

# Crijevena mikrobiota i ulcerozni kolitis

---

**Batur, Luka**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:147302>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Luka Batur**

7185/N

**CRIJEVNA MIKROBIOTA I ULCEROZNI KOLITIS**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Imunologija za nutricioniste

**Mentor:** izv. prof. dr.sc. *Lidija Šver*

**Zagreb, 2019.**

## DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski studij Nutricionizam  
Zavod za biokemijsko inženjerstvo  
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

### Crijevna mikrobiota i ulcerozni kolitis

*Luka Batur, 0058207902*

**Sažetak:** U radu su opisana opća obilježja crijevne mikrobiote, njene glavne sastavnice i utjecaj na imunski sustav čovjeka. Poseban naglasak je stavljen na razvoj patogene mikrobiote kao jednog od čimbenika u etiologiji i patofiziologiji upalnih bolesti crijeva, posebice ulceroznog kolitisa. Dat je i osvrt na samu kliničku sliku bolesti, kao i dostupne metode liječenja. Konačno, razmotrena je i primjena probiotika kao dodatka prehrani u svrhu modulacije prisutne crijevne mikrobiote, odnosno u svrhu podrške terapiji lijekovima.

**Ključne riječi:** disbioza, mikrobiota, patogeneza, probiotici, ulcerozni kolitis

**Rad sadrži:** 25 stranica, 6 slika, 24 tablice, 46 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u:** Knjižnica  
Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** *izv. prof. dr. sc. Lidija Šver*

**Datum obrane:** 15. srpnja 2019.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**Undergraduate studies Nutrition**  
**Department of Department of Biochemical Engineering**  
**Laboratory for Biology and Microbial Genetics**

### **Intestinal microbiota and ulcerative colitis**

***Luka Batur,0058207902***

**Abstract:** This work provides some general features about intestinal microbiota, its main components and impact on human immune system. The biggest emphasis is on the development of patogene microbiota as one of the factors in etiology and pathophysiology of intestinal bowel diseases, or in this case ulcerative colitis. Short review of clinical features is also provided as well as the medical management of disease. Lastly, the use of probiotics as food supplements for treating intestinal disbiosis and possible adjuvants in therapy is discussed.

**Keywords:** disbiosis, microbiota, patogenesis, probiotics, ulcerative colitis

**Thesis contains:** 25 pages, 6 figures, 2 tables, 46 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

**Final work in printed and electronic** (pdf format) **version is deposited in:** Library of Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23,Zagreb

**Mentor:** dr.sc. Lidija Šver, Associate Professor

**Defence date:** July 15<sup>th</sup> 2019

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Crijevna mikrobiota: razvoj i sastav .....	2
2.1.1. Crijevna mikrobiota i imunosni sustav .....	4
2.1.2. Crijevna mikrobiota kod upalnih bolesti crijeva .....	7
2.2. Ulcerozni kolitis .....	8
2.2.1. Epidemiologija i čimbenici rizika .....	9
2.2.1.1. Autoimunost .....	10
2.2.1.2. Okolišni čimbenici .....	10
2.2.1.3. Genetika .....	12
2.2.1.4. Crijevna mikrobiota kod ulceroznog kolitisa .....	12
2.2.2. Klinička slika bolesti .....	13
2.2.3. Dijagnoza UC .....	14
2.2.4. Liječenje bolesti .....	15
2.2.4.1 Primjena probiotika u liječenju UC .....	17
3. ZAKLJUČAK .....	20
4. LITERATURA .....	21

# 1.UVOD

Ulcerozni kolitis, uz Chronovu bolest svrstavamo u upalne bolesti crijeva. S obzirom na sve veću prevalenciju, poglavito u sjevernoj Americi, ali i u Europi, često se dovodi u vezu sa „zapadnjačkim načinom života“ kao vodećim uzrokom. Postoje mnoge hipoteze o razvoju i pojavi ulceroznog kolitisa no najraširenija govori da se bolest razvija u genetički predisponiranih pojedinaca koji, u doticaju s nekim okolišnim čimbenicima, razvijaju nepravilan imunosni odgovor što u konačnici uzrokuje upale u gastrointestinalnom traktu. Drugim riječima, radi se o autoimunoj bolesti međutim još uvijek nedovoljno razjašnjene etiologije (Sartor, 2008; da Silva i sur., 2014).

Crijevna mikrobiota zajednički je naziv za milijune bakterija i drugih mikroorganizama koji obitavaju u ljudskom gastrointestinalnom traktu čovjeka. U normalnim okolnostima, prisutne bakterije osim što potpomažu probavne procese domaćina imaju i funkciju održavanja imunosnog odgovora te suzbijanja patogena. Situacije u kojima je prisutna homeostaza narušena, najčešće su izazvane okolišnim i genetičkim čimbenicima, a mogu dovesti do nekontroliranog rasta patogenih bakterija, infekcija te naposljetku do razvoja upalnih bolesti (Pickard i sur., 2017).

S obzirom da je utjecaj prehrane neminovan kad je u pitanju sastav crijevne mikrobiote odnosno njena modulacija u svrhu ispoljavanja potencijalnih zaštitnih učinaka na organizam, uporaba probiotika kao dodataka prehrani je postala sve raširenija kako među općom populacijom tako i među oboljelima od ulceroznog kolitisa. Kako još uvijek ne postoji lijek za potpuno izlječenje ove upalne bolesti crijeva već se terapija svodi na zadržavanje remisije, probiotici se mogu pokazati korisnom nadopunom postojećim metodama liječenja.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Crijevna mikrobiota: razvoj i sastav

Mikrobiota je zajednički naziv za sve mikroorganizme koji obitavaju u čovjeku. Površina kože, usna šupljina te sve ostale mukozne površine s naglaskom na distalne dijelove probavnog sustava, nastanjene su milijunima bakterija, arheja, gljiva i virusa. Odnos između domaćina i navedenih mikroorganizama je primjer simbiotske zajednice gdje su mikroorganizmi paraziti, komenzalisti i mutualisti, a domaćin odnosno organizam čovjeka predstavlja idealno stanište u kontekstu hranjivih tvari neophodnih za razvoj mikrobiote. U odnosu mutualizma, mikrobiota domaćinu osigurava pomoć u metabolizmu i fermentaciji pojedinih ugljikohidrata, modulira imunski odgovor te štiti od kolonizacije patogena. Procjenjuje se da broj prokariotskih stanica u ljudskom organizmu iznosi oko 100 trilijuna što je više od ukupnog broja somatskih stanica u čovjeka, a glavnina mikrobne populacije nalazi se u probavnom sustavu, točnije u crijevima čovjeka (Kamada i sur., 2013).

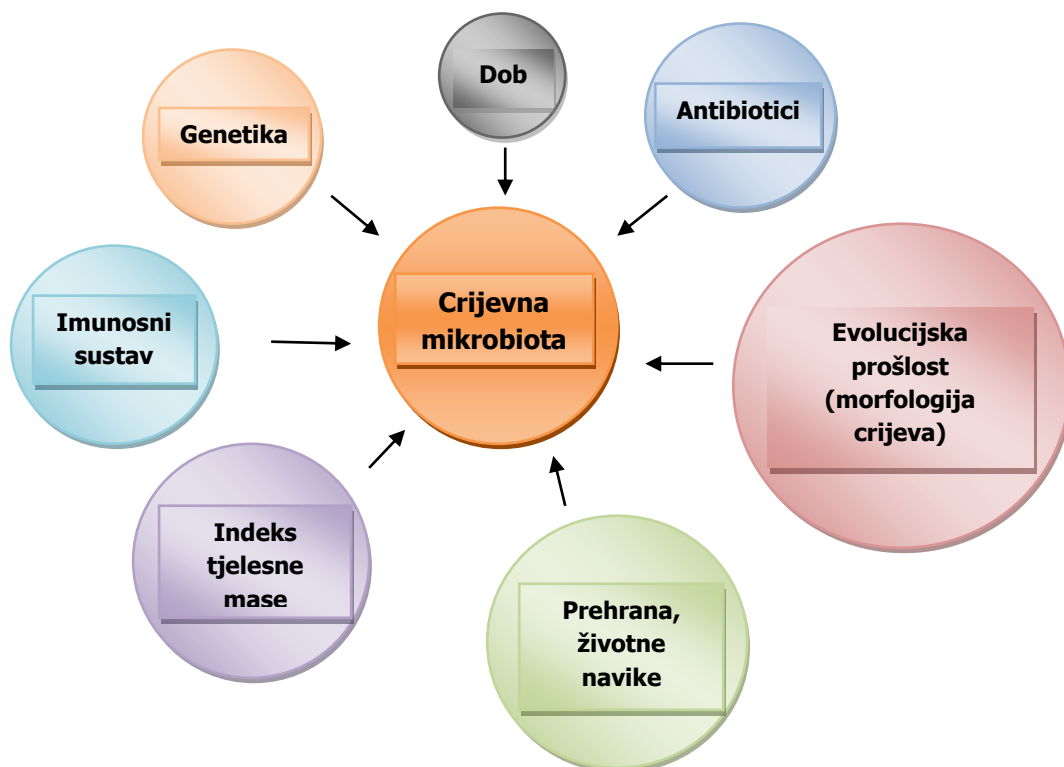
Najbitnija odrednica razvoja mikrobiote se prema nekim istraživanjima navodi evolucijska prošlost i morfologija crijeva. Ley i suradnici (2008) su u svom radu uspoređivali mikrobiotu i evoluciju sisavaca općenito navodeći kako se mikrobiota ljudi znatno razlikuje od mikrobiote drugih vrsta sisavaca. Razvoj crijevnih mikrobiote u čovjeka počinje s rođenjem s obzirom da se djeca u pravilu rađaju sterilna iako postoji i mali broj istraživanja koja govore da se prvi mikroorganizmi pojavljuju u placenti još prije rođenja. Ono što je sigurno jest da način porođaja doprinosi različitosti sastava mikrobiote pa tako djeca rođena vaginalnim putem, prolaskom kroz vaginalni kanal prisvoje znatan broj laktobacilnih vrsta koje su prirodno prisutne u majčinoj vaginalnoj mikrobioti. S druge strane, djeca rođena carskim rezom pokazuju znatno smanjen broj vrsta roda *Bacteroides*, ali veći broj vrsta roda *Clostridium*. U prilog tomu ide i podatak da fekalna mikrobiota novorođenčadi rođene vaginalnim putem ima 72 % sličnosti s majčinom fekalnom mikrobiotom dok je kod djece rođene carskim rezom ta sličnost manja odnosno 42 % (Aagaard i sur., 2012; Backhed i sur., 2015).

