Rola składników aktywnych zawartych w suplementach diety i probiotyków stosowanych w przebiegu zespołu jelita drażliwego

Grażyna Kołodziej¹, Radosław Jerzy Balwierz¹, Karol Jasiński², Marcin Osowski¹, Dawid Bursy³

¹ Wydział Ochrony Zdrowia, Śląska Wyższa Szkoła Medyczna, Katowice, Polska

² Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska

³ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Wrocław, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Radosław Jerzy Balwierz,
Wydział Ochrony Zdrowia, Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach, Mickiewicza 29,
40-085 Katowice, Polska;
e-mail: radoslaw.balwierz@gmail.com

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.12.16

Zaakceptowano: 2020.12.30

Opublikowano on-line: 2021.01.05

DOI

10.32383/farmopol/132032

ORCID

Grażyna Kołodziej (ORCID iD: 0000-0002-5807-9845)

Radosław Jerzy Balwierz

(ORCID iD: 0000-0002-6173-2702)

Karol Jasiński (ORCID iD: 0000-0001-9811-824X)

Marcin Osowski (ORCID iD: 0000-0002-7875-1635)

Dawid Bursy (ORCID iD: 0000-0002-5729-6717)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The role of active ingredients contained in dietary supplements and probiotics used in the Irritable Bowel Syndrome

Irritable bowel syndrome is one of the most common diseases of the digestive system. In recent years, there has been a steady increase in the incidence of this illness, and it is estimated that the disease may now affect up to 20% of the adult population in highly developed countries. The symptoms of the disease are extremely bothersome, which significantly affects the quality of life of patients, thus preventing them from functioning normally. In 2016, the Rome IV criteria were published, to provide a diagnostic tool enabling the diagnosis of IBS.

The disease requires multidirectional treatment due to its complex and unknown etiology. Among the pathogenetic factors predisposing to the development of the disease are disorders of the cerebral-intestinal axis, visceral sensation, and motor function of the intestines. Psychogenetic factors, dysbiosis, and past gastrointestinal infections are also important.

Irritable bowel syndrome comes in several forms that may change over the course and treatment of the disease. Defining and correctly classifying the form of the disease on the basis of the dominant symptoms enables appropriate therapy. In order to increase the quality of life of patients, multidirectional treatment should be implemented, which includes both diet therapy, including nutritional modifications, as well as pharmacotherapy and psychological assistance. IBS is a disease that cannot be completely cured and the therapy is, therefore, aimed at alleviating or eliminating troublesome elements. Pharmacological treatment often does not bring the desired effects of therapy and it is necessary to use probiotics or dietary supplements that can significantly improve the quality of life of patients.

The aim of this study is to present and characterize the current methods of treating irritable bowel syndrome, paying particular attention to dietary supplementation and probiotic therapy. In order to understand the mechanism of their action in various forms of the disease, the active ingredients contained in the indicated products were reviewed.

Keywords: probiotics, diet, irritable bowel syndrome, supplements, active ingredients.

© Farm Pol, 2020, 76(11): 611–618

Wstęp

Zespół jelita drażliwego (ZJD) (ang. *Irritable Bowel Syndrome*, IBS) zaklasyfikowano do zaburzeń czynnościowych jelit, którego patogenеза od lat stanowi przedmiot badań. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują na wzrost liczby zachorowań w ostatnich latach, występujących głównie w krajach wysoko rozwiniętych [1–4]. Z uwagi na korelację IBS z gospodarką hormonalną organizmu obserwuje się większą częstotliwość zachorowań wśród kobiet, które również częściej w stosunku do mężczyzn poszukują pomocy medycznej, co może mieć wpływ na wynik, sugerujący przewagę chorych płci żeńskiej [4]. Zdarza się rozpoznanie choroby wśród dzieci lub młodzieży, jednak jako szczyt zachorowalności wskazuje się okres pomiędzy trzecią a piątą dekadą życia [1, 2, 5].

Uporczywe dolegliwości występujące w przebiegu choroby w znaczący sposób obniżają jakość życia pacjentów. Z uwagi na utrudnione funkcjonowanie fizyczne oraz społeczne zespół jelita drażliwego znacząco zmniejsza produktywność pracy oraz należy do najczęstszych przyczyn absencji chorobowej. Dopuszcza się możliwość występowania znacznie większego odsetka osób chorych na IBS, zwracając uwagę na fakt, że nawet 75% osób z objawami choroby nie szuka pomocy lekarskiej [2–4, 6].

Rozpoznanie choroby opiera się wyłącznie na obrazie klinicznym, gdyż jest ona związana z zaburzeniem funkcjonowania jelit. W trakcie diagnostyki nie stwierdza się odchyleń w badaniach biochemicznych, jak również organicznych zmian patologicznych. Pomimo że choroba w istotny sposób ogranicza codzienne funkcjonowanie chorych i przybiera przewlekły charakter, nie przyczynia się do rozwoju innych chorób organicznych, nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia oraz nie wpływa na czas przeżycia wśród chorych [4, 5, 7, 8].

Objawy oraz rozpoznanie zespołu jelita drażliwego

Zespół jelita drażliwego jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób czynnościowych przewodu pokarmowego. Funkcjonowanie tego układu zostaje

zaburzone pomimo prawidłowej budowy anatomicznej, a pojawiające się dolegliwości nie znajdują wytłumaczenia w przyczynach metabolicznych czy organicznych. IBS charakteryzuje się dysfunkcją mięśni gładkich przewodu pokarmowego, która ma wpływ na zmiany w motoryce jelit oraz szybkość odruchów trzewnych. W przebiegu choroby obserwuje się zmianę rytmu wypróżnień oraz wyglądu stolca, jednak nie stwierdza się zaburzeń w procesie trawienia i wchłaniania, a ich przebieg uznaje się za prawidłowy. Pozostałe dolegliwości, takie jak dyskomfort, wzdęcia, ból brzucha czy nadmierna ilość produkowanego śluzu, są efektem wzmożonej reakcji bólowej na bodźce fizjologiczne oraz zaburzeń w funkcjonowaniu jelitowego układu nerwowego [9].

