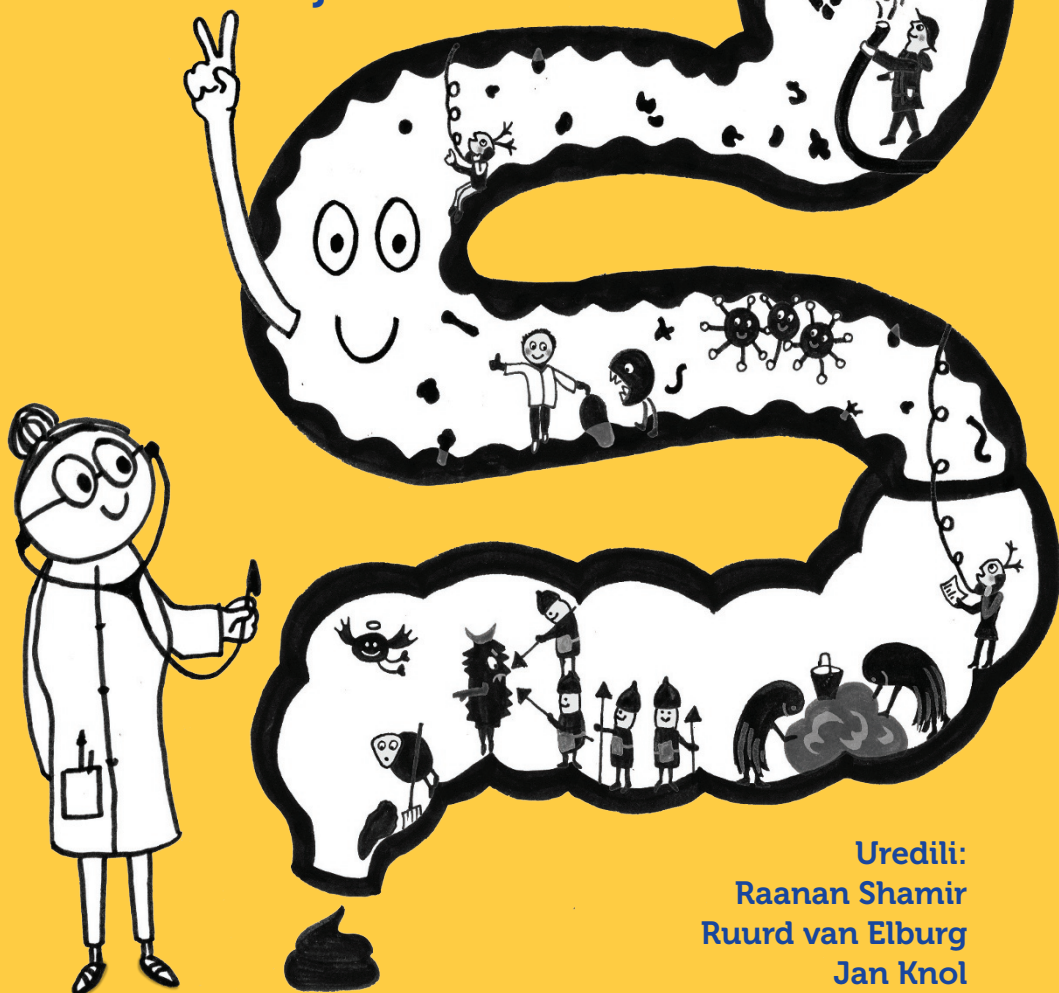


Zdravlje creva u ranom
životnom dobu:

Značaj crevne flore
i ishrane za razvoj i
buduće zdravlje



Uredili:
Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Urednici:

Profesor Raanan Shamir

Predsednik, Institut za gastroenterologiju, ishranu i bolesti jetre
(Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases)
Zdravstveni pedijatrijski centar Šnajder iz Izraela
(Schneider Children's Medical Center of Israel)
Profesor pedijatrije, Medicinski fakultet Sakler
(Professor of Pediatrics, Sackler Faculty of Medicine)
Univerzitet u Tel Avivu, Izrael (Tel Aviv University, Israel)

Profesor Ruurd van Elburg

Profesor koji se bavi ishranom u ranom životnom dobu (Professor of Early Life Nutrition)
Pedijatrijska bolnica Ema (Emma Children's Hospital)
Univerzitet u Amsterdamu (University of Amsterdam)
Glavni centar za nauku (Chief Scientific Office)
Danone istraživački centar za ishranu (Danone Nutrition Research), Holandija