Nastavak oblikovanja mikrobiote u daljnjem čovjekovu razvoju rezultat je brojnih čimbenika među kojima prehrana izgleda igra veliku ulogu (Slika 1). Osim već spomenutih činjenica vezanih uz razlike u mikrobioti između sisavaca, Ley i suradnici (2008) također navode kako su raznolikiju mikrobiotu imali biljojedi u odnosu na mesojede, a slično su potvrdili David i suradnici (2014) uspoređujući razlike između prenaplašene konzumacije mesa s konzumacijom biljnih namirnica s druge strane, odnosno njihova utjecaja na sastav

mikrobiote. Ta činjenica se uglavnom objašnjava povećanim udjelom vlakana te otpornog škroba kojima biljne namirnice obiluju, a ima pozitivan efekt na svojevrsno obogaćenje mikrobiote različitim bakterijskim sojevima (Thursby i Juge, 2017).

Od ostalih čimbenika bitno je izdvojiti upotrebu antibiotika koja drastično smanjuje kako raznolikost tako i broj bakterija, a ovisno o duljini terapije, oporavak mikrobiote odnosno korekcija disbioze može potrajati i dulje vrijeme. Pored toga, važno je istaknuti i genom pojedinca koji unatoč tome što čini podlogu u mnogim dijagnozama i stanjima, u kontekstu mikrobiote se pokazao manje značajnim. Postoje brojni drugi čimbenici koji su prema nekim istraživanjima zasjenili izražaj gena, a to su primjerice geografska lokacija, pušenje, stres, operacije i primjerice životni okoliš s naglaskom na razliku između urbanih i ruralnih sredina (Thursby i Juge, 2017).

Rothschild i suradnici (2018) su u svom radu došli do rezultata koji govore da genetika pojedinca ima malu ulogu u razvoju crijevne mikrobiote. Ključan čimbenik u razvoju se pokazala okolina u kojoj pojedinci obitavaju kao i životne navike s naglaskom na prehranu, lijekove te antropometrijske mjere kao jedne od glavnih činitelja varijacija u mikrobioti među pojedincima. Uspoređujući osobe u srodstvu, rezultati pokazuju da ne postoji značajna sličnost u sastavu mikrobiote iako su živjele u relativno sličnom okolišu, no ista se sličnost pokazala značajnom u osoba koje nisu u srodstvu, ali žive u istom kućanstvu (Rothschild i sur., 2018).



Slika 1. Čimbenici razvoja crijevne mikrobiote (Hall i sur., 2017)



Sastav crijevne mikrobiote u pravilu se razlikuje od osobe do osobe no rezultati do sada objavljenih studija ukazuju da preko 90 % bakterija u ljudskom crijevu potječe iz 4 odjeljka: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria i Proteobacteria (Thursby i Juge, 2017).

Preferirana mjesta kolonizacije pojedinih bakterija ovisit će o prisutnim uvjetima u crijevu. Tanko crijevo je područje niskog pH i visokog sadržaja kisika što će biti ograničavajući čimbenik za rast nekih bakterija te će ga većinom nastanjivati aerobne bakterije. Suprotno tome, u debelom crijevu će biti veća koncentracija bakterija i to pretežito anaerobnih. Osim kiselosti i razine kisika bitnu ulogu za rast i razvoj bakterija imaju dostupne hranjive tvari. Primjerice u tankom crijevu gdje se probavljaju jednostavni šećeri i aminokiseline najzastupljenije će biti bakterijske vrste iz odjeljka Proteobacteria, reda Lactobacillales, a vrste redova Bacteroidales iz odjeljka Bacteroidetes i Clostridiales, odjeljka Firmicutes će dominirati u debelom crijevu čovjeka probavljajući kompleksne ugljikohidrate nerazgrađene od strane domaćina (DiBaise i sur., 2008; Thursby i Juge, 2017; Pickard i sur., 2017).

### ***2.1.1. Crijevna mikrobiota i imunosni sustav***

Danas smatramo da su se pojedini dijelovi imunosnog sustava s naglaskom na sustav stečene imunosti razvijali, paralelno odnosno u ovisnosti o crijevnoj mikrobioti što podržava koncept mutualizma somatskih stanica ljudskog organizma te prokariotskih i drugih stanica crijevne mikrobiote. U normalnim okolnostima, unutrašnjost gastrointestinalnog trakta novorođenčadi je sterilna što se automatski promijeni pri samom porođaju odnosno pri kontaktu sa specifičnom mikrobiotom u majčinom porođajnom kanalu. Mehanizam razvoja mikroflore novorođenčadi nije sasvim razjašnjen no smatra se da majčino mlijeko, prvenstveno kolostrum koji sadrži imunoglobuline A, neke stanice imunosnog sustava, ali i žive mikroorganizme, igra značajnu ulogu. Osim toga, sama činjenica da je imunosni sustav novorođenčadi nezreo predstavlja olakotnu okolnost i dobru podlogu za razvoj raznih mikrobnih populacija. Iz navedenog bi očito proizlazio zaključak da je novorođenčad stoga podložnija infekcijama, međutim uspostavljanje mikrobiote u normalnim okolnostima prolazi bez infekcija i razvoja upale (Belkaid i Hand, 2014).

Radi preciznijeg definiranja uloge mikrobiote u razvoju imunosnog sustava, važno je poznavati njegovu osnovnu strukturu. Imunosni sustav čine limfni organi i tkiva, a funkcionalno ih dijelimo na primarne (središnje) i sekundarne (periferne). Primarni limfni organi, timus i koštana srž, odgovorni su za sazrijevanje limfocita koji potom cirkulacijom dopijevaju u periferne limfne organe putem krvnih i limfnih žila. U perifernim limfnim organima, a to su slezena, limfni čvorovi te limfno tkivo pridruženo sluznicama odvija se

prepoznavanje antigena te započinje njihovo suzbijanje. Posljednje spomenuto limfno tkivo pridruženo sluznicama nalazi se u stijenci probavnog, dišnog te mokraćno-spolnog sustava, a često se naziva MALT (engl. *mucosa associated lymphoid tissue*). S obzirom da se radi o interakcijama crijevne mikrobiote i imunskog sustava u fokusu će biti limfno tkivo u sluznici probavnog sustava tj. GALT (engl. *gut associated lymphoid tissue*). Radi se o specifičnom imunskom tkivu, a čine ga Peyerove ploče, mezenterijski limfni čvorovi te izolirani limfni folikuli. Nadalje, s obzirom na mehanizam djelovanja razlikujemo nespecifičnu (urođenu) te specifičnu (stečenu) imunost. Sustav stečene imunosti podrazumijeva reakcije limfocita T i B specifičnih za pojedine antigene dok sustav urođene imunosti prepoznaje strukture zajedničke svim antigenima i to pomoću receptora za prepoznavanje ulomaka od kojih su najznačajniji receptori slični Toll-u (engl. *Toll-like receptors*, TLR), a nalaze se na membranama dendritičkih stanica, makrofaga, stanica NK (engl. *natural killer cells*), ali i na epitelnim i endotelnim stanicama (Plaza-Diaz i sur., 2019; Andreis i sur., 2010).