Aktualnym narzędziem diagnostycznym w zespole jelita drażliwego są obowiązujące od 2016 r. Kryteria Rzymskie IV (tabela 1), które zastąpiły obowiązujące wcześniej standardy rozpoznania zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego [2, 10]. Rozpoznanie choroby opiera się więc głównie na występowaniu bólu brzucha z towarzyszącymi dolegliwościami dodatkowymi. Istotnym kryterium w rozpoznaniu choroby jest przewlekłość objawów, co oznacza, że ich zaobserwowanie powinno mieć miejsce co najmniej 6 miesięcy wcześniej, jak również ich aktywność oraz częstotliwość. O aktywności objawów świadczy ich występowanie w ciągu ostatnich trzech miesięcy, z kolei o częstotliwości – występowanie dolegliwości przynajmniej raz w tygodniu. Diagnozę zespołu jelita drażliwego wykluczają odchylenia w badaniach dodatkowych. Istotnym faktem jest również brak występowania objawów IBS w trakcie snu [1, 2, 11].

Diagnostyka IBS obejmuje w głównej mierze dokładne zebranie wywiadu, badanie podmiotowe, subiektywną ocenę dolegliwości przez pacjenta oraz wnikliwą obserwację. Działania te mają na celu zmniejszenie liczby wykonywanych badań dodatkowych, a tym samym obniżenie kosztów diagnostyki [2], co było dotychczas niemożliwe z uwagi na konieczność wykluczenia chorób organicznych podczas diagnostyki IBS [1, 4]. Obecnie badania takie należy zlecić jedynie wówczas, gdy zaobserwuje się występowanie objawów alarmowych (tabela 2) [11], które mogłyby sugerować organiczne podłoże dolegliwości. We wskazanych przypadkach

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania zespołu jelita drażliwego – Kryteria Rzymskie IV [2, 10].

Tabela 1. Criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome – Roman Criteria IV [2, 10].

Zespół jelita drażliwego (C1)

Nawracający ból brzucha, pojawiający się co najmniej raz w tygodniu, przez ostatnie 3 miesiące, spełniający przynajmniej 2 z poniższych kryteriów:

- związany jest z defekacją,
- związany jest ze zmianą częstości wypróżnień,
- związany jest ze zmianą wyglądu stolca,

Kryteria powinny być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, z początkiem objawów, co najmniej przed 6 miesiącami przed rozpoznaniem.

należy poszerzyć diagnostykę o badania dodatkowe z uwzględnieniem badania endoskopowego jelita grubego (kolonoskopii), oznaczenia kalprotektyny w kale lub badania kału na obecność krwi utajonej. Ich celem jest różnicowanie IBS m.in. z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, celiakią, nowotworami jelita grubego, uchyłkami, zaburzeniami metabolicznymi czy zespołu rozrostu bakteryjnego (ang. *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*, SIBO). Najbardziej wnikliwej diagnostyce podlegają: postępująca utrata masy ciała, niedokrwistość, występowanie dolegliwości w trakcie snu, a także początek choroby powyżej 50 roku życia. Zwraca się jednak uwagę, aby diagnostykę poszerzać z rozważą, rozpoczynając od podstawowych badań biochemicznych: morfologii, markeru stanu zapalnego CRP (ang. *C-reactive protein*) oraz tyreotropiny (ang. thyroid – stimulating hormone, TSH), badania obrazowego jamy brzusznej (USG) oraz badania mikrobiologicznego stolca [2, 4, 12].

Uciążliwe objawy obserwowane w przebiegu zespołu jelita drażliwego są związane z nadmierną wrażliwością układu pokarmowego chorych na szereg czynników. Zaburzenia czucia trzewnego oraz aktywności motorycznej jelit powodują zwiększone, wręcz niefizjologiczne odczuwanie dolegliwości powstałych wskutek przesuwania się treści pokarmowych. Za ich występowanie odpowiedzialne są również bodźce dodatkowe, wśród których wymienia się: stres, zażywane leki czy niektóre składniki pokarmowe. U kobiet wskazuje się także na powiązanie objawów IBS z cyklem menstruacyjnym, który jest ściśle powiązany z gospodarką hormonalną [13].

Zespół jelita drażliwego charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem zaparć i biegunk. Na podstawie dominującego rytmu wypróżnień dokonano podziału choroby na jej podtypy (tabela 3) [2]. Klasyfikacja ta bazuje na stopniu uformowania i konsystencji stolca, który jest definiowany przez Bristolską Skalę Uformowania Stolca (ang. *Bristol Stool Form Scale*, BSF) (tabela 4) [7]. U ponad 40% chorych na IBS dominują biegunki i jest to najpowszechniej spotykana postać choroby. Najrzadziej z kolei rozpoznaje się postać zaparciową, bo u około 15% chorych, w grupie tej przeważa płeć żeńska. Ze względu na niejednoznaczny charakter choroby, możliwa jest zmiana podtypu w trakcie jej trwania [11].

W diagnostyce zespołu jelita drażliwego należy również zwrócić uwagę na obecność objawów pozajelitowych. Wystąpić mogą: nudności, wymioty, dyspepsja czynnościowa czy uczucie wczesnej sytości. Zaobserwowano również współistnienie IBS z chorobą refluksową przełyku. Ponadto, w przebiegu choroby mogą mieć miejsce dolegliwości spoza układu pokarmowego. Pacjenci często

Tabela 2. Objawy alarmujące wraz z najważniejszymi chorobami organicznymi wymagające różnicowania z zespołem jelita drażliwego [11].

Tabela 2. Alarming symptoms with the most important organic diseases requiring differentiation from Irritable Bowel Syndrome [11].