Profesor Jan Knol

Profesor za mikrobiologiju creva u ranom životnom dobu
(Professor of Intestinal Microbiology in Early life)
Wageningen Univerzitet (Wageningen University)
Direktor - Katedra za biologiju i mikrobiologiju creva
(Director - Gut Biology & Microbiology Platform)
Danone Nutricia Research, Holandija

Profesor Christophe Dupont

Šef odeljenja za pedijatriju - gastroenterologiju
(Head of the Pediatrics - Gastroenterology Department)
Service d'Explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques
Hôpital Necker-Enfants Malades, Francuska

Saradnici:

Dr Bernd Stahl

Direktor, Istraživanje humanog mleka (Director, Human Milk Research)
Danone Nutricia Research, Holandija

Dr Rocio Martin

Viši mikrobiolog za abdomen
(Senior Gut Microbiologist)
Danone Nutricia Research, Singapur

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Ilustracija na naslovnoj strani © Jill Enders 2015. Reprodukovano uz dozvolu.

Jill Enders je nemačka grafička dizajnerka koja je specijalizovana za komunikaciju u oblasti nauke i dobitnica je stipendije društva Hajnrih Herc (Heinrich Hertz Society).

Objavlivanje ove knjige Essential Knowledge Briefing podržano je neograničenim bespovratnim sredstvima organizacije Danone Nutricia Research.

Rečnik

ESPGHAN	Evropsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
FOS	frukto-oligosaharidi
GOS	galakto-oligosaharidi
GI	gastrointestinalni
OSHM	oligosaharidi iz humanog mleka
ZBC	zapaljenska bolest creva
SRC	sindrom razdražljivih creva
IgA	imunoglobulin A
IgE	imunoglobulin E
dIFOS	dugolančani frukto-oligosaharidi
NEK	nekrotizirajući enterokolitis
OS	oligosaharidi
KLMK	kratkolančane masne kiseline
KLGOS	kratkolančani galakto-oligosaharidi
SZO	Svetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

Rečnik.....	4
Poglavlje 1: Sistem za varenje kod novorođenčeta i njegove dinamičke funkcije.....	6
Uvod.....	7
Optimalna funkcija creva.....	8
Dinamičke funkcije sistema za varenje.....	9
Izvorni materijali i dodatna literatura.....	13
Poglavlje 2: Moć crevne flore	14
Crevna flora i njena raspodela.....	15
Lični „potpis“ crevne flore.....	17
Blagotvorne funkcije crevne flore.....	17
Uloga crevne flore u očuvanju zdravlja i dobrog zdravstvenog stanja	22
Terapijski pristupi.....	26
Izvorni materijali i dodatna literatura.....	29
Poglavlje 3: Rana bakterijska kolonizacija creva	34
Značaj rane bakterijske kolonizacije creva kod novorođenčeta.....	35
Uspostavljanje crevne flore u ranom životnom dobu.....	35
Opšti faktori koji utiču na ranu bakterijsku kolonizaciju.....	40
Uticaj trudnoće na majčinu crevnu floru.....	41
Dejstvo antibiotika na crevnu floru kod novorođenčeta.....	42
Prevremeno rođena deca i deca sa malom težinom na rođenju.....	43
Izvorni materijali i dodatna literatura.....	46
Poglavlje 4: Ishrana i zdravlje creva u ranom životnom dobu	51
Sastav humanog mleka.....	52
Oligosaharidi humanog mleka.....	55
Značaj kratkolančanih masnih kiselina.....	56
Bakterije u humanom mleku.....	57
Uticaji putem ishrane sa prebioticima, probioticima i sinbioticima.....	58
Izvorni materijali i dodatna literatura.....	70
Poglavlje 5: Pregled i dalja uputstva	76
Rezime	77
Pravci budućih istraživanja.....	77
Izvorni materijali i dodatna literatura.....	81

Poglavlje 1

Sistem za varenje kod
novorođenčeta i njegove
dinamičke funkcije

Uvod

Period od začeca do ranog životnog doba je jedinstven i fascinantan period rasta koji postavlja temelje za buduće zdravlje. Naročito se period od prvih 1.000 dana, od momenta začeca do približno drugog rođendana deteta, često pominje kao period od velike važnosti za prevenciju. Epidemiološke, kliničke i nekliničke studije širom sveta povezale su uticaj pojedinih faktora životne sredine u ranom životnom dobu sa razlikama u ekspresiji genetskih i bioloških karakteristika, koje za posledicu imaju stvaranje obrazaca vezanih za zdravlje i oboljenja tokom kasnijeg perioda života.¹