Istraživanja provedena na GF (engl. *germ free*)<sup>1</sup> i gnotobiotičkim<sup>2</sup> miševima pokazala su znatne nepravilnosti u razvoju GALT-a. U usporedbi sa SPF (engl. *specific pathogen free*)<sup>3</sup> miševima, GF miševi su imali znatno manji broj Peyerovih ploča i mezenterijskih limfnih čvorova. U Peyerovim pločama dendritičke stanice fagocitiraju komenzalne bakterije te potiču limfocite B na proizvodnju imunoglobulina A (IgA), koji nakon lučenja u crijevni lumen sprečava adheziju patogenih bakterija na crijevni epitel održavajući time integritet sluznice. Iako mehanizam kojim bakterije u crijevima potiču razvoj limfocita B još uvijek nije u potpunosti razjašnjen smatra se kako važnu ulogu u lučenju IgA ima bakterijsko prepoznavanje putem MYD88 (engl. *myeloid differentiation primary-response protein 88*) adaptorske molekule u folikularnim dendritičkim stanicama. Istraživanja navode kako je razvoj limfocita B u GF miševa bio kompromitiran, a time i uvelike narušen imunoregulacijski odgovor (Kim i sur., 2017; Kamada i sur., 2013; Belkaid i Hand, 2014).

O prisustvu crijevne mikrobiote također ovisi i razvitak limfnih čvorova, a njihovo nepotpuno sazrijevanje je zamijećeno kod miševa kojima je broj specifičnih receptora za prepoznavanje ulomaka bio smanjen, posebice TLR receptora od kojih su najznačajniji TLR2 i TLR4. Navedeni receptori predstavljaju tzv. „prvu liniju obrane“ organizma od patogena, a dio su sustava prirodene imunosti. Kod istih miševa također je utvrđen i nedostatak citosolne bjelančevine NOD2 (engl. *nucleotide-binding oligomerization domain*) te njene adaptorske molekule MYD88. Navedeni receptori i molekule su nakon vezanja antigena odgovorni za

---

<sup>1</sup> miševi uzgajani u odsustvu živih mikroorganizama

<sup>2</sup> miševi uzgajani u prisustvu točno određenih mikroorganizama

<sup>3</sup> miševi uzgajani u odsustvu specifičnih patogena

pojačavanje signala koji dovode do lučenja proupalnih citokina koji će potom pokrenuti imunosni odgovor limfocita T (Kamada i sur., 2013).

Od posebnog su značaja pomoćnički (engl. *helper*) limfociti T<sub>H</sub>17 fenotipa CD4<sup>+</sup> čija je uloga u obrani domaćina poticanje akutne upalne reakcije. Osim toga, navedenim limfocitima se pripisuje i uloga u oštećenju tkiva u razvoju autoimunih bolesti lučenjem proupalnih citokina: interleukina-17A (IL-17A), IL-17F i IL-22. U normalnim okolnostima limfociti T<sub>H</sub>17 se u gastrointestinalnom sustavu razvijaju na podražaje prisutne mikrobiote dok je njihov broj zamjetno reduciran u GF miševa kao i u miševa tretiranih antibioticima što je indikator važnosti crijevne mikrobiote u razvoju imunskih stanica i održavanju homeostaze. Osnovna pretpostavka je da „zdravi“ organizam tolerira prirodno prisutne mikroorganizme putem specifičnih protutijela i limfocita T, a gubitak te tolerancije i aktivno djelovanje na mikroorganizme se povezuje s patogeneom mnogih bolesti (Kim i sur., 2017; Belkaid i Hand, 2014).

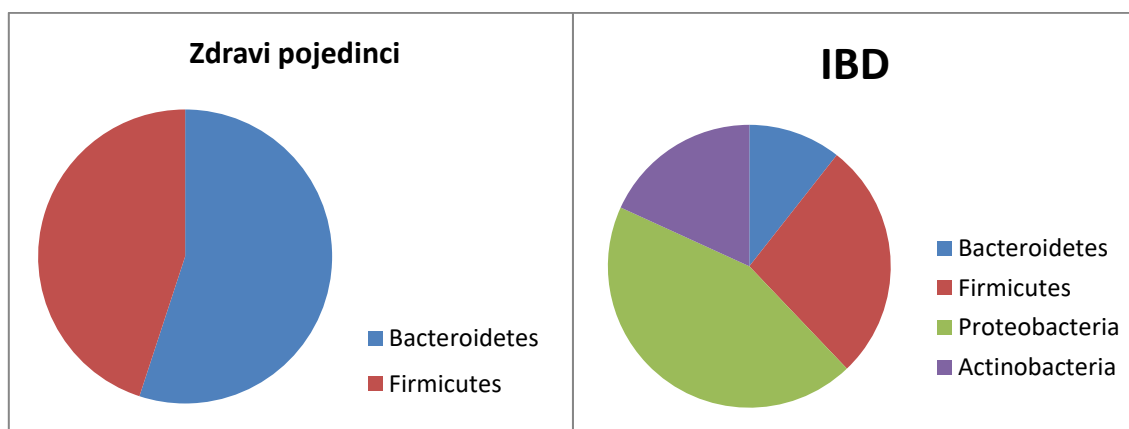
Uzevši u obzir da crijevna mikrobiota može doprinijeti, ali i naštetiti pravilnom funkcioniranju organizma putem imunomodulacijskih učinaka očito je da ključ tog funkcioniranja leži u prepoznavanju „dobrog i poželjnog“ od onog „lošeg i nepoželjnog“. Istraživanja pokazuju da je za to odgovorna jedna podvrsta regulacijskih limfocita T (engl. *regulatory T cells*, Tregs) koje ispoljavaju imunosupresivne učinke usmjerene prema efektorskim stanicama, sprečavajući nepoželjnu reakciju usmjerenu protiv poželjnih bakterija koja bi u suprotnom mogla dovesti do razvoja upalnih bolesti. Djelovanje regulacijskih stanica T povezano je i s dendritičkim stanicama koje svrstavamo u skupinu stanica koje predočuju antigen (engl. *antigen presenting cell*, APC) odnosno omogućuju njegovo prepoznavanje od strane limfocita T. Dendritičke stanice imaju mogućnost prepoznavanja vlastitih antigena od stranih, a u tu svrhu im služe receptori poput TLR, NLR (engl. *Nod-like receptors*) te CLR (engl. *C-type lectin receptors*). Nakon prepoznavanja antigena, dendritičke stanice podražuju regulacijske T limfocite te induciraju odgovor koji u slučaju vlastitih antigena označava toleranciju. Indukcija tolerantnog odgovora ovisi o više čimbenika među kojima je stupanj zrelosti dendritičkih stanica, ali i okolišni i bakterijski podražaji. Nezrele dendritičke stanice ili vrše deleciju efektorskih limfocita T specifičnih na antigen ili proliferacijom regulatornih T limfocita što u oba slučaja sprečava nepoželjnu reakciju na vlastito. Zrele dendritičke stanice ispoljavaju imunotolerantni odgovor i to uglavnom kroz sekreciju visokih koncentracija citokina IL-10 čije se djelovanje smatra ključnim u supresiji efektorskih limfocita T. Na oblikovanje funkcija dendritičkih stanica utječu i neki protuupalni čimbenici poput transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ ) i timusnog stromalnog limfopoetina (engl. *thymicstromal lymphopoietin*, TSLP)

koje luče epitelne i stromalne stanice crijeva te retinoične kiseline koju luče obje navedene vrste stanica kao i dendritičke stanice. Retinoična kiselina nastaje konverzijom iz retinola pomoću enzima retinaldehid dehidrogenaze koji je ključan za indukciju regulacijskih limfocita T, a dendritičke stanice koje ga ne posjeduju ne mogu ostvariti imunotolerantni učinak i homeostazu crijeva (del Campo i sur., 2019).

Istraživanja su pokazala da bakterije u crijevima imaju nezanemarlivu ulogu u induciranju dendritičkih stanica i njihovog imunotolerantnog odgovora koji se odvija ili generiranjem regulacijskih T limfocita ili stimulacijom intestinalnih epitelnih stanica na lučenje TGF- $\beta$  i TSLP. Zeuthen i suradnici (2008) u svom radu navode kako kultivacija dendritičkih stanica uz prisustvo intestinalnih epitelnih stanica i Gram pozitivnih bakterija dovodi do njihove diferencijacije u stanice koje luče IL-10, dok su Round i suradnici u drugom istraživanju (2010) pokazali kako u germ-free miševa koloniziranih s vrstom *Bacteroides fragilis* koja je prisutna u ljudskom organizmu, dolazi do razvoja Foxp3<sup>+</sup> regulacijskih T limfocita ( del Campo i sur., 2019).

### **2.1.2. Crijevna mikrobiota kod upalnih bolesti crijeva**

Disbioza crijevne mikrobiote se u mnogim istraživanjima navodi kao jedan od čimbenika koji doprinose razvoju upalnih bolesti crijeva (engl. *intestinal bowel disease, IBD*). Iako je etiologija još uvijek nerasvijetljena, postoje radovi koji potvrđuju određeni poremećaj po pitanju broja i vrste bakterija koje naseljavaju crijeva oboljelih (Hall i sur., 2017; del Campo i sur., 2019; Saez-Lara i sur., 2015). Firmicutes i Bacteroidetes su dva odjeljka bakterija koja bi trebala biti najzastupljenija u crijevima zdrave populacije, međutim kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva njihov udio je značajno smanjen u korist bakterija iz odjeljaka Actinobacteria i Proteobacteria (Frank i sur., 2007).