Objawy alarmujące	Różnicowanie
Gorączka	Choroby tarczycy
Zmniejszenie masy ciała	Choroba trzewna (celiakia)
Krew w stolcu (jawna lub utajona)	Nieswoiste choroby zapalne jelit
Anemia	Alergia
Wodobrzusze/ opór w jamie brzusznej	Endometrioza
Występowanie dolegliwości w trakcie snu	Choroby pasożytnicze oraz bakteryjne jelit
Wiek >45 r.ż. Płeć męska Genetyczne obciążenia nowotworami w wywiadzie Początek objawów >50 r.ż.	Nowotwory
Antybiotykoterapia Krótki czas trwania objawów	Inne

Tabela 3. Podtypy zespołu jelita drażliwego [2].

Tabela 3. Irritable Bowel Syndrome subtypes [2].

Typ	Postać	Typ stolca	Odsetek wypróżnień z nieprawidłowym stolcem
IBS – C	Z dominującym zaparciem (constipation predominant)	1 i 2 6 i 7	>25% <25%
IBS – D	Z dominującą biegunką (diarrhoea predominant)	6 i 7 1 i 2	>25% <25%
IBS – M	Mieszana (mixed)	1 i 2 6 i 7	>25% >25%
IBS – U	Niesklasyfikowana (undefined)	1 i 2 6 i 7	<25% <25%

Tabela 4. Bristolska Skala Uformowania Stolca (bez używania środków przeczyszczających lub przeciwbiegunkowych) [7].

Tabela 4. Bristol stool shape scale (without the use of laxatives or anti-diarrheal drugs) [7].

Typ stolca	Opis stolca
1	Stolec w formie oddzielnych twardych bryłek, przypominający orzechy
2	Stolec podłużny, uformowany z posklejanych bryłek
3	Stolec o podłużnym kształcie, spękany na powierzchni
4	Stolec o podłużnym kształcie, gładki i miękki
5	Miękkie, obłe kawałki o gładkich krawędziach
6	Kłaczowate drobiny o nieregularnych krawędziach, maziste
7	Stolec wodnisty, bez stałych elementów, całkowicie płynny

zgłaszają: bóle i zawroty głowy, migreny, ospałość czy uczucie przewlekłego zmęczenia, jak również zaburzenia snu, fibromialgię, bóle pleców i mięśniowe, tachykardię oraz szeroko pojęte stany lękowo-depresyjne. Warto zwrócić uwagę na zaburzenia ze strony układu moczowo-płciowego, w szczególności u kobiet. Chorobie może towarzyszyć uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego, częstomocz lub bolesne parcie na

mocz. IBS może stać się także przyczyną zaburzeń miesiączkowania, jak również zaburzeń życia seksualnego. Należy jednak wspomnieć, że pomimo częstego występowania powyższych dolegliwości w trakcie przebiegu IBS, nie mają one żadnego znaczenia diagnostycznego [2, 6]. Objawy spoza przewodu pokarmowego powodują często zwiększenie kosztów diagnostycznych, gdyż skutkują nadmierną liczbą dodatkowych wizyt lekarskich oraz przeprowadzanych badań [12].

Postępowanie terapeutyczne w zespole jelita drażliwego

Najważniejszym celem terapii jest postępowanie zapobiegające nawrotom dolegliwości związanych z zespołem jelita drażliwego oraz dążenie do usunięcia czynników chorobotwórczych, a najważniejszym sposobem leczenia IBS jest leczenie zachowawcze. Brak możliwości jednoznacznego określenia mechanizmu powstawania zespołu jelita drażliwego stwarza problemy w doborze jednej konkretnej metody terapeutycznej. Uniemożliwia to wprowadzenie leczenia przyczynowego i całkowite wyeliminowanie choroby. Z tego też względu podejmowana terapia ma zazwyczaj charakter objawowy, a jej zadaniem jest łagodzenie bądź eliminacja uciążliwych dolegliwości. Postępowanie terapeutyczne w znaczący sposób podnosi komfort życia pacjentów oraz pozwala na ich normalne funkcjonowanie w życiu społecznym i zawodowym w okresie remisji. Celem terapii jest jak najdłuższe utrzymanie okresów remisji, pamiętając o tym, że nawet długoterminowe ustąpienie objawów nie jest równoznaczne z całkowitym wyleczeniem choroby [2, 4, 9].

Z uwagi na wieloczynnikowy rozwój choroby, w terapii należy uwzględnić postępowanie multidyscyplinarne, uwzględniające obecność lekarza prowadzącego, dietetyka, a także psychoterapeuty [14]. Odpowiednie postępowanie terapeutyczne obejmuje zarówno metody farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne. Wśród leków stosowanych w leczeniu IBS wymienia się między innymi: leki rozkurczowe, przeczyszczające, przeciw wzdęciom, jak również leki przeciwdepresyjne. Do metod niefarmakologicznych zalicza się szeroko rozumianą modyfikację stylu życia, która obejmuje zmiany w sposobie odżywiania, aktywność fizyczną oraz terapię psychologiczną [15, 16]. Istotnym elementem wspomagającym leczenie choroby jest odpowiednia suplementacja, którą należy wdrażać przed wprowadzeniem standardowego leczenia farmakologicznego [12, 15, 17].

Skuteczność terapii zespołu jelita drażliwego zależy od właściwego rozpoznania oraz zakwalifikowania postaci choroby. Początkowo

należy wdrożyć wyczerpującą edukację pacjenta, zwracając szczególną uwagę na odpowiednie relacje chorego z lekarzem. Leczenie w początkowym etapie powinno obejmować modyfikacje dietetyczne, zwiększenie aktywności fizycznej, jak również unikanie zdarzeń mogących nasilać dolegliwości – w tym redukcję stresu oraz naukę technik radzenia sobie z nim. Na tym etapie można wdrożyć odpowiednio dobraną suplementację, jako uzupełnienie terapii. Dopiero przy braku efektów terapeutycznych wskazanych metod należy rozważyć zastosowanie leczenia farmakologicznego [2, 12].

