



## ULOGA MIKROBIOTE CRIJEVA KOD SINDROMA IRITABILNOG KOLONA

Hadisa Babačić, Hena Mehmedović

Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu

### SAŽETAK

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS) je kompleksan funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog trakta koji se manifestira kroz hroničnu abdominalnu bol ili nelagodu, praćenu promjenama u funkciji crijeva. IBS se klasificira kao funkcionalni gastrointestinalni poremećaj (FGID), što znači da se simptomi ne mogu direktno pripisati detektiranim strukturnim ili metaboličkim abnormalnostima. Osnovni simptomi uključuju abdominalnu bol ili nelagodu, promjene u defekaciji, učestalosti stolice ili izgledu stolice. IBS se dijagnosticira na osnovu kliničkih kriterija, najpoznatiji su Rome IV kriterijumi, koji zahtijevaju ponavljajuću abdominalnu bol najmanje jednom nedjeljno u protekla tri mjeseca, uz prisustvo dva ili više povezanih simptoma. Patofiziologija IBS-a je složena i multifaktorska, uključujući genetske, gastrointestinalne, neurološke faktore te ulogu mikrobioma crijeva. Nedavna istraživanja su usmjerena na ulogu crijevnog mikrobioma u patogenezi IBS-a, istražujući disbiozu, promjene u motilitetu crijeva, inflamaciju sluznice i ulogu centralnog nervnog sistema. Antibiotici igraju značajnu ulogu u istraživanju IBS-a, jer studije pokazuju da izloženost antibioticima može biti faktor rizika za razvoj ovog sindroma. Antibiotici mijenjaju sastav mikrobiote crijeva, smanjujući raznolikost i promičući rast patogenih bakterija poput Enterobacteriaceae, što može doprinijeti upalnim procesima u crijevima. Terapijski pristupi koji ciljaju modulaciju mikrobiote, kao što su probiotici, prebiotici, simbiotici i određeni antibiotici (kao što je rifaksimín), pokazali su se korisnima u liječenju određenih podskupina pacijenata s IBS-om. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjela kompleksna interakcija između mikrobiote crijeva i patogeneze IBS-a, što može dovesti do razvoja personaliziranih terapijskih pristupa za pacijente s ovim sindromom.

**Ključne riječi:** *IBS, FGID, abdominalna bol, promjene u defekaciji, mikrobiom crijeva, disbioza, antibiotici, probiotici, rifaksimín, personalizirani pristupi.*

#### **Autor za korespondenciju:**

*Hadisa Babačić, dipl. ing. MLD,*

*Tel. 062/047-702*

*E-mail: hadisa.babacic@fzs.unsa.ba*





## 1. UVOD

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS) je složen funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog trakta (FGID) koji se manifestira kroz hroničnu abdominalnu bol ili nelagodu, praćenu promjenama u funkciji crijeva. IBS nije povezan s strukturnim ili biohemijskim abnormalnostima koje su detektirane trenutnim dijagnostičkim alatima, i karakterizira ga abdominalna bol ili nelagoda, nepravilnosti u stolici i nadutosti (1).

### 1.1 Patofiziologija IBS-a

Patofiziologija IBS-a uključuje disfunkciju autonomnog nervnog sistema (ENS), gastrointestinalne, okolišne i genetske faktore. ENS igra važnu ulogu u gastrointestinalnoj funkciji i disregulacija ENS-a povezana je s nekoliko probavnih poremećaja. Osovina mozak-crijeva je naziv za dvosmjerni odnos između nervnog sistema i crijeva. Signalizacija duž ovih putanja stvara složenu neuronsku, hormonsku i imunološku mrežu, omogućavajući dvosmjernu regulaciju gastrointestinalnog i središnjeg nervnog sistema (2).

### 1.2 Faktori uključeni u patofiziologiji IBS-a

Deregulacija ose mozak-crijeva modificira motoričke, senzorske, autonomne i sekretorne funkcije gastrointestinalnog sistema, što zauzvrat mijenja intestinalnu pokretljivost, propusnost crijeva, visceralnu osjetljivost i sistem crijevne mikrobiote, faktori koji su uključeni u patogenezu IBS-a. Promjene u intestinalnoj pokretljivosti koje su često prisutne kod IBS-a smatraju se posredovane promijenjenim metabolizmom serotonina (5-HT). Serotonin je oslobođan iz enterochromafinskih stanica ENS-a kako bi potaknuo peristaltiku crijeva te modificirao sekretorno i vazodilatatorno djelovanje. Deregulacija ENS-a može dovesti do povećane ili smanjene sekrecije 5-HT, što se može manifestirati kao dijareja ili zatvor, naročito (2).