Slika 2. Razlike u populaciji bakterija između zdrave pojedinaca i oboljelih od IBD (Hall i sur., 2017)

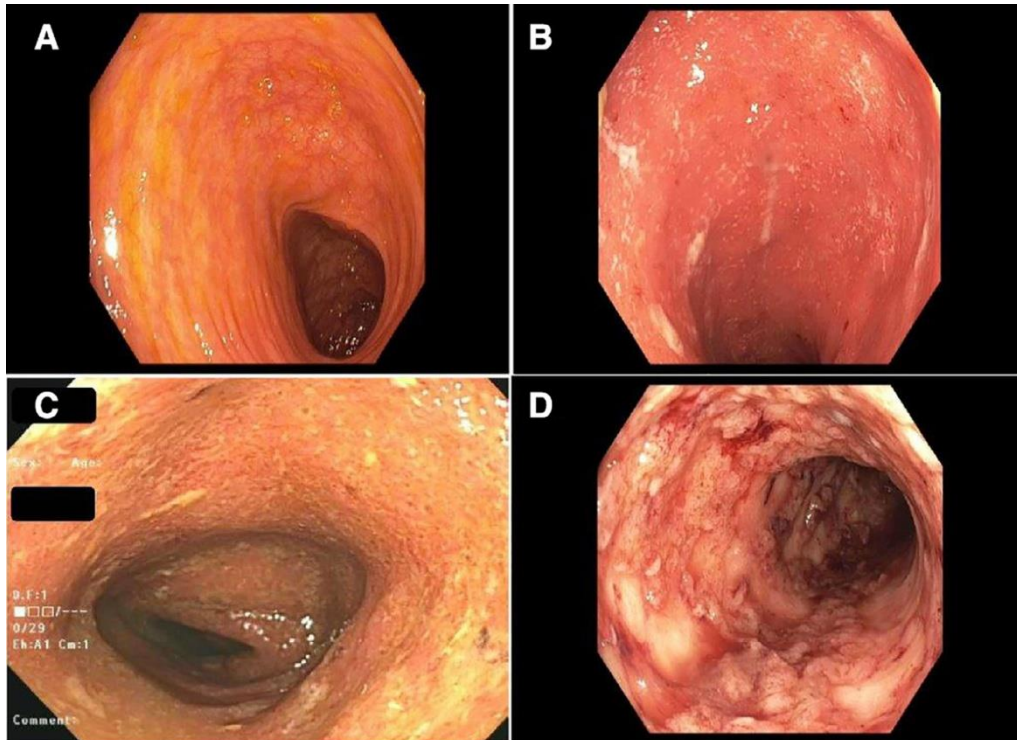
Morgan i suradnici (2012) navode kako je problem disbioze poremećaj u metabolizmu pojedinih nutrijenata što može dovesti do oksidativnog stresa zbog pojave reaktivnih kisikovih radikala. Potonji u visokim koncentracijama mogu pogoršati upalu i tako utjecati na tijek bolesti. Neke patogene bakterijske vrste poput *Clostridium difficile*, *E. coli* ili neke vrste iz roda *Salmonella* također mogu imati ulogu u patofiziologiji upalnih bolesti crijeva što potvrđuje i istraživanja provedena na miševima koji su inficirani patogenim bakterijama oboljeli od IBD, dok oni uzgajani u sterilnim uvjetima nisu (Morgan i sur., 2012; del Campo i sur., 2019).

Do sada se rasvijetlila činjenica da samo pojedinci s genetičkom predispozicijom razvijaju IBD pa se brojna istraživanja usmjeravaju u analizu povezanosti mikrobiote s ljudskim genomom. Mutacije na genu za već spomenutu NOD2 molekulu, čija je uloga prepoznavanje muramil dipeptida u Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija, dovode do pretjeranog upalnog učinka na komezalne mikroorganizme. NOD2 inducira imunski odgovor aktivirajući signalne puteve transkripcijskog čimbenika NF-κB (engl. *nuclear factor kappa B*) te mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (engl. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) koji dovode do proizvodnje citokina, antimikrobnih defenzina te kostimulirajućih molekula koje će aktivirati limfocite T. Pacijenti kod kojih su zamijećene mutacije na dotičnom genu imali su znatno povećan broj bakterija na crijevnoj mukozni te slabije izraženu proizvodnju protuupalnog citokina IL-10 (Hall i sur., 2017; del Campo i sur., 2019).

Ono što je također karakteristična posljedica disbioze, a pristuno je i kod Chronove bolesti i kod ulceroznog kolitisa, oba oblika IBD, jest manjak kratkolančanih masnih kiselina. Kratkolančane masne kiseline ili SCFA (engl. *short chain fatty acids*) proizvod su metabolizma mnogih bakterija u crijevima, a predstavljaju primarni izvor energije za kolonocite te također potiču proliferaciju regulacijskih limfocita T. Njihov manjak uzrokuje stanjenje sloja epitelne stanice debelog crijeva tj. kolonocita što je dobra podloga za pojavu dijareje i upalnih promjena sluznice crijeva (del Campo i sur., 2019; Swidsinski i sur., 2002).

## 2.2. Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je kronična, idiopatska upalna bolest crijeva koja najčešće zahvaća područje od rektuma do proksimalnog kolona. Ono što je karakteristično za samu bolest jesu razdoblja relapsa i remisije, a radi se o kontinuiranoj upali sluznice crijeva uz teške gastrointestinalne simptome. Klinički simptomi sami po sebi nisu dovoljni za potvrđivanje dijagnoze stoga je potrebno napraviti niz pretraga od kojih se „zlatnim standardom“ smatra ileokolonoskopija s biopsijom sluznice (Gajendran i sur., 2019) (Slika 3).



Slika 3. Kolonoskopski prikaz: a) sluznica zdrave osobe b) blagi kolitis c) umjereni kolitis d) teški kolitis (Gajendran i sur., 2019)

### **2.2.1. Epidemiologija i čimbenici rizika**

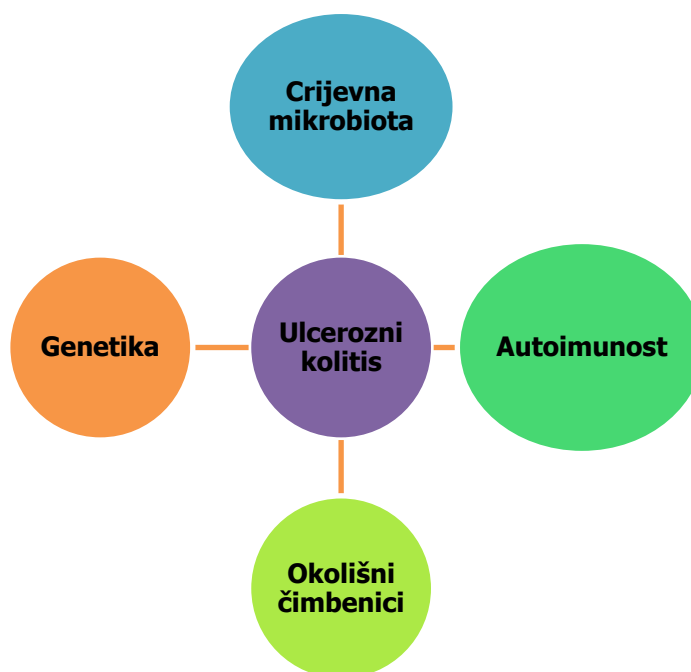
Kao što je već spomenuto, ulcerozni kolitis je bolest globalnih razmjera, a smatra se da je učestalost oboljenja povezana sa sve jačom industrijalizacijom zemalja, a time i prihvaćanja „zapadnjačkog“ načina života i prehrane (Gajendran i sur., 2019; Sartor, 2006).

Najviša incidencija<sup>4</sup> i prevalencija<sup>5</sup> bolesti zamijećena je u Sjevernoj Americi, sjevernoj Europi te Ujedinjenom Kraljevstvu što još jednom možemo dovesti u vezu s „westernizacijom“ pojedinih zemalja kao jednim od razloga za razvoj bolesti. Ipak, studije ukazuju i na sve veći porast broja oboljelih u ostalim dijelovima Europe, Azije, Afrike te Latinske Amerike opravdavajući epitet „globalne“ bolesti (Loftus, 2004).

Do sada je utvrđeno da se radi o autoimunoj bolesti koja se ispoljava u genetički predisponiranih pojedinaca no brojne studije pokušavaju dovesti u vezu i okolišne čimbenike kao i nezanemariv utjecaj crijevne mikrobiote (Slika 4).

<sup>4</sup>broj novooboljelih u određenom vremenskom razdoblju

<sup>5</sup>udio oboljelih u populaciji



Slika 4. Ključni rizični čimbenici za razvoj ulceroznog kolitisa (Gajendran i sur., 2019)

#### **2.2.1.1. Autoimunost**

Autoimunost je pojava reagiranja na vlastite antigene koje organizam zbog gubitka imunotolerancije ne razlikuje od stranih. Dosadašnja istraživanja ukazuju da različiti genski polimorfizmi uzrokuju nepravilnosti u regulaciji limfocita što u kombinaciji s okolišnim čimbenicima rezultira pojavom autoreaktivnih klonova limfocita T ili „zabranjenih klonova“ koji potom reagiraju na antigene domaćina. Zapravo se radi o pomoćničkim CD4<sup>+</sup> limfocitima T koji aktivacijom drugih izvršnih stanica uzrokuju upalu i oštećenje tkiva što u slučaju ulceroznog kolitisa znači upalu i propadanje sluznice debelog crijeva (Andreis i sur., 2014).