Suplementację wskazuje się jako istotny element wspomagający leczenie zespołu jelita drażliwego, szczególnie w pierwszej fazie terapii. Wśród stosowanych środków szczególny nacisk kładzie się na probiotyki, z uwzględnieniem ich właściwego doboru. Spożycie bakterii probiotycznych wśród populacji jest niewystarczające i często nieodpowiednie. W celu osiągnięcia efektów terapeutycznych zwraca się uwagę na ich odpowiednią podaż ilościową oraz jakościową. Zachowania te mają na celu utrzymanie równowagi mikrobiologicznej oraz stabilizowanie funkcji bariery jelitowej, co korzystnie wpływa na zmniejszenie towarzyszącego chorobie stanu zapalnego oraz nadwrażliwości trzewnej. Właściwie dobrana probiotykoterapia wpływa także zbawiennie na zaburzenia motoryki jelitowej, a tym samym na charakter i częstość wypróżnień [2, 8, 12–15]. Do osiągnięcia efektów terapeutycznych podczas stosowania produktów probiotycznych niezbędna jest obecność prebiotyków w diecie pacjenta, których zadaniem jest pobudzenie do wzrostu dobroczynnych drobnoustrojów. Wśród nich wymienia się niestrawione składniki żywności, takie jak błonnik [13].

Błonnik jest jednym z istotnych składników mających korzystne działanie na łagodzenie objawów IBS. Jego wpływ na objawy choroby bada się od wielu lat, jednak stosunkowo niedawno rozstrzygnięto sprzeczności wynikłe w przeprowadzanych badaniach, udowadniając większą skuteczność frakcji rozpuszczalnej nad nierozpuszczalną. [12, 15, 17].

Znanym środkiem stosowanym wspomagająco w leczeniu IBS jest również olejek z mięty pieprzowej (łac. *Mentha piperita*). Jest to środek naturalny, pochodzenia roślinnego i dotychczas nie zanotowano istotnych skutków ubocznych podczas jego stosowania, więc uznaje się go za środek bezpieczny [2, 15]. Poza preparatami z pojedynczych ziół, w łagodzeniu zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego stosuje się również ich kombinacje [18–20]. Ponadto należy zwrócić uwagę na składniki takie jak: kwas masłowy, kurkumina czy aloes [1, 21–27].

Składniki aktywne suplementów i probiotyków stosowanych w leczeniu zespołu jelita drażliwego

Probiotyki

Rola bakterii probiotycznych zasiedlających układ pokarmowy człowieka jest niezwykle istotna w przebiegu zespołu jelita drażliwego. Skład mikrobioty jest zmienny i jednocześnie zależny od wielu czynników. Negatywny wpływ na zmiany w obrębie mikrobiomu mogą mieć stosowane leki, nieodpowiedni model żywieniowy, infekcje i zakażenia układu pokarmowego, zabiegi chirurgiczne, stres oraz poziom higieny. Wpływ na skład mikroflory przypisuje się również niektórym chorobom. Dostępne źródła opisują różnice jakościowe i ilościowe w mikrobiocie osób zdrowych i chorych na zespół jelita drażliwego. Zaburzenie w składzie mikroflory jelitowej osób chorych na IBS zazwyczaj charakteryzuje zmniejszona ilość bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Prevotella*, przy równoczesnym wzroście niekorzystnych szczepów *Clostridium*, *Streptococcus spp.* i *Enterobacteriaceae*. Wiedząc, że zaburzenia mikroflory jelitowej mają istotny wpływ na występowanie dolegliwości w trakcie trwania choroby, ważnym aspektem w leczeniu staje się odbudowanie korzystnej mikrobioty jelit. Z uwagi na różnorodność drobnoustrojów oraz niejednorodność wyników badań, nie da się wskazać jednoznacznego modelu terapeutycznego dla wszystkich chorych. W leczeniu IBS istotną rolę odgrywają probiotyki, których źródłem mogą być zarówno produkty spożywcze, jak i preparaty farmaceutyczne. W leczeniu IBS znaczenie odgrywa zarówno rodzaj probiotyku (z uwzględnieniem gatunków i szczepów bakterii oraz ich kombinacji), właściwa dawka i czas trwania leczenia, a także prawidłowa klasyfikacja chorego do tego rodzaju terapii. Obecnie zaleca się, aby taka terapia trwała minimum 4 tygodnie, przy stosowaniu jednego produktu. Jeśli efekt terapeutyczny nie zostanie uzyskany, można podjąć próbę zmiany produktu, a przy jego korzystnym działaniu terapię taką można kontynuować [28–31].

Drobnoustroje stosowane w terapii wpływają korzystnie na śluzówkę jelita poprzez hamowanie wzrostu bakterii patogennych, co znacząco wpływa na odpowiedź immunologiczną organizmu gospodarza oraz funkcjonowanie osi mózgowo-jelitowej. Zaburzenia w obrębie mikrobioty jelitowej mają bezpośredni wpływ na czynność motoryczną jelit i odwrotnie – przywrócenie prawidłowej czynności jelitowej wpływa korzystnie na skład mikroflory. Zażywanie probiotyków, a więc modulacja mikrobioty wpływa również na zwiększenie tolerancji produktów spożywczych, w tym tych bogatych w cukry fermentujące (FODMAP – fermentujące oligosacharydy,

disacharydy, monosacharydy oraz polialkohole), w których trawieniu biorą udział m.in. bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* [2, 15, 32, 33].