Značajne promene u ishrani u ranom životnom dobu, od izvora *in utero* do unosa mleka, a potom i uvođenja čvrste hrane, samo su neki od najznačajnijih mehanizama programiranja koji utiču na razvoj bioloških sistema organizma tokom ovog perioda.¹ Posebno je potvrđena važnost humanog mleka u ranom životnom dobu.¹

Zdrav razvoj creva je veoma važan iz mnogo razloga. Rad creva doprinosi ukupnom zdravlju tako što omogućava varenje i apsorpciju hranljivih materija i tečnosti kako bi se sprečila pothranjenost i dehidracija; creva predstavljaju i barijeru protiv infektivnih agensa, podstiču mukoznu i sistemsku podnošljivost kako bi se sprečio nastanak alergija i daju signale mozgu za održavanje homeostaze.²

Ova knjiga Essential Knowledge Briefing je prva u nizu koja istražuje zdravlje i razvoj creva u ranom životnom dobu. Treba da posluži kao praktičan vodič za zdravstvene radnike koje

naročito interesuje zdravlje novorođenčadi. Ova prva knjiga Essential Knowledge Briefing razmatra ulogu razvoja crevne flore u pogledu zdravlja i bolesti kod ljudi, kako kratkoročno, tako i dugoročno, i sadrži najnovije informacije o vrstama mikroba koji su najčešće prisutni u crevima, opsegu funkcija koje oni obavljaju, kao i faktorima koji utiču na kolonizaciju i oblikuju razvoj crevne flore u ranom životnom dobu. Ona takođe istražuje i potencijal za poboljšanje zdravlja creva putem namerne izmene sastava crevne flore kod novorođenčadi. Druga knjiga Essential Knowledge Briefing razmatra dijagnostikovanje i lečenje najčešćih problema sa varenjem kod trudnica i novorođenčadi.

Sastav creva kod odraslih ljudi

- **70-80% imunih ćelija u organizmu** je skoncentrisano u crevima, što stvara crevno-specifičan imuni sistem³
- **100 miliona neurona** koji proizvode različite neurotransmitere koji regulišu raspoloženje i osećaj sitosti se nalazi u crevima⁴
- **95% ukupnog serotonina u telu** se nalazi u crevima⁵
- Otprilike **100 triliona bakterija** živi u crevima⁶

Optimalna funkcija creva

Termin „zdravlje creva“ obuhvata više aspekata creva, uključujući i efikasno varenje i apsorpciju hranljivih materija, optimalnu barijernu funkciju creva, normalan i stabilan sastav crevne flore, efikasan imunološki status i opšte dobro zdravstveno stanje.² (Slika 1). Sa medicinske tačke gledišta, teško je tačno definisati i proceniti zdravlje creva. Zdravlje creva je definisano kao „stanje dobrog fizičkog i mentalnog zdravlja, bez gastrointestinalnih (GI) smetnji zbog kojih su



GI, gastrointestinalni; IgA, imunoglobulin A.

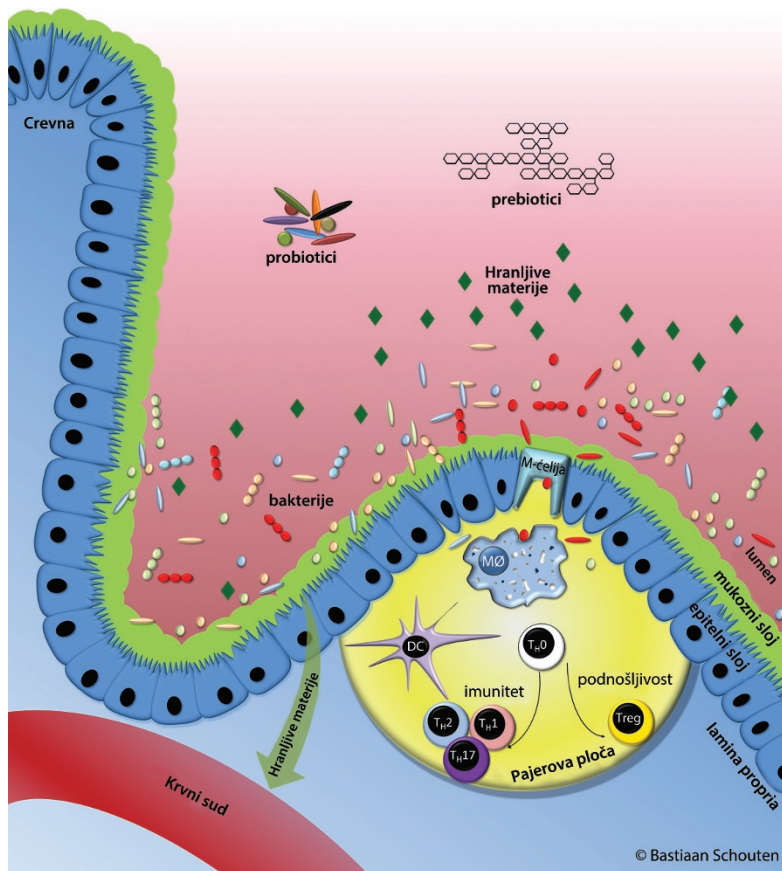
Slika 1. Potencijalni pokazatelji zdravlja creva*²