#### **2.2.1.2. Okolišni čimbenici**

Brojna istraživanja pokušavaju povezati različite okolišne čimbenike s patogeneom upalnih bolesti crijeva, a posebnu pozornost privlače pušenje, upotreba antibiotika i nesteroidnih antireumatika (NSAR), prehrana, stres te česte infekcije. Izgleda da stres i upotreba nesteroidnih antireumatika imaju sličan utjecaj na crijevnu sluznicu, a radi se o narušavanju njene permeabilnosti koja posljedično dovodi do ozbiljnijih problema. U slučaju NSAR-a, propusna crijevna sluznica može dovesti do pojačanih bakterijskih infekcija te do aktiviranja sustava urođene imunosti, a u osjetljivih pojedinaca to će pokrenuti imunski odgovor limfocita T i dovesti do razvoja upale. Stres izgleda može narušiti protok krvi kroz sluznicu te sekreciju elektrolita i vode pa je i očito zašto ga se često navodi kao uzročnika dijareje (Sartor, 2006).

Rezultati povezanosti pušenja i upalnih bolesti crijeva su jako kontradiktorni ukoliko uspoređujemo ulcerozni kolitis s Chronovom bolešću. Dok se za razvoj Chronove bolesti pušenje navodi kao štetno, za ulcerozni kolitis rezultati su nešto drugačiji. Higuchi i suradnici (2012) su u svom istraživanju došli do zaključaka kako trenutni pušači imaju povećani rizik za razvoj Chronove bolesti, ali ne i za razvoj ulceroznog kolitisa, dok bivšim pušačima rizik za pojavu ulceroznog kolitisa ostaje povećan i do dvadeset godina nakon prestanka pušenja. Još dva istraživanja kod trenutnih pušača navode kasniju pojavu i blaži tijek bolesti te manju potrebu za imunosupresivnim lijekovima i operacijom. Ipak, navedeni rezultati se ne mogu pripisati nikotinu jer njegova upotreba nije smanjila aktivnost bolesti što upućuje na neke druge mehanizme ili tvari prisutne u samom duhanu (Higuchi i sur., 2012; Lakatos i sur., 2007; Gajendran i sur., 2019).

Prehrana sama po sebi nije neovisan čimbenik za razvoj upalnih bolesti crijeva no prema nekim opažajnim istraživanjima određeni prehrambeni obrasci se dovode u vezu s pojavom bolesti. Ono što je zajedničko tim studijima jest povećana konzumacija mesa i masnih namirnica specifično bogatih omega-6 masnim kiselinama. Rezultati EPIC (engl. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) istraživanja povezuju povećanu konzumaciju crvenog mesa, ulja za kuhanje i margarina s povećanom incidencijom ulceroznog kolitisa, a uzrok vide u povećanom udjelu linolenske kiseline prisutne u navedenim namirnicama. S druge strane, veća konzumacija omega-3 masnih kiselina, specifično dokozaheksaenske, povezuje se s manjim rizikom obolijevanja od ulceroznog kolitisa. Ananthakrishnan i suradnici (2014) u jednom prospektivnom istraživanju su došli do sličnih zaključaka navodeći kako povećan unos višestruko nezasićenih omega-3 masnih kiselina može biti povezan s manjim rizikom za razvoj ulceroznog kolitisa dok povećan unos trans-masnih kiselina taj rizik povećava. Isti znanstvenici su u drugom radu proučavali unos vlakana s rizikom za razvoj IBD-a te se ispostavilo da su ispitanici s povećanim unosom vlakana putem voća imali 40% manje šanse za dijagnozu Chronove bolesti dok povezanost s razvojem ulceroznog kolitisa nije uočena. Međutim Hou i suradnici (2011) navode kao jedan od zaključaka preglednog rada dnevni visoki unos povrća s manjim rizikom za razvoj ulceroznog kolitisa. U svakom slučaju izgleda da se tipična zapadnjačka prehrana bogata mesom i mastima, a siromašna voćem i povrćem može opravdano navesti kao jedan od čimbenika koji mogu doprinijeti razvoju ulceroznog kolitisa (Lee i sur., 2015; Ananthakrishnan i sur., 2014; Tjonneland i sur., 2009; Hou i sur., 2011).



### **2.2.1.3. Genetika**

Kad se govori o genetičkoj predisponiranosti pojedinaca za neku bolest pa tako i ulcerozni kolitis uglavnom se nastoji utvrditi postojanje bolesti u obitelji odnosno njenoj prošlosti. Rezultati pokazuju da otprilike 8–14% pacijenata oboljelih od ulceroznog kolitisa ima nekog u obitelji s dijagnozom IBD-a. Henriksen i suradnici (2007) su u svom prospektivnom istraživanju naveli da je među 454 pacijenta oboljela od ulceroznog kolitisa incidencija IBD-a u obiteljskoj prošlosti iznosila 10,1%. Malik (2015) je u svom preglednom radu naveo slične podatke prema kojima do 15 % oboljelih od IBD (uključujući ulcerozni kolitis i Chronovu bolest) ima u užoj obitelji nekoga s istom dijagnozom. Podatci također pokazuju da su oni s obiteljskom prošlošću ulceroznog kolitisa ranije obolijevali od iste bolesti te da su općenito bili mlađi u odnosu na one kod kojih kolitis nije zabilježen ranije u obitelji. Ipak, obiteljska prošlost izgleda nije imala utjecaj na tijek bolesti u pacijenata s ulceroznim kolitisom (Malik, 2015; Gajendran i sur., 2019; da Silva i sur., 2014; Henriksen i sur., 2007).

### **2.2.1.4. Crijevna mikrobiota kod ulceroznog kolitisa**

Pregled čimbenika koji oblikuju mikrobiotu, a koji je opisan u prethodnim poglavljima ovog rada skupa s činjenicama o postojanju njene disbioze u pacijenata s IBD-om, objedinjen je u jednu hipotezu koja upravo mikrobiotu stavlja u središte zbivanja kad je u pitanju razvoj ulceroznog kolitisa. Prema toj hipotezi, razlog upalnih bolesti crijeva leži u nepravilnoj reakciji imunskog sustava na prisutnu crijevnu mikrobiotu no genom pojedinca i okolišni čimbenici su ti koji određuju na koju specifičnu skupinu bakterijskih antigena će biti usmjeren imunski odgovor točnije efektorskih limfocita T (Elson i Cong, 2012).

Nekoliko istraživanja navodi kako u pacijenata s ulceroznim kolitisom postoji značajna koncentracija bakterija u sluznici crijeva. Pretpostavlja se da u zdravih osoba sluznica zadržava sposobnost odbijanja odnosno sprečavanja adhezije bakterija, no čini se kako je u osoba s kolitisom ta sposobnost narušena. Mjesta koncentriranja bakterija su bile lezije<sup>6</sup> sluznice koje i jesu karakteristična osobina same bolesti (Swidsinski i sur., 2002; Frank i sur., 2007; Ohkusa i Koido, 2015).

Postoje indikacije da je sluznica kod kolitisa općenito defektna i propusna te kao takva dobra podloga za kolonizaciju bakterija. Razlog tomu se navodi MUC2 odnosno njegov deficit. Radi se o mucinu, glikoproteinu kojeg u normalnim okolnostima luče vrčaste epitelne stanice tankog i debelog crijeva. Njegovim lučenjem, formira se sluzava prevlaka ili mukus koji štiti crijevni epitel od direktnog kontakta s bakterijama. Smatra se da njegov deficit može

---

<sup>6</sup>oštećenja, promjene oblika i strukture stanica i tkiva nastala zbog ozljede ili upale

dovesti do razvoja upale prouzročene upravo direktnom adhezijom bakterija na epitel. Nepravilno lučenje vjerojatno nastaje zbog mutacije u genu koji kodira za mucin, no postoje i neke bakterijske vrste koje imaju sposobnost njegove degradacije što ukazuje da disbioza i prisutnost patogenih bakterija može biti okidač za nastanak određenih ulceracija<sup>7</sup> (Ohkusa i Koido, 2015).

Kada govorimo o disbiozi odnosno narušenoj homeostazi zapravo mislimo na kvalitativnu i kvantitativnu nepodudarnost mikrobiote oboljelih u odnosu na zdravu populaciju. U slučaju kolitisa radi se o povećanoj zastupljenosti bakterija odjeljka Proteobacteria i to porodice Enterobacteriaceae (posebno *Escherichia coli*) kao i odjeljka Actinobacteria dok je zamjetno smanjena zastupljenost bakterija iz odjeljka Firmicutes i Bacteroidetes. Rezultati većine istraživanja iako se u pravilu podudaraju, dobiveni su različitim metodama i na manjem broju ispitanika stoga je potrebno još detaljnijih istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi iz njih izveli jasnije zaključke (Ohkusa i Koido, 2015; Frank i sur., 2007; Hall i sur., 2017).