Skuteczność stosowania probiotyków w leczeniu zespołu jelita drażliwego została poddana wielu badaniom, których celem jest identyfikacja konkretnych szczepów mających korzystne znaczenie terapeutyczne. Dotychczasowe analizy największą uwagę skupiają na *Lacidobacillus plantarum* 299v, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* W11 oraz mieszance kilku szczepów złożonej z: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* oraz *Lactobacillus delbrueckii spp. bulgaricus* [2, 15].

Obecnie jako najlepiej przebadany szczep wskazuje się *Bifidobacterium infantis*. Wykazuje on działanie redukujące bóle brzucha i wzdęcia oraz regulujące motorykę jelit. Poprawę stanu klinicznego zaobserwowano po 4-tygodniowej terapii wskazanym szczepem bakterii [31, 34]. Zarówno polscy, jak i zagraniczni autorzy potwierdzają także korzystny wpływ *Lacidobacillus plantarum* 299v na zmniejszenie dolegliwości związanych z przebiegiem IBS. Istotną poprawę kliniczną zaobserwowano u prawie wszystkich badanych pacjentów na podstawie złagodzenia wzdęć i bólów brzucha [2, 15]. Na uwagę zasługuje również *Bifidobacterium longum* W11, który poprzez modyfikację składu mikrobioty jelitowej wpływa na zmianę metabolizmu. Badanie przeprowadzone przez Colecchia i wsp. wskazuje na istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów w zakresie wzdęć, bólów brzucha oraz częstości wypróżnień po zastosowaniu *B. Longum* W11 w połączeniu z prebiotykiem Actilight 950P® wśród pacjentów z zaparciową postacią IBS. Istotne, że *Bifidobacterium longum* W11 przejawia naturalną oporność na antybiotyki, co umożliwia jego stosowanie w trakcie antybiotykoterapii, np. ryfaksyminę stosowaną w leczeniu IBS [8]. Badaniami objęto również *Bifidobacterium lactis*, które są obecne jako składnik aktywny w mlecznych produktach spożywczych. Sugeruje się korzystny wpływ spożywania wskazanych produktów mlecznych wśród kobiet z IBS-C oraz wśród osób zdrowych z zaburzeniami trawiennymi. Zmniejszenie wzdęć i bólów brzucha oraz poprawę pasażu jelitowego w tej grupie badanych następowało po 4 tygodniach spożywania dwóch porcji produktów w ciągu dnia, zawierających *Bifidobacterium lactis*. Podczas tego badania nie oceniano zmian w mikroflorze jelitowej [31].

Znaczącą poprawę zaobserwowano także w trakcie badań *Saccharomyces boulardii* i *Saccharomyces cerevisiae*, również stosowanych jako dodatek do produktów spożywczych. Opisano, co

prawda, poprawę stanu klinicznego u chorych na biegunkową postać IBS po 30 dniach leczenia, jednak badania wymagają kontynuacji. Niewystarczające badania przeprowadzono dotychczas na temat skuteczności takich szczepów jak: *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* i *Lactobacillus casei* Shiota w niwelowaniu dolegliwości związanych z zespołem jelita drażliwego [31].

Na uwagę zasługują również preparaty złożone z kilku szczepów dobroczynnych drobnoustrojów. Korzystne modyfikacje mikrobioty jelitowej nastąpiły wśród badanych zażywających takie preparaty, po 4-tygodniowej terapii. W składzie mikroflory zaobserwowano wzrost bakterii z grupy *Lactobacillus*, *Streptococcus* i *Bifidobacterium*, przy jednoczesnym zmniejszeniu patogennych *Bacteroides*. Jednak kolejne badanie przeprowadzone przez Michail i wsp. nie dowiodły znaczących różnic w poprawie stanu klinicznego chorych. Przebadano również inne preparaty wielogatunkowe, które korzystnie wpłynęły na wzrost dobroczynnych bakterii po 4-tygodniowym leczeniu. Niepewne jednak jest zmniejszenie dolegliwości ze strony układu pokarmowego po ich zastosowaniu i kwestia ta wymaga dalszych analiz. Stosowanie preparatów wielogatunkowych uznaje się za bezpieczne, jednak dobór odpowiedniego środka może sprawiać trudności [31].

Wiedząc, że u osób chorych na zespół jelita drażliwego występuje dysbioza bakteryjna, terapie ukierunkowane na modyfikację mikrobioty wydają się korzystne. W tym celu stosowane są szeroko dostępne produkty probiotyczne w postaci suplementów lub jako składnik żywności funkcjonalnej. Probiotykoterapia w IBS znajduje swe uzasadnienie w przeprowadzonych dotąd badaniach, w których zaobserwowano zarówno zmiany składu mikrobioty jelitowej, jak również redukcję niektórych dolegliwości czy zmianę konsystencji stolca. Kolejnych analiz wymagają jednak poszczególne szczepy i gatunki bakterii, ich kombinacje, a także dawki i czas trwania leczenia. W chwili obecnej jako skuteczne szczepy probiotyczne w terapii IBS osób dorosłych wskazuje się głównie *Bifidobacterium infantis* 35624 oraz *Lactobacillus plantarum* 299v. Z kolei w leczeniu zespołu jelita drażliwego u dzieci zaleca się stosowanie *Lactobacillus GG* [2, 15, 30, 34–37].

Prebiotyki

Prebiotyki definiuje się jako substancje zawarte w żywności, odporne na działanie enzymów trawiennych znajdujących się w przewodzie pokarmowym człowieka. Wpływają one pozytywnie na wzrost dobroczynnych drobnoustrojów bakteryjnych w wyniku fermentacji bakteryjnej. Wśród prebiotyków wymienia się inulinę, laktulozę, oligosacharydy i galaktooligosacharydy. Ich pozytywne działanie obserwuje się podczas jednoczesnego

stosowania z probiotykami, a połączenie tych dwóch składników aktywnych występuje pod postacią synbiotyku. Preparaty te zostały stworzone w celu poprawy przeżycia dobroczynnych drobnoustrojów oraz stymulowania ich wzrostu [30, 31, 36, 38].

