology, Salzburg, Austrija, mentor Prof. Marcus Berr
- travanj – lipanj 2007- CEEPUS project- endoskopska edukacija, University Clinic Cluj-Napoca, Rumunjska; mentor Prof. Dan Dumitrascu
- listopad – studeni 2007- stipendija Hrvatsko-njemačkog gastroenterološkog društva, University Clinic Magdeburg; Magdeburg, Njemačka, mentor Prof. Peter Malfertheiner

#### **Članstva u profesionalnim udruženjima:**

- 1999, Hrvatska liječnička komora
- 2002, Hrvatsko internističko društvo
- 2003, HGD - Hrvatsko gastroenterološko društvo
- 2006, ECCO - European Crohn & Colitis organization
- 2008, ACG - American College of Gastroenterology
- 2010, ESDO - European Society of Digestive Oncology

#### **Aktivno sudjelovanje u realizaciji znanstvenih projekata:**

«Psihosomatski aspekti kroničnih funkcionalnih i upalnih bolesti crijeva»,  
provedenog uz potporu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike  
Hrvatske.

009-0092660-2655

**Znanstveni radovi objavljeni u časopisima citiranim u tercijarnim  
publikacijama:**

- Hauser G, Tkalčić M, Štimac D, Milić S, Mijandrušić-Sinčić B. Gender related differences in quality of life and affective status in patients with Inflammatory Bowel Disease, Coll Antropol, 2010, u tisku (Current Contents)
- Vlahovic-Palcevski V, Milic S, Hauser G, Protic A, Zupan Z, Reljic M, Stimac D. Toxic epidermal necrolysis associated with carvedilol treatment. International journal of clinical pharmacology and therapeutics 2010;48(8):549-551. (Current Contents)
- Tkalčić M, Hauser G, Stimac D. Differences in the health-related quality of life, affective status, and personality between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(7):862-867. (Current Contents)
- Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. Hepatology.2010;51(4):1176-1184. (Current Contents)

- Tkalčić M, Hauser G. Upalni i funkcionalni crijevni poremećaji: Somatske, psihološke i socijalne karakteristike. Društvena istraživanja 2009;18:91-110. (Current Contents)
- Hauser G, Tomulić V, Jakljević T; Zaputović L. Solitary pulmonary haematoma - unusual complication of thrombolytic treatment; Wien Klin Wochenschr. 2006 May; 118 (9-10):265. (Current Contents)
- Štimac D, Tomulić V, Hauser G, Jakljević T, Radić M. Is there any connection between severity of acute pancreatitis and electrocardiographic changes? J Clin Gastroenterol. 2006 Jul;40(6):559; author reply 559-560. (Current Contents)

### **Znanstveni radovi objavljeni u časopisima citiranim u sekundarnim**

#### **publikacijama:**

- Štimac D, Hauser G. Pregled debelog crijeva video kapsulom. Medicina 2010;46(1):43-47.
- Tkalčić M, Hauser G, Pletikosić S, Štimac D. Personality in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases. Clujul Medical 2009;82(4):577-80.
- D. Štimac, G. Hauser, S. Milić: GERD Pharmacotherapy; Medix. 2007;70:81-85.
- Markić D, Mozetič V, Hauser G, Jakljević T, Tomulić V; Ultrasound evaluation of blunt abdominal trauma: "FAST" protocol; Medicina, 2003, 39;8-13
- Zeidler F, Tomulić V, Hauser G, Jakljević T, Markić D, Bobić I. Computer support and systemic triage of patients in emergency service using Australian national triage scale - first results; Neurologia Croatica, 2001, 50(Suppl.3):1-276