* Ovo su opšti pokazatelji koji nisu specifični za period detinjstva

potrebne posete lekaru, bez indikacija ili rizika za oboljenje creva, i bez potvrđene bolesti creva“.²

Dinamičke funkcije sistema za varenje

GI sistem koji normalno funkcioniše može efikasno da vari hranu i apsorbuje hranljive materije čime pruža svu energiju i hranljive materije koje su telu potrebne i pritom se redovno oslobađa od otpadnih materija. Nakon početnog varenja u želucu, apsorpcija se odvija u tankom i debelom crevu, pojačana lučenjima ispupčenja obloge GI trakta pod nazivom crevne resice (**Slika 2**), koja povećavaju efektivnu površinu creva za apsorpciju. Tanko crevo apsorbuje hranljive materije koje se



Slika 2. Šematski prikaz dela tankog creva, uključujući i crevnu resicu.

Hranljive materije se vare i apsorbuju putem GI trakta u krvotok. Dolazi do interakcije sa prebionicima i probioticima u lumen tankog creva. Tokom ovog procesa postoji i nadzor od strane imunog sistema, uključujući i dendritične ćelije (dendritic cells, DC), makrofage (MΦ) i više T-pomaćakih ćelija (TH0, TH1, TH2, TH17 i Treg) u Pajerovoj ploči.

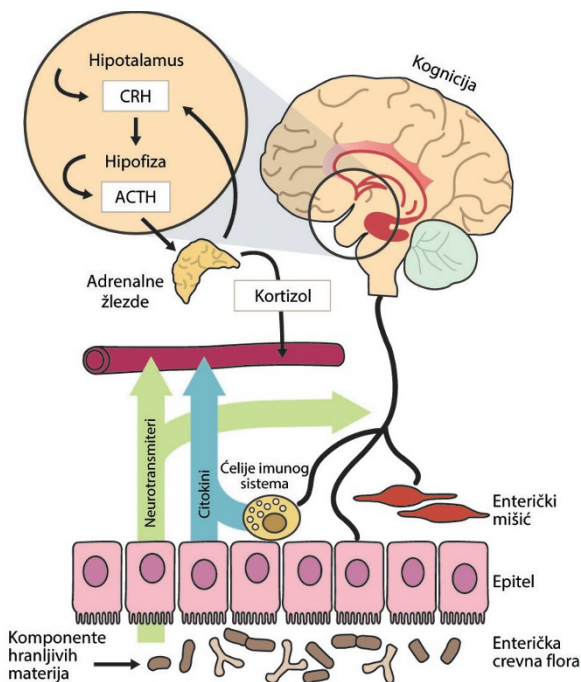
Slika je reprodukovana uz dozvolu Baastian Schouten, Danone Nutricia Research, Holandija

oslobađaju iz hrane; hrana koja ne može da se svari pomoću ovih enzima zatim prolazi u debelo crevo, gde se veliki deo te hrane razgrađuje putem enzima koje luče mikroorganizmi u crevima (crevna flora – vidi **Poglavlje 2 i Poglavlje 3**).

GI motilitet predstavlja važan aspekt funkcije creva, a kontroliše ga prisustvo hrane, delovanje autonomnih nerava i doprinos crevnih hormona. Unos hrane podstiče kontrakcije zidova želuca, a potom i pražnjenje želuca, peristaltiku i druge oblike motiliteta.⁷ Izgleda da na GI motilitet takođe utiče i sastav crevne flore.⁸