Badanie przeprowadzone przez Silk i wsp. wskazuje na korzystny wpływ prebiotyków stosowanych u osób z zespołem jelita drażliwego. Mechanizm ich działania polegał na zmianie jakościowej mikrobioty jelitowej chorych, powodując wzrost dobroczynnych *Bifidobacterium ssp.*, co pozytywnie wpływało na redukcję dolegliwości i zmianę konsystencji stolca [30]. Również w innych badaniach z zastosowaniem mieszanki prebiotycznej zaobserwowano pożądane efekty. W związku z obniżonym stężeniem *Bifidobacterium* wśród chorych na IBS, postanowiono stymulować ich wzrost za pomocą prebiotyków. Po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano znaczącą poprawę stanu klinicznego chorych [31, 36].

Pomimo dotychczasowych korzystnych badań, wiele kwestii nadal pozostaje niewyjaśnionych, a działanie prebiotyków określane jest jako krótkoterminowe. Z tego powodu powszechne stosowanie prebiotyków w terapii zespołu jelita drażliwego nie jest powszechnie zalecane. Podobne stanowisko przyjęto w kwestii synbiotyków. Pomimo bezpieczeństwa ich stosowania, przeprowadzone analizy wykazały odmienne wyniki dotyczące ich skuteczności w tej jednostce chorobowej [31, 36].

Olejek miętowy

Kolejnym środkiem stosowanym wspomagająco w leczeniu IBS jest olejek z mięty pieprzowej (*Menthae piperita aetheroleum*). Jest to środek naturalny, pochodzenia roślinnego i działa poprzez blokowanie kanałów wapniowych. Wykazuje działanie relaksacyjne na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego oraz modulujące czucie trzewne, co ma swoje odzwierciedlenie w łagodzeniu bólów brzucha i wzdęć. Ponadto, olejek z mięty pieprzowej działa przeciwpalniczo i przeciwbakteryjnie, a także wpływa na modulację zaburzeń psychicznych. Dotychczas nie zanotowano istotnych skutków ubocznych podczas jego stosowania, więc uznaje się go za środek bezpieczny. Jedynym z opisywanych działań niepożądanych podczas jego stosowania jest zgaga. Nie ma jednak badań potwierdzających bezpieczeństwo stosowania olejku z mięty pieprzowej powyżej 12 tygodni. Dostępne źródła wskazują na skuteczność działania preparatu jedynie podczas jego stosowania, a tym samym nawrót dolegliwości jelitowych po zaprzestaniu zażywania olejku [2, 15, 34, 39, 40].

Preparat ziołowy STW 5

W łagodzeniu zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego poza pojedynczymi ziołami, stosuje się również ich kombinacje. Jednym z preparatów

jest STW 5, który zawiera kombinację 9 ekstraktów ziołowych. W jego skład wchodzi wodno-etanolowe wyciągi z roślin: ziela ubiorka gorzkiego (*Iberis amara*), korzeni arcydzięgla (*Angelicae radix*), owoców ostropestu plamistego (*Silybi mariani fructus*), ziela glistnika (*Chelidonii herba*), korzenia lukrecji (*Liquiritiae radix*), kwiatu rumianku (*Matricariae flos*), liści melisy (*Melissae folium*), owoców kminku (*Carvi fructus*) i liści mięty pieprzowej (*Menthae piperita folium*). Składniki aktywne zawarte w produkcie działają synergistycznie, co wpływa korzystnie na łagodzenie dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Preparat ten w praktyce klinicznej stosowany jest od kilku dekad. Mechanizm działania składników aktywnych tego produktu obejmuje normalizację czynności motorycznej jelit oraz nadwrażliwości trzewnej. Ponadto, wykazuje on działanie przeciwzapalne oraz modulujące mikrobiotę jelitową. Nie wykazuje jednak wpływu na regulację wypróżnień. Preparat STW 5 jest uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego działanie potwierdza szereg przeprowadzonych dotąd badań. Jego stosowanie może stanowić wsparcie terapii IBS, biorąc pod uwagę przewlekłość i nawracający charakter choroby. Nie ma przeciwwskazań do stosowania STW 5 u dzieci [18–20].

Kwas masłowy

Kwas masłowy należy do grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short chain fatty acids*, SCFA), a jego produkcja odbywa się w okrężnicy, przy udziale mikrobioty jelitowej. Powstaje on w wyniku rozkładu strukturalnych węglowodanów, a następnie podlega dysocjacji. W formie jonu maślanego z łatwością przenika do komórek nabłonka jelitowego, stanowiąc dla nich tym samym wartościowe źródło energii, stabilizując ich procesy życiowe. Substancja ta ma istotny wpływ na rozmnażanie kolonocyty oraz hamowanie apoptozy. Wykazuje działanie przeciwzapalne, co wpływa na efekt immunomodulujący, umożliwia regenerację nabłonka jelitowego oraz chroni przez przenikaniem drobnoustrojów z jelita do krwioobiegu. Maślan posiada właściwości wpływające na skład mikrobioty jelitowej, jak również na motorykę przewodu pokarmowego. Wskazuje się na zaburzenia tych mechanizmów m.in. w zespole jelita drażliwego i stąd przypuszczenie, że jego niedostateczne ilości mogą wpływać na nasilenie dolegliwości u pacjentów. Jego właściwe stężenie w jelicie grubym wynosi 1–10 mmol/L i skutecznie wspomaga utrzymanie prawidłowych funkcji układu pokarmowego. Niedostateczna jego ilość z kolei skutkuje wystąpieniem poważnych zaburzeń w funkcjonowaniu tego układu. Obserwuje się przypadki, w których produkcja kwasu masłowego w jelicie grubym jest niewystarczająca i zaleca się wtedy zastosowanie