## 2. Mikrobiota crijeva i njena uloga u homeostazi domaćina

Ljudski mikrobiom probavnog trakta je zajednica mikroorganizama koji naseljavaju gastrointestinalni trakt i sastoji se od otprilike  $10^{14}$  bakterijskih stanica. Kod zdravih odraslih osoba, više od 90% bakterija u crijevima pripada četiri dominantna filuma, a to su Firmicutes, *Bacteroidetes*,



*Actinobacteria* i *Proteobacteria*. Mikrobiom probavnog trakta smatra se neophodnim "organom" unutar tijela s jasno definiranim metaboličkim i imunološkim funkcijama. Većina njegovih efekata posredovana je putem metabolita. Neki od najvažnijih uloga mikrobioma probavnog trakta uključuju metabolizam prehrambenih spojeva, sintezu vitamina, regulaciju imunološkog odgovora, održavanje integriteta intestinalne epitelne barijere te zaštitu od enteričkih patogena (3).

### **3. Savremeni koncept IBS-a: Evoluirajuća uloga mikrobioma probavnog trakta**

Mehanizmi uključeni u patogenezi IBS-a obuhvataju visceralnu hiperosjetljivost, oštećenu pokretljivost crijeva, povećanu propusnost crijevne stijenke, emocionalne poremećaje i promjene u imunološkom sistemu. Koncept "osovine mikrobioma-probava-mozak" predložen je, podržavajući ključnu ulogu mikrobnog disbioza u razvoju simptoma IBS-a (4).

#### **3.1 Mikrobiota i poremećaji motiliteta/osjetljivosti**

Enteroendokrini sistem modulira motornu i senzornu funkciju crijeva putem sekrecije

neuropeptida i neurotransmitera. Bakterijski metaboliti su sposobni stimulirati proizvodnju nekoliko neuropeptida, uključujući neuropeptid Y, peptid YY, glukagonu-sličan peptid-1 (GLP-1), kolecistokinina i supstancu P (5).

#### **3.2 Mikrobiota kao regulator stresa i emocionalnih odgovora**

Fiziološki odgovor na stres posredovan je putem hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osi. Mikrobiota crijeva je uključena u regulaciju aktivnosti HPA osi. Promjene u mikrobioti crijeva mogu utjecati na oslobađanje grelina i galanina, endokrinih peptida koji doprinose stresnom odgovoru putem modulacije CRH-a, ACTH-a i sekrecije glukokortikoida (6).

#### **3.3 Mikrobiota i imunitet domaćina**

Primjerice, povećan broj mastocita smještenih u blizini enteričkih živčanih vlakana pronađen je u biopsijama kolona pacijenata s IBS-om i povezan je sa težinom simptoma. Bakterije u crijevima igraju važnu ulogu u modulaciji imunološkog odgovora (7).

#### **3.4 Mikrobiota i integritet crijevne barijere**

Intestinalna epitelna barijera je od velike važnosti za homeostazu crijeva, budući da



sprječava translokaciju luminalnih antigena do sluznice, čime se sprječava razvoj upale sluznice niskog stepena u zidu crijeva. Mikrobiota crijeva je važan određujući faktor integriteta intestinalne epitelne barijere (8).

#### **4. Sastav mikrobiote kod pacijenata s IBS-om**

Značajna količina literature je objavljena o kompozicijskim promjenama mikrobiote crijeva kod pacijenata s IBS-om. Iako su podaci iz tih studija nekonzistentni i često suprotstavljeni.

Najznačajniji nalazi u ovim studijama uključuju:

- a) Smanjenu različitost mikrobiote kod pacijenata s IBS-om u usporedbi sa zdravim kontrolama.
- b) Smanjen broj bakterija iz roda *Faecalibacterium*, koje su poznate po proizvodnji butirata, kod pacijenata s IBS-om.
- c) Povećan broj *Enterobacteriaceae*, uključujući patogene poput *Escherichia coli*, kod pacijenata s IBS-om.