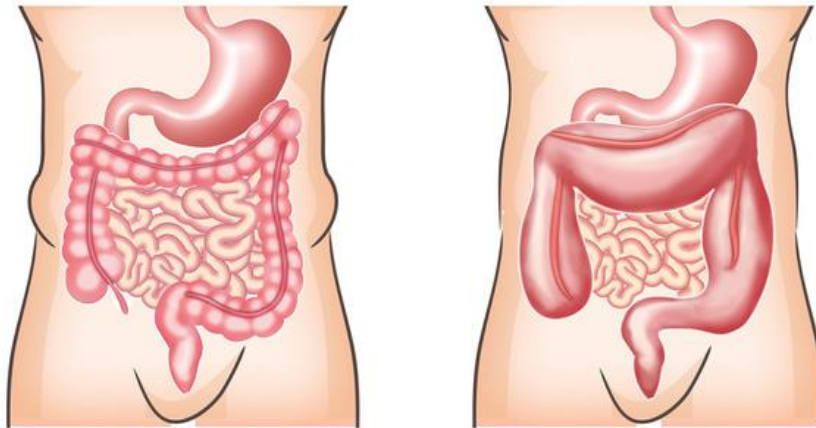
### **2.2.2. Klinička slika bolesti**

Ulcerozni kolitis se očituje učestalim krvavim proljevima s ili bez prisustva sluzi te popratnim grčevima i bolovima u abdomenu koji uglavnom prestaju nakon defekacije. Međutim, u manjeg broja pacijenata može biti prisutna i konstipacija. Simptomi također uključuju i gubitak apetita s posljedičnim gubitkom tjelesne mase, a zbog gubitka krvi stolicom pacijenti nerijetko postaju i anemični. Jedna od najtežih komplikacija koja se može dogoditi u slučaju kolitisa jest toksični megakolon (Slika 5), a radi se o izrazito teškom upalnom procesu koji prekida neuromuskularnu funkciju kolona te rezultira njegovim širenjem i perforacijama<sup>8</sup> (Gajendran i sur., 2019).

---

<sup>7</sup>ograničena oštećenja sluznice, udubine na površini tkiva

<sup>8</sup>pucanje stijenke crijeva pri čemu se crijevni sadržaj izlijeva u trbušnu šupljinu



Slika 5. Kolon zdrave osobe (lijevo), megakolon pacijenta (desno)(Discover Therapies, 2019)

Osim gastrointestinalnih poteškoća najčešće zabilježene ekstraintestinalne manifestacije su reumatske prirode, a pacijenti se uglavnom žale na bolove u velikim i malim zglobovima. Istovremena pojava reumatskih simptoma uz IBD vjerojatno ukazuje na to kako su oba stanja rezultat zajedničkih genetskih i imunskih poremećaja (Brown i sur., 2015; Rodriguez-Reyna i sur., 2009).

### **2.2.3. Dijagnoza UC**

Dijagnoza se postavlja na temelju rezultata mnogih pretraga od kojih je ipak najvrijednija već navedena kolonoskopija s obveznim histološkim nalazom sluznice crijeva. Ostale pretrage uključuju nalaze krvi s naglaskom na C-reaktivni protein (CRP) i sedimentaciju eritrocita (ESR, engl. *erythrocyte sedimentation rate*) kao markere upale, ali i fekalni kalprotektin kao dobar indikator jačine upale. Status željeza i vitamina B12 skupa s albuminima u serumu je uvijek koristan podatak u svrhu utvrđivanja eventualnih nutritivnih deficita kao posljedica bolesti (Gajendran i sur., 2019).

Skupina znanstvenika poznatija pod nazivom „Montreal Working Party“ je na svjetskom kongresu gastroenterologije 2005. godine u Montrealu u Kanadi predstavila svojevrsnu klasifikaciju ulceroznog kolitisa na temelju prisutnih simptoma bolesti (Tablica 1.). Ovaj način klasifikacije bolesti je sličan onome koje vrijedi i danas, a prihvaćen je od strane Europske federacije za Chronovu bolest i kolitis (Satsangi i sur., 2006).

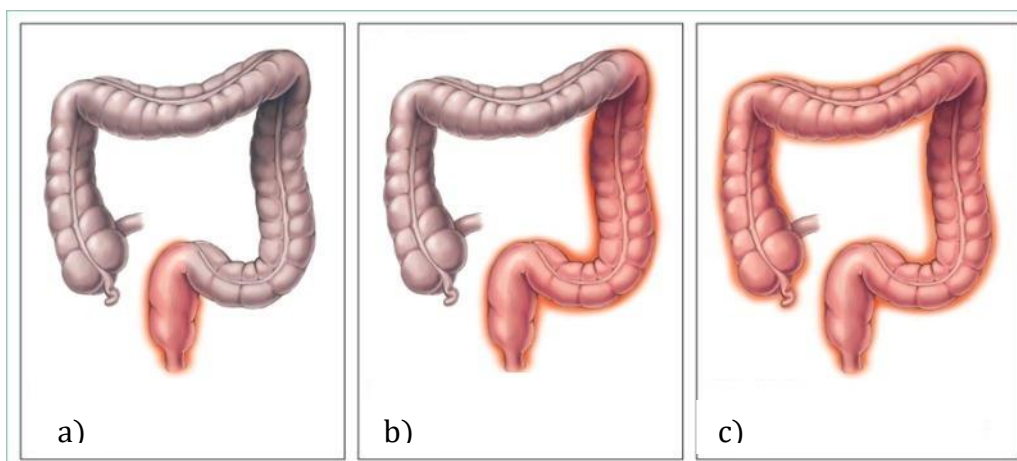
**Tablica 1.** Klasifikacija ulecroznog kolitisa (UC) s obzirom na prisutne simptome bolesti (Satsangi i sur., 2006)

Oznaka	opis simptoma bolesti
<i>S0(remisija)</i>	bez simptoma
<i>S1 (blagi oblik UC)</i>	do 4 stolice dnevno (s ili bez krvi), uredni upalni parametri, odsustvo sistemskih simptoma
<i>S2 (umjereni oblik UC)</i>	više od 4 stolice dnevno uz minimalne sistemske simptome
<i>S3 (teški oblik UC)</i>	više od 6 krvavih stolica dnevno, puls $\geq 90/\text{min}$ , temp $\geq 37,5$ , hemoglobin $< 10,5\text{g/dL}$ , ESR $\geq 30 \text{ mm/h}$

Jedna od neinvazivnih metoda koja se također često koristi u praksi jest abdominalna kompjutorizirana tomografija (CT). Pacijenti se rutinski upućuju na ovu pretragu u slučaju akutnih simptoma poput vrućice i bolova u abdomenu međutim nije korisna za detekciju promjena sluznice u ranoj fazi bolesti, ali može pomoći u otkrivanju drugih poremećaja kod uznapredovale bolesti. Uobičajeni CT nalaz kod kolitisa ukazuje na izražena zadebljanja stijenke crijeva. Osim CT-a u određivanju tijeka i aktivnosti bolesti poprilično točnom se pokazala i magnetska rezonanca (Gajendran i sur., 2019).

#### **2.2.4. Liječenje bolesti**

Razočaravajuća činjenica jest da još uvijek ne postoji lijek za izlječenje ove kronične bolesti stoga se terapija svodi na zadržavanje remisije i unaprijeđenje kvalitete života pacijenata. Remisija se definira zacjeljenjem sluznice crijeva što bi rezultiralo prestankom rektalnog krvarenja i popravljanjem opće kliničke slike bolesti. Pri odabiru adekvatne terapije u obzir se uzima jačina upale kao i područja koja su zahvaćena upalom (Slika , Tablica 2) no također se vodi računa o dobi pacijenta, prijašnjoj terapiji, učestalosti relapsa, nuspojavama liječenja te tijekom bolesti. Ovisno o pacijentovom stanju hospitalizacija će u većini slučajeva biti neophodna kako pri samoj dijagnozi tako i liječenju.



Slika 5. Područja upale kod ulceroznog kolitisa: a) proktitis; b) UC lijeve strane; c) pankolitis (Gajendran i sur., 2019)

**Tablica 2.** Klasifikacija UC na temelju opsega bolesti (Satsangi i sur., 2006)

oznaka	opis opsega bolesti
E1 (proktitis)	upala ograničena na području rektuma
E2 ( UC lijeve strane)	upala ograničena na kolon i rektum distalno do lijevog zavoja debelog crijeva
E3 (pankolitis)	upala zahvaća cijelo debelo crijevo

Za liječenje blagog do umjerenog kolitisa najčešće se koriste lijekovi iz skupine aminosalicilata. Postoje razne varijacije no ne razlikuju se efikasnošću ili nuspojavama. Kod pacijenata kojima je upaljeno područje rektuma (proktitis) prednost imaju aminosalicilati namijenjeni rektalnoj aplikaciji naspram onima za oralnu upotrebu s obzirom da se tako postižu veće koncentracije lijeka na ciljanom području. Ukoliko pacijenti postignu remisiju na aminosalicilatima, njihova upotreba se nastavlja i za zadržavanje iste. Jedan od prvih razvijenih lijekova iz ove skupine je sulfasalazin. U usporedbi s ostalim aminosalicilatima nema razlike u efikasnosti djelovanja no u velikog broja pacijenata izaziva nuspojave poput mučnine, povraćanja i glavobolja. Uglavnom se koriste doze od 2,4 – 4,8 g/dnevno dok vrijeme za smirivanje simptoma može varirati od 7 dana za doze od 4,8 g dnevno pa sve do 16 za doze od 2,4 g/dnevno (Bressler i sur., 2015; Gajendran i sur., 2019; Hanauer i sur., 2005).