preparatów z kwasem masłowym – głównie w chorobach jelit. Dostępne badania wskazują na korzyści wynikające z suplementacji tego składnika również wśród chorych cierpiących na zespół jelita drażliwego. U badanych zaobserwowano redukcję występujących dolegliwości oraz związaną z tym poprawę jakości życia. Sugeruje się rozważenie włączenia preparatów zawierających maślan sodu do terapii IBS. Na lepsze wykorzystanie tego składnika na całej długości jelit zwraca się uwagę na odpowiedni dobór preparatu. Najbardziej pożądane efekty przynoszą te, które posiadają matrycę lipidową chroniącą kwas masłowy przed przedwczesnym uwalnianiem w górnej części przewodu pokarmowego. Maślan uznaje się za substancję bezpieczną, o bardzo niskiej toksyczności, co pozwala na stosowanie go długoterminowo, jeżeli zachodzi taka potrzeba [7, 21–25].

Kurkumina

Kurkumina (diferulolymetan) jest składnikiem aktywnym kurkumy i odpowiada za jej żółtą barwę. Kurkuma (*Curcuma longa*) należy do przypraw roślinnych z rodziny imbirowatych (*Zingiberaceae*) i jest często stosowana jako barwnik spożywczy lub kosmetyczny. Poddawana jest również badaniom pod kątem jej właściwości leczniczych, głównie przeciwzapalnych. Wykazano, że suplementacja kurkuminy obniża poziom CRP, poprzez mechanizmy zmniejszające i hamujące mediatory stanu zapalnego. Wskazuje się także na jej właściwości przeciwbólowe, przeciwdepresyjne i przeciwłkowe. Wszystkie te mechanizmy okazują się przydatne w leczeniu zespołu jelita drażliwego. Brakuje jednak jednoznacznych dowodów potwierdzających wpływ kurkuminy na dolegliwości związane z IBS. Wyniki przeprowadzonych badań są niejednoznaczne, co wskazuje na konieczność dalszych analiz. Z uwagi na bezpieczeństwo jej stosowania i dobrą tolerancję kurkuminy, można ją uznać za potencjalnie korzystny dodatek do leczenia zespołu jelita drażliwego z umiarkowanie nasilonymi objawami [20, 26].

Aloes

Aloes (*Aloe vera*, AV) jest rośliną należącą do rodziny *Liliaceae*, powszechnie stosowaną w leczeniu wielu problemów zdrowotnych. Wskazuje się na jego korzystne działanie zarówno przy zastosowaniu zewnętrznym (np. na oparzenia słoneczne, trądzik), jak i podczas spożycia doustnego. Głównym składnikiem aktywnym AV jest barbaloina, a jej szczególne działanie farmakologiczne obserwuje się w leczeniu schorzeń układu pokarmowego. Wykazano jego ochronny wpływ na wątrobę, jak również aktywność przeciwrzodową. Ponadto aloes posiada szereg innych właściwości: przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwutleniające, przeciwproliferacyjne oraz przeczyszczające [20, 27].

Z uwagi na jego wszechstronne zastosowanie, podano go badaniom oceniającym skuteczność zastosowania aloesu w zespole jelita drażliwego. Analizy przeprowadzone przez Davis i wsp. oraz Hutchings i wsp. nie wykazały istotnych klinicznie efektów po długotrwałym zastosowaniu aloesu u chorych na IBS. Nie zanotowano znaczącej poprawy jakości życia pacjentów, jednocześnie wskazując na skutki uboczne w postaci nudności i wymiotów, związane ze spożywaniem aloesu. Wskazuje się na konieczność dalszych badań określających skuteczność leczniczą w długotrwałym stosowaniu aloesu u osób z IBS [20, 27].

Z kolei metaanaliza trzech prospektywnych badań na temat skuteczności aloesu w leczeniu IBS wskazuje na kilka błędów w wyżej wymienionych badaniach. Potwierdza przy tym efekt przeczyszczający zawartej w aloesie barbaloiny, co może odnieść korzystne efekty w terapii zaparciowej postaci IBS. Ponadto, wskazuje na możliwości wykorzystania przeciwzapalnych właściwości aloesu w IBS. Zwraca się jednak uwagę na przewlekłość i nawracający charakter zespołu jelita drażliwego oraz brak dowodów na bezpieczeństwo długotrwałego stosowania aloesu. Konieczne są dalsze badania oceniające mechanizmy działania i skuteczność terapeutyczną aloesu u pacjentów z IBS. Nie ma przeciwwskazań do krótkotrwałego stosowania aloesu w ramach terapii wspierającej podstawowe leczenie [27].

Podsumowanie

Zespół jelita drażliwego jest jedną z najczęściej występujących chorób czynnościowych układu pokarmowego. W leczeniu kładzie się nacisk na jego wielokierunkowość, a z uwagi na przewlekły charakter choroby coraz częściej stosuje się nieinwazyjne metody leczenia. Obecnie jego podstawę stanowi dietoterapia, którą można wspomagać odpowiednią suplementacją. Wskazuje się także na konieczność rzetelnej i wyczerpującej edukacji pacjentów oraz pomoc w zrozumieniu patomechanizmów choroby, jak również mechanizmów działania produktów dietetycznych, leków czy suplementów. Wiedza z zakresu działania poszczególnych składników aktywnych zawartych w produktach oraz ich rozróżnienie jest także istotne w przypadku zmienności charakteru choroby, które powodują konieczność modyfikacji wcześniejszych zaleceń.

Piśmiennictwo

- Kokot F. (red.). Choroby wewnętrzne. Podręcznik akademicki. Tom 1. wyd. VIII. PZWL Warszawa 2006: 373–375.
- Adrych K. Zespół jelita drażliwego w świetle najnowszych wytycznych. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2018; 12(6): 224–233.
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome. A Clinical Review. *JAMA* 2015; 313(9): 949–958.
- Rychlik U, Marszałek A, Palka M, Trębicka A. Zespół jelita drażliwego i kalprotektyna. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2015; 51(4): 327–330.
- Wierzbicka-Tutka I, Ciecko-Michalska I, Jablonski K, Adamek D, Mach T. Zmiany morfologiczne jelita grubego u osób z zespołem jelita drażliwego. *Przegląd Lekarski* 2012; 69(11): 1180–1184.