- d) Smanjenje prisutnosti *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* kod pacijenata s IBS-om.

Disparitet u nalazima možda je posljedica razlika u proučavanoj populaciji (npr. dob, način života, početna kompozicija mikrobiote, prethodna upotreba antibiotika i/ili probiotika te dijagnostički kriteriji za IBS) i metodoloških problema, poput dizajna studije te metoda za procjenu mikrobiote i analize podataka (9).

#### **5. Antibiotici, mikrobiota crijeva i IBS**

Otkriće antibiotika u ranom 20. stoljeću bilo je velik korak u historiji medicine, jer je promijenilo prirodni tok većine infektivnih bolesti i spasilo nebrojene živote. Sve više dokaza ukazuje na to da izloženost antibioticima u ranom životu povećava rizik od pretilosti te autoimunih i alergijskih bolesti (10).

Postoji sve veći interes za utjecaj antibiotika na sastav mikrobioma crijeva. Opsežna istraživanja utvrdila su da antibiotici izazivaju dramatičan gubitak raznolikosti i značajne promjene u sastavu zajednice (11).

##### **5.1 Antibiotici kao riziko faktori u nastanku IBS-a**

Podaci iz velikih kohortnih i studija kontrola slučaja ukazuju da su antibiotici faktora



rizika za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, posebno sindrom iritabilnog crijeva (IBS) (12).

### 5.2 Sličnosti u mikrobioti crijeva između pacijenata s IBS-om i onih nakon izloženosti antibioticima

Analiza podataka o promjenama u mikrobioti crijeva kod pacijenata s IBS-om i onih nakon izloženosti antibioticima otkriva neke

zajedničke značajke i trendove. Na primjer, opaženo je smanjenje mikrobne raznolikosti i smanjenje obilja *Faecalibacterium*, posebno *F. prausnitzii*, u oba slučaja. *F. prausnitzii* je jedna od najobilnijih bakterijskih vrsta u crijevima, iskazuje antiupalne učinke inhibicijom proizvodnje IL-8, poticanjem izlučivanja IL-10 i povećanjem regulacijskih T-stanica. Prikazano u Tabeli 1. (13).

**Tabela 1. Sličnosti u mikrobioti crijeva kod pacijenata s IBS-om i nakon izloženosti Antibioticima**

Kategorija	Mikrobiota crijeva kod pacijenata s IBS-om	Mikrobiota crijeva nakon izloženosti antibioticima
Raznolikost	Smanjena raznolikost	Smanjena raznolikost
<i>Faecalibacterium</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
<i>Enterobacteriaceae</i>	Povećano obilje	Povećano obilje
<i>Bifidobacterium</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
<i>Lactobacillus</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
<i>F. prausnitzii</i>	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje
IL-8	Povećana produkcija	Povećana produkcija
IL-10	Smanjena produkcija	Smanjena produkcija
T-regulatorne stanice	Smanjeno obilje	Smanjeno obilje



U oba slučaja, opažena je smanjena raznolikost mikrobiote, smanjeno obilje *Faecalibacterium*, posebno *F. prausnitzii*, i smanjeno obilje *Bifidobacteriuma* i *Lactobacillus*. Također, povećana je produkcija IL-8 i smanjena produkcija IL-10, što može dovesti do povećanja upale i smanjenja regulacijskih T-stanica.

## 6. ZAKLJUČAK

Istraživanja o ulozi mikrobiote crijeva u sindromu iritabilnog crijeva ukazuju na kompleksnost interakcija između mikroba, domaćina i okoliša u patogenezi ove bolesti. Iako su rezultati studija često heterogeni, postoji konsenzus o tome da IBS može biti povezan s disbiozom, odnosno promjenama u sastavu i funkciji mikrobiote. Smanjena raznolikost mikrobnog sastava i disbalans između "korisnih" i "štetnih" bakterija često