**Znanstveni rad, recenziran, objavljen u zborniku radova s međunarodnog znanstvenog skupa:**

- G. Hauser, M. Tkalčić, S. Pletikosić, B. Mijandrušić Sinčić, D. Štimac. Does duration and severity of chronic bowel disease can influence on patients psychosocial functioning? Gut 2010, u tisku (Current Contents)
- Poropat G, Hauser G, Licul V, Štimac D. Hematocrit, Serum Creatinine and urea Nitrogen as markers of pancreatic necrosis. Pancreatology 2010;10:259-400-P74 (Current Contents)
- Hauser G, Tkalčić M, Štimac D. Do we take sufficient care of the quality of life in IBD patients in remission. J Crohn's Colitis 2010;4:S43
- Awad T, Thorlund K, Hauser G, Štimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a may achieve higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: A Cochrane systematic review of randomized trials. Hepatology.2009;50:707A-708A (Current Contents)
- Poropat G, Hauser G, Licul V, Štimac D. Serum creatinine, urea nitrogen and hematocrit in early Detection of pancreatic necrosis. Gut 2009; 58 (Suppl II) A238 (Current Contents)
- Tkalčić M, Hauser G, Pletikosić S, Štimac D. Personality in patients with irritable bowel syndrome and Inflammatory bowel diseases. Gut 2009; 58 (Suppl II) A164 (Current Contents)
- Hauser G, Tkalčić M, Štimac D, Mijandrušić Sinčić B. Differences in general and specific health-related quality of life, anxiety and depression between women and men with IBD. Falk Symposium 170 IBD and IBS: Novel Mechanisms and Future Practice September 11 – 12, 2009, Glasgow

- M. Tkalčić, G.Hauser, D. Štimac, N. Zoretić-Maljevac: Differences in the health related quality of life, affective status and personality in IBS and IBD patients; J Crohn's Colitis 2009;1:S78
- G.Hauser, M. Tkalčić, D. Štimac, B. Mijandrušić Sinčić: Psychological status and specific health-related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome; Gut 2008;57 (Suppl II) A378 (Current Contents)
- D. Štimac, G. Poropat, V. Licul, B. Kezele, G. Hauser, R. Perić: Comparison of Enteral Nutrition and Fasting in Acute Pancreatitis; Pancreatology 2008;8:338 (Current Contents)
- Jakljević T; Tomulić V; Hauser G, Štimac D; Decreased values of the thrombocyte count, prothrombin time and fibrinogen as possible cause of the gastrointestinal bleeding in the patients with liver cirrhosis; Gut 2005;54 (Suppl VII) A 195 (Current Contents)
- Štimac D, Skodlar J, Balen S; Hauser G, Nikšić M; Perić R; Assessment of the Basic Information Sheet (BIS) in monitoring and evaluation of clinical use of blood in gastroenterology department – pilot study; Gut 2004;53 (Suppl VI) A300 (Current Contents)
- Marvrić Ž, Tomulić V, Hauser G, Jakljević T, Radić M, Štimac D. Relationship between severity of acute pancreatitis and electrocardiographic changes; Liječ Vjesn 2006, 128:1-162 (supl. 2), 14<sup>th</sup> Alpe Adria Cardiology meeting
- Jakljević T, Tomulić V, Hauser G, Markić D, Zeidler F, Lončarek K: Ottawa Ankle Rules – can we diagnose the patient without sending him to hospital? 8<sup>th</sup> International symposium on maritime health Rijeka - Croatia, 8-13 may 2005.

- Jakljević T, Tomulić V, Hauser G, Zeidler F, Markić D, Lončarek K:Ottawa Ankle Rules:Can we spend less money by using clinical algorithm;2<sup>nd</sup> Mediterranean Emergency medicine Congress, Stiges, Spain, September 2003.

**Znanstveni rad, recenziran, objavljen u zborniku radova s domaćeg znanstvenog skupa:**

- Hauser G, Kezele B, Brozina A, Bačić G, Milotić F, Štimac D; Retrospective analysis of the number, age and sex distribution and patohistological findings in the patients operated from colorectal carcinoma in the Clinical hospital Rijeka from 1993 to 2003; Croatian gastroenterology congress, Opatija 2003.
- Brozina A, Kezele B, Hauser G, Milić S, Štimac D;Mortality from colorectal carcinoma in the primorsko-goranska county in the period form 1995. to 2002; Croatian gastroenterology congress, Opatija 2003.
- Hauser G, Jakljević T, Tomulić V, Markić D, Zeidler F, Bobić I: Mild traumatic brain injuries; medical, economic and diagnostic problem, Croatian Emergency medicine Congress, Pula 2001.