- Halder SLS et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on health – related quality of life: a population-based case-control study. Blackwell Publishing Ltd 2004; *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 19: 233–242.
- Tarnowski W, Borycka-Kiciak K, Kiciak S, Friediger J, Cienciała A, Zabielski R. Wyniki leczenia zespołu jelita nadwrażliwego z zastosowaniem kwasu masłowego – raport wstępny. *Gastroenterologia Praktyczna* 2011; 142–48.
- Czerwionka-Szaflarska M. Bifidobacterium longum W11 w zespole jelita nadpobudliwego. *Gastroenterologia Kliniczna* 2015; 7(4): 124–127.
- Jarosz M. Praktyczny podręcznik diety. IŻŻ Warszawa 2010: 189–196.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *Neurogastroenterology & Motility* 2017; 23(2): 151–163.
- Mulak A, Smereka A, Paradowski L. Nowości i modyfikacje w Kryteriach Rzymskich IV. *Gastroenterologia Kliniczna* 2016; 8(2): 52–61.
- Vidlock EJ, Chang L. Zespół jelita nadwrażliwego. Center for Neurobiology of Stress; Division of Digestive Diseases; David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles; CA; USA: 437–446.
- Gulbicka P, Grzymisławski M. Wzdęcia brzucha – najczęstsze przyczyny i postępowanie. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne* 2016; 6(1): 69–76.
- Dudzińska E. Wpływ mikroflory jelitowej na rozwój zespołu jelita drażliwego. *Medycyna Środowiskowa* 2016; 19(3): 70–76.
- Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, Lipiński M, Malecka-Panas E, Regula J, Rydzewska G. Rekomendacje diagnostyczno – terapeutyczne w zespole jelita drażliwego. *Gastroenterology Review* 2018; 13(4): 1–30.
- Gugala-Mirosz S. Zespół jelita drażliwego – leczenie multidyscyplinarne. *Zywność Człowieka i Metabolizm* 2013; 40(1): 47–55.
- Sa'eed Bawa, Gajewska D, Kozłowska L, Lange E, Myszkowska-Rycial J, Włodarek D. Dietoterapia 1. Wyd. SGGW; Warszawa 2009; wyd. I: 54–65.
- Lapina TL, Trukhmanov AS. Herbal preparation STW 5 for functional gastrointestinal disorders: Clinical experience in everyday practice. *Digestive Diseases* 2017; 35: 30–35.
- Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) Therapy in gastrointestinal functional disorders. *Digestive Diseases* 2017; 35: 25–29.
- Fifi AC, Axelrod CH, Chakraborty P, Saps M. Herbs and spices in the treatment of functional gastrointestinal disorders: a Review of Clinical trials. *Nutrients* 2018; 10(11): 1715.
- Bellini M i wsp. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts and Hopes. *Nutrients* 2020; 12(1): 148.
- Banasiewicz T i wsp. Kliniczne aspekty zastosowania kwasu masłowego w postępowaniu dietetycznym w chorobach jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2010; 5(6): 329–334.
- Czajkowska A, Szponar B. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2018; 72: 131–142.
- Markowiak-Kopec P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients* 2020; 12(4): 1–23.
- Borycka-Kiciak K, Banasiewicz T, Rydzewska G. Butyric acid – a well-known molecule revisited. *Gastroenterology Review* 2017; 12(2): 83–89.
- Qin Xiang Ng, Alex Yu Sen Soh, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the clinical use of curcumin for irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of Clinical Medicine* 2018; 7(10): 1–9.
- Hong SW, Chun J, Park S, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Aloe vera effective and safe in short-term treatment of irritable bowel syndrome: a systematic Review and meta-analysis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2018; 24(4): 528–535.
- Cozma-Petrut A, Lohin F, Miere D, Dumitrascu DL. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients? *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(21): 3771–3783.
- Hadjivasilis A, Tsioutsis C, Michalinos A, Ntourakis D, Christodoulou DK, Agouridis AP. New insights into irritable bowel syndrome: from Pathophysiology to Treatment. *Annals of Gastroenterology* 2019; 32: 554–564.
- Dworzanski T, Fornal R, Koźba L, Celiński K, Dworżańska E. Rola mikrobioty jelitowej w zespole jelita drażliwego. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2018; 72: 215–226.
- Harris LA, Baffy N. Modulation of the gut microbiota: a Focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgraduate Medicine* 2017; 129(8): 872–888.
- El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutritional Journal* 2015; 14(36): 1–11.
- Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67–75.
- Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology* 2015; 11(4): Supplement 2: 1–20.
- Sinagra E i wsp. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immune-neuroendocrine axis, Motility, secretion and beyond. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(36): 6593–6627.
- Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics and the low FODMAP diet. *Proceedings of the Nutrition Society* 2016; 75: 306–318.
- Skrzydło-Radomańska B, Wronecki J. Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować? *Gastroenterologia Kliniczna* 2018; 10(4): 123–134.
- Khui Hung Lee, Yong Song, Weidong Wu, Kan Yu, Guicheng Zhang. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clinical and Molecular Allergy* 2020; 18(5): 1–11.
- Chey WD, MD, AGAF, FAGG, FCP. An Evidence-based approach to IBS and CIC: Applying new advances to daily practice. *Gastroenterology & Hepatology* 13/2017; 13(2, Suppl.1): 1–14.
- Alammar N, Wang I, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, Mullin GE. The Impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled Clinical data. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2019; 19(21): 1–10.