su zabilježeni u pacijenata s IBS-om. Istraživanja su pokazala da terapijski pristupi usmjereni na modulaciju mikrobiote, poput probiotika, prebiotika, simbiotika i antibiotcima, mogu imati određeni terapijski učinak u određenim podskupinama pacijenata s IBS-om. Međutim, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjelo kompleksno interakcijsko okruženje mikrobiote crijeva i njena uloga u patogenezi IBS-a. Dodatna istraživanja trebaju uključiti veće i bolje definisane uzorke pacijenata, standardizirane metode analize mikrobiote te longitudinalne studije praćenja kako bi se bolje razumjeli dinamički procesi koji se odvijaju u mikrobioti tokom različitih stadija bolesti i različitih terapijskih intervencija. Ovi napori mogu dovesti do razvoja personaliziranih terapijskih pristupa za pacijente s IBS-om, pružajući im poboljšanje u simptomima i kvaliteti života.



## LITERATURA

1. Bilić A, Jurčić D, Mihanović M. Funkcionalne gastrointestinalne bolesti: sindrom iritabilnoga crijeva. *Medicus*. 2006;15(1):63-71.
2. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;1(2):133-146. Epub 2016 Sep 8.
3. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 473-493.
4. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, Ntourakis D, Christodoulou DK, Agouridis AP. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 554-564.
5. Worthington JJ, Reimann F, Gribble FM. Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 3-20.
6. Li ZY, Zhang N, Wen S, Zhang J, Sun XL, Fan XM, Sun YH. Decreased glucagon-like peptide-1 correlates with abdominal pain in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 459-465.
7. Fukudo S, Nakamura M, Hamatani T, Kazumori K, Miwa H. Efficacy and Safety of 5-HT<sub>4</sub> Receptor Agonist Miansapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 538-546.e8.
8. Ait-Belgnaoui A, Payard I, Rolland C, Harkat C, Braniste V, Théodorou V, Tompkins TA. *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 138-146.



9. Lee C, Doo E, Choi JM, Jang SH, Ryu HS, Lee JY, Oh JH, Park JH, Kim YS; Brain-Gut Axis

Research Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: 18 Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 349-362.

10. Kim HS, Lim JH, Park H, Lee SI. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of

postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute *Shigella* infection-an

observation in a small case control study. *Yonsei Med J*; 51: 45-51.

11. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352.

12. Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, Gut microbiota

composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med* 2018; 10.

13. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016; 65: 1906-1915.





## THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Babačić H, Mehmedović H.

Faculty of Health Studies University of Sarajevo

### ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a complex functional disorder of the gastrointestinal tract that manifests itself through chronic abdominal pain or discomfort, accompanied by changes in bowel function. IBS is classified as a functional gastrointestinal disorder (FGID), meaning that the symptoms cannot be directly attributed to detected structural or metabolic abnormalities. Basic symptoms include abdominal pain or discomfort, changes in defecation, stool frequency or stool appearance. IBS is diagnosed based on clinical criteria, the most famous being the Rome IV criteria, which require recurrent abdominal pain at least once a week for the past three months, with the presence of two or more associated symptoms. The pathophysiology of IBS is complex and multifactorial, including genetic, gastrointestinal, neurological factors, and the role of the gut microbiome. Recent research has focused on the role of the gut microbiome in the pathogenesis of IBS, investigating dysbiosis, changes in gut motility, mucosal inflammation, and the role of the central nervous system. Antibiotics play a significant role in IBS research, as studies show that exposure to antibiotics may be a risk factor for the development of this syndrome. Antibiotics alter the composition of the gut microbiota, reducing diversity and promoting the growth of pathogenic bacteria such as Enterobacteriaceae, which can contribute to inflammatory processes in the gut. Therapeutic approaches targeting modulation of the microbiota, such as probiotics, prebiotics, symbiotics, and certain antibiotics (such as rifaximin), have been shown to be beneficial in the treatment of certain subgroups of patients with IBS. Further research is needed to better understand the complex interaction between the gut microbiota and the pathogenesis of IBS, which may lead to the development of personalized therapeutic approaches for patients with this syndrome.

**Key words:** IBS, FGID, abdominal pain, changes in defecation, gut microbiome, dysbiosis, antibiotics, probiotics, rifaximin, personalized approaches.

### **CORRESPONDING AUTHOR**

*Hadisa Babačić, graduate engineer in MLD*

*Tel: 062/047-702*

*E-mail: hadisa.babacic@fzs.unsa.ba*