Kod težih slučajeva bolesti upotreba kortikosteroida je gotovo neizbježna te se koristi kao primarni lijek u svrhu smirivanja simptoma kod pacijenata koji ne reagiraju ili ne

toleriraju liječenje aminosalicilatima. Najčešća indikacija za uvođenje kortikosteroida je rektalno krvarenje koje ne prestaje ni nakon 10 – 14 dana tretmana aminosalicilatima. Ukoliko nema odgovora ni na terapiju kortikosteroidima, sljedeći korak je uvođenje biološke terapije. To su najčešće lijekovi iz skupine protiv čimbenika tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), a njihov učinak se očituje imunosupresivnim djelovanjem odnosno deaktivacijom TNF- $\alpha$ . Najrašireniji biološki agens je infliksimab čija se upotreba pokazala iznimno korisnom u postizanju i održavanju remisije kod hospitaliziranih pacijenata s ozbiljnim upalama. Osim infliksimaba u upotrebi su slični lijekovi poput golimumaba, adalimumaba te vedolizumaba koji za razliku od ostalih djeluje kao blokator  $\alpha 4\beta 7$  integrina u crijevima (Gajendran i sur., 2019).

Unatoč dobro razvijenim i dostupnim metodama liječenja, 10% pacijenata će trebati kirurški zahvat unutar prve godine nakon dijagnoze i čak do 30% pacijenata će biti operirano u nekom periodu do kraja života. Kirurški zahvat uključuje odstranjenje upaljenog dijela kolona uz minimalne nuspojave, a može se i odstraniti čitavo debelo crijevo. Potonje se zapravo odnosi na proktokolektomiju s terminalnom ileostomijom i smatra se temeljnim standardom u kirurškom liječenju UC. Ileostome služe zapražnjenje crijevnog sadržaja kad je isto onemogućeno prirodnim putem, u ovom slučaju jer je debelo crijevo odstranjeno. To bi značilo da su pacijenti osuđeni na život s vrećicom koja je fiksirana na prednjoj trbušnoj stijenci na mjestu stome. Drugi način je restorativna proktokolektomija s ileo pouch-analnom anastomozom (IPAA). Ovakva operacija ima prednost u odnosu na prethodnu jer se završni dio tankog crijeva (ileum) sa završnim dijelom debelog crijeva (anus) povezuje preko rezervoara (poucha) i na taj način se omogućuje defekacija prirodnim putem i bez upotrebe stome (HUCUK, 2015).

#### **2.2.4.1 Primjena probiotika u liječenju UC**

Prema definiciji FAO (engl. *Food and Agriculture Organization*) i WHO (engl. *World Health Organization*) probiotici su „živi organizmi koji primijenjeni u adekvatnoj količini mogu imati korisne učinke za zdravlje domaćina“. S obzirom na postojanje prirodno prisutne mikrobiote u organizmu čovjeka čija je funkcija već detaljno pojašnjena, razmatraju se mogućnosti njene modulacije putem egzogenih pripravaka sa živim bakterijskim sojevima. Najčešći probiotički pripravci sadrže vrste iz rodova *Lactobacillus* te *Bifidobacterium*. Navedeni sojevi bakterija su prirodno prisutni u fermentiranim mliječnim proizvodima, a njihova upotreba seže još od antičkih vremena te postoje zapisi da su stari Grci i Rimljani bili dobro upoznati s raznim receptima za fermentaciju mlijeka. Osim u komercijalnim mliječnim proizvodima dotični bakterijski sojevi se nalaze i u majčinom mlijeku, a osim toga prisutni su

kao dio mikrobne populacije gastrointestinalnog trakta čovjeka gdje proizvode mliječnu kiselinu i druge kratkolančane masne kiseline fermentirajući neprobavljive ugljikohidrate u ljudskom crijevu. Primjena određenih probiotika u pravilu bi trebala rezultirati formiranjem biofilma koji po definiciji označava zajednicu mikroorganizama ireverzibilno vezanu za neku površinu ili supstrat, a koja je uklopljena u matriks sačinjen od vanstaničnih polimernih tvari. Svrha formiranja biofilma jest da mikroorganizmima omogući dulji opstanak, a u kontekstu probavnog trakta to uključuje preživljavanje različitog pH, temperature, antibiotika ili raznih mehaničkih čimbenika koji bi eventualno onemogućili adheziju na intestinalnu sluznicu probavnog trakta. Zadržavanje stabilnosti biofilma je ključno u svrhu ostvarivanja poželjnih učinaka stoga se istražuju različite metode inkapsulacije probiotika kako bi sigurno dospjeli na mjesto djelovanja (del Campo i sur., 2019).

Mehanizmi djelovanja probiotika nisu sasvim razjašnjeni pa nisu ni odobreni kao lijekovi već ih primjenjujemo kao dodatke prehrani uz konvencionalnu terapiju lijekovima. Neki od dokazanih načina djelovanja odnose se na suzbijanje patogenih sojeva, a uključuju sintezu mliječne kiseline, bakteriocina i vodikovog peroksida. Osim direktnog suzbijanja štetnih bakterija moguća je i kompeticija za nutrijente i stanište čime se zapravo sprečava adhezija patogena na površinu probavnog trakta. Najčešća primjena probiotika je u tretiranju poremećaja probavnog sustava, primjerice kod proljeva izazvanih infekcijom s *Clostridium difficile*, ali i drugih infekcija te nakon dugotrajne uporabe antibiotika (Saez-Lara i sur., 2015; Plaza-Diaz i sur., 2019; del Campo i sur., 2019).

Kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva broj bakterija rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* je smanjen u odnosu na zdravu populaciju dok je istovremeno povećan broj koliformnih bakterija, vrsta roda *Bacteroides* te *E. coli*. Takva disbioza predstavlja potencijalnu opasnost za razvoj upalnih procesa odnosno relapsa bolesti pa upotreba probiotika u svrhu njene korekcije postaje sve raširenija među oboljelima. Terapeutski učinci probiotika kod IBD bi se trebali ostvarivati putem očuvanja integriteta crijevne sluznice, pojačane sekrecije te motiliteta crijeva, a osim toga postoji mogućnost stimuliranja lučenja imunoglobulina A te aktivnosti makrofaga (Saez-Lara i sur., 2015; del Campo i sur., 2019; Frank i sur., 2007).

McCarthy i suradnici (2002) su u pokusu na „knock-out“<sup>9</sup> miševima za IL-10 pokazali kako određeni probiotici iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* ublažavaju simptome kolitisa na način da smanjuju sekreciju proupalnih citokina IL-12, TNF, interferona (IFN) i TGF. Posebno istražen je i probiotički preparat VSL#3 koji sadrži vrste *Bifidobacterium*

---

<sup>9</sup>genetički modificirani miš kojem je određen gen inaktiviran ili mu je ekspresija blokirana s umjetnom DNK

*longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum* i *Streptococcus salivarius*. Navedena združena kultura probiotičkih bakterija se pokazala učinkovitim u povećanju lučenja IL-10 (Lammers i sur., 2003).

Prema istraživanjima, primjena probiotika se pokazala korisnijima kod pacijenata s ulceroznim kolitisom za razliku od pacijenata s Chronovom bolešću kod kojih upotreba probiotika nije doprinijela održavanju remisije. Održavanje remisije putem probiotika se uglavnom ostvaruje kroz obnavljanje funkcije i očuvanje integriteta crijevne sluznice, kompeticijom s patogenim mikroorganizmima te smanjivanjem lučenja proupalnih citokina, a poticanjem lučenja protuupalnih citokina. Nekoliko istraživanja je potvrdilo prethodne tvrdnje gdje se lučenje TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-23 koji oštećuju crijevni epitel, moduliralo primjenom sojeva iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Ipak važno je još jednom naglasiti da unatoč rezultatima istraživanja koja izgledaju obećavajuće, većina je provedena u *in vitro* uvjetima te je potrebno više kliničkih randomiziranih studija koji će pobliže istražiti mehanizme djelovanja probiotika te eventualno razmotriti njihovu primjenu kao učinkovitog lijeka. Zbog svega navedenog probiotici i dalje ostaju samo nadopuna postojećoj terapiji odnosno dodaci prehrani koji pacijentima mogu barem malo pomoći u svrhu održavanja remisije i poboljšanja kvalitete života (Saez-Lara i sur., 2015; Shen i sur., 2018; del Campo i sur., 2019).



### **3. ZAKLJUČAK**

Crijevna mikrobiota ima značajnu ulogu u oblikovanju kvalitete čovjekova života bilo da se radi o regulaciji imunskog odgovora ili modulaciji probave. Očigledno je kako brojni čimbenici utječu na njen razvoj no većina njih se može svojevrijem regulirati, a time se posredno kontrolira i zdravlje pojedinca. Sastav crijevne mikrobiote se ne smije zanemariti ni u teškim upalnim stanjima poput onog kod ulceroznog kolitisa. Iako ova kronična i još uvijek neizlječiva bolest zahtijeva adekvatnu terapiju lijekovima u svrhu postizanja remisije, pravilna prehrana te upotreba dodataka prehrani u obliku probiotika su se pokazali korisnim kao dopuna konvencionalnoj terapiji, a sve u svrhu održavanja homeostaze crijevne mikrobiote s obzirom da njena disbioza može itekako dovesti do pogoršanja osnovne bolesti.

## 4. LITERATURA

1. Aagard K., Riehle K., Ma J., Segata N., Mistretta T.A., Coarfa C., Raza S., Rosenbaum S., Van den Veyver I., Milosavljević A., Gevers D., Huttenhower C., Petrosino J., Versalović J. (2012) A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. doi:10.1371/journal.pone.0036466
2. Ananthkrishnan A. N., Khalili K., Konijeti G.G., Higuchi L.M., de Silva P., Fuchs C.S., Willett W.C., Richter J.M., Chan A.T. (2014) Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Chron's disease. *Gut* **63**: 776– 784.
3. Ananthkrishnan A. N., Khalili K., Konijeti G.G., Higuchi L.M., de Silva P., Korzenik J.R., Fuchs C.S., Willett W.C., Richter J. M., Chan A. T. (2014) A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Chron's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* **145**:970 – 977.
4. Andreis I., Batinić D., Čulo F., Grčević D., Lukinović-Škudar V., Marušić M., Taradi M., Višnjic D. (2010) *Imunologija*, 7. izd., Medicinska naklada, Zagreb. str.4,50 – 57,326 – 339.
5. Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., Li Y., Xia Y., Xie H. i sur. (2015) Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbiome* **17**: 690 – 703.
6. Belkaid Y., Hand T. (2014) Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* **157**: 121 – 141.
7. Bressler B., Marshall J.K., Bernstein C.N., Bitton A., Jones J., Leontiadis G.I., Panaccione R., Steinhart A.H., Tse F., Feagan B. (2015) Clinical practise guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* **148**: 1035 – 1058.
8. Brown S.R., Coviello L.C. (2015) Extraintestinal manifestations associated with inflammatory bowel disease. *Surgical Clinics of North America* **95**: 1245 – 1259.
9. da Silva B.C., Lyra A. C., Rocha R., Santana G.O. (2014) Epidemiology,demographics characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* **20**: 9458 – 9467.
10. David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N., Gootenberg D. B., Button J. E., Wolfe B. E., Ling A. V., Devlin A. S., Varma Y., Fischbach M. A. i sur. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* **505**: 559 – 563.
11. del Campo P.A.F., Pando A.D.O., Straface J.I., Vega J.R.L., Plata D.T., Lugo S.F.N., Hernandez D.A., Fortes T.B., Gutierrez-Kobeh L., Solano-Galvez S.G., Vasquez-Lopez

- R. (2019) The use of probiotic therapy to modulate the gut microbiota and dendritic cells responses in inflammatory bowel diseases. *Medical sciences (Basel,Switzerland)* **7**,33; doi:10.3990/medsci7020033.
12. DiBaise J. K.,Zhang H., Crowell M.D.,Brown K.R., Decker A.G.,Rittman E.B. (2008) Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clinic proceedings* **83**: 460 – 469.
  13. Discover Therapies (2019)How Ulcerative Colitis Can Change the Large Intestine <<https://discovertherapies.com/articles/136-how-ulcerative-colitis-can-change-the-large-intestine>>, Pristupljeno: 5. srpnja 2019.
  14. Elson C.O., Cong Y. (2012) Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* **3**:332 – 344.
  15. Frank D.N., Amand A.L.S., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R., (2007) Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **104**: 13780 – 13785.
  16. Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G., Catinella A.P.,Ng N., Umapathy C., Ziade N., Hashash J.G. (2019) A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month* <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>
  17. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. (2017) Human genetic variations and the gut microbiome in disease. *Nature Reviews Genetics* **18**:, 690–699.
  18. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Kornbluth A., Katz S., Safdi M., Woogen S., Regalli G., Yeh C., Smith-Hall N., Ajayi F. (2005) Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *American Journal of Gastroenterology* **100**: 2478 – 2485.
  19. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Vatn M.H., Moum B. (2007) Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of population-based follow-up study. *American Journal of Gastroenterology* **102**:1955 – 1963.
  20. Higuchi L.M., Khalili H., Chan A.T., Richter J.M., Bousvaros A., Fuchs C. S. (2012) A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *American Journal of Gastroenterology* **107**: 1399 – 1406.
  21. Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. (2011) Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal of Gastroenterology* **106**:563 – 573.

22. HUCUK (2015) Hrvatsko udruženje za Chronovu bolest i ulcerozni kolitis, <https://hucuk.hr/brosure-hucuk/> Pristupljeno: 5. srpnja 2019.
23. Kamada N., Seo S.U., Chen Y.G., Nunez G. (2013) Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* **13**:321 – 335.
24. Kim D., Zeng Y.M., Nunez G. (2017) The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Experimental & Molecular Medicine* **49**, e339; doi:10.1038/emm.
25. Lakatos P.L., Szamosi T., Lakatos L. (2007) Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World Journal of Gastroenterology* **13**:6134 – 6139.
26. Lammers K., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., Rizello F., Caramelli E., Matteuzzi D., Campieri M. (2003) Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* **38**: 165 – 172.
27. Lee D., Albenberg L., Compher C., Baldassano R., Piccoli D., Lewis J.D., Wu G.D. (2015) Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **148**: 1087 – 1106.
28. Ley R. E., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P. J., Ramey R. R., Bircher J. S., Schlegel M. L., Tucker T. A., Schrenzel M. D., Knight R., Gordon J. I. (2008) Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* **320**: 1647-1651.
29. Loftus V.E. Jr. (2004.) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, environmental influences. *Gastroenterology* **126**:1504 – 1517.
30. Malik T. A. (2015) Inflammatory bowel disease historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surgical clinics of North America* **95**: 1105 – 1122.
31. McCarthy J., O'Mahony L., O'Callaghan L., Sheil B., Vaughan E.E., Fitzsimons N., Fitzgibbon J., O'Sullivan G. C., Kiely B., Collins J. K. i sur. (2002) Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* **52**: 975 – 980.
32. Morgan X. C., Tickle T. L., Sokol H., Gevers D., Devaney K. L., Ward D. V., Reyes J. A., Shah S. A., LeLeiko N., Snapper S. B. i sur. (2012) Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome biology* **13**(9):R79. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
33. Ohkusa T., Koido S. (2015) Intestinal microbiota and ulcerative colitis. *Journal of Infection and Chemotherapy* **21**: 761 – 768.

34. Pickard M.J., Zeng Y.M. , Caruso R., Nunez G. (2017) Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological reviews* **279**: 70 – 89.
35. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. (2019) Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition* **10(S1)**:S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
36. Rodriguez-Reyna T.S., Martineze-Reyes C., Yamamoto-Furusho J.K. (2009) Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* **15**: 5517 – 5524.
37. Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E., Kurilshikov A., Korem T., Zeevi D., Costea P. I., Godneva A., Kalka I. N., Bar N. i sur. (2018) Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* **555** doi:10.1038/nature25973
38. Round J.L., Mazmanian S.K. (2010) Inducible Foxp3<sup>+</sup>regulatory T cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **107**: 12204 – 12209.
39. Saez-Lara M.J., Gomez-Llorente C., Plaza-Diaz J., Gil A. (2015) The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: a systematic review of randomized human clinical trials. *BioMed research international* 2015:505878. doi: 10.1155/2015/505878.
40. Sartor R.B. (2008) Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **134**:577 – 594.
41. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* **55**: 749 – 753.
42. Shen Z., Zhu C., Quan Y., Yang Z., Wu S., Lou W., Tan B., Wang X. (2018) Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical applications of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World Journal of Gastroenterology* **24**:5 – 14.
43. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., Swidsinski S., Loening-Baucke V., Ortner M., Weber J., Hoffma U., Schreiber S., Dietel M. (2002) Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **122**: 44 – 54.
44. Thursby E., Juge N. (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* **474**: 1823 – 1836.

45. Tjonneland A., Overvad K., Bergmann M.M., Nagel G., Linseisen J., Hallmans G., Palmqvist R., Sjodin H., Hagglund G., Berglund G. i sur. (2009) Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a Europe prospective cohort study. *Gut* **58**: 1606 – 1611.
46. Zeuthen L.H., Fink L.N., Frokiaer H. (2008) Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor-beta. *Immunology* **123**: 197 – 208.

## Izjava o izvornosti

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

---

Luka Batur