Creva imaju nekoliko važnih funkcija pored varenja i apsorpcije. Epitelni sloj creva, zajedno sa zaštitnim slojem lumena creva, naziva se „GI barijera“. GI barijera je mnogo više nego samo mehanička barijera; to je složen funkcionalni entitet koji omogućava odbranu putem dinamičkog imunog sistema, izvršava metaboličke funkcije i omogućava komunikaciju između crevne flore i mozga putem imunološkog, endokrinog i puteva enteričkog nervnog sistema – koja se naziva „moždano-crevna osovina“. ^{2,9} Stoga se enterički nervni sistem ponekad naziva i „drugi mozak“¹⁰ (**Slika 3**). Posredovanje na moždano-crevnoj osovini vrše i luminalni epitelni hemosenzori koji mogu da odgovore na signale koji se odnose na bakterijske metabolite prisutne u luminalnom prostoru i da ih prenesu.¹¹

Složeno međusobno dejstvo ovih faktora je neophodno za pravilan razvoj i funkcionisanje imunog sistema, kao i za razvoj samog mozga od trenutka rođenja.¹¹



Slika 3. Recipročna interakcija između crevne flore i mozga

Recipročna interakcija između crevne flore i mozga. Crevna flora može da izmeni rad i razvoj mozga putem imunološke signalizacije (npr. pro- i anti-inflamatorni citokini, hemokini i imune čelije), endokrinih i nervnih puteva. Obratno, mozak može da utiče na creva putem neurotransmitera koji utiču na imunološku funkciju i putem promena u nivou kortizola, crevnog motiliteta i propustljivosti. Komponente hranljivih materija mogu da ispoljavaju svoje dejstvo na ove komunikacione puteve. ACTH, adrenokortikotropni hormon (adrenocorticotrophic hormone); CRH, kortikotropin-oslobađajući hormon (corticotropin-releasing hormone).

Preneto uz dozvolu Macmillan Publishers Ltd [sic: Ltd.]: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. *Pediatr Res.* 2015 Jan;77(1-2):148-155), copyright 2015.

Bolje razumevanje razvoja creva tokom ranog detinjstva je od vitalnog značaja za neodložno, kao i za dugoročno preduzimanje koraka u cilju održavanja dobrog zdravstvenog stanja. Stoga je kliničko istraživanje, naročito u pogledu dinamičkog razvoja, uspostavljanja i funkcija crevne flore tokom prvih meseci i godina nakon rođenja, polje istraživanja koje se brzo širi i koje ima potencijal da utiče na zdravlje tokom celog života.

Izvorni materijali i dodatna literatura

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494–504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922–G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;344:1106–1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48–63.
6. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50:438–446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481–503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277–2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148–155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453–66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003726.

Poglavlje 2

Moć crevne flore

Crevna flora i njena raspodela

Mikrobi, a naročito bakterije, kolonizuju svaku površinu u telu koja je izložena spoljnom okruženju, uključujući kožu, usne/nosne šupljine, urogenitalni i GI trakt.¹ Pored toga, za nekoliko organa u telu za koje se smatra da su sterilni, uključujući pluća,² mlečne žlezde³ i posteljicu,⁴ utvrđeno je da poseduju jedinstvene i dinamične zajednice mikroba.

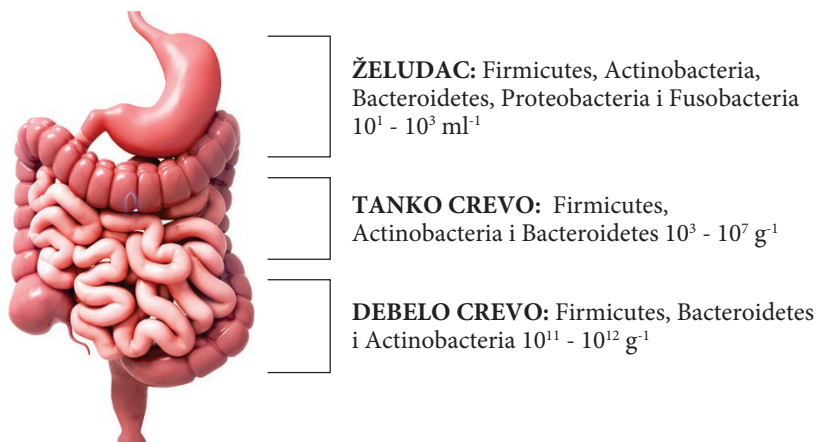
Od svih mesta, creva su, a naročito debelo crevo, najgušće naseljena,^{1,5} sa približno 1.000 različitih vrsta poznatih preovladavajućih bakterija.^{6,7} U crevima svake osobe može da se nađe otprilike 160 vrsta ovih bakterija.⁸ Bakterije u crevima obuhvataju i „komensalne“ (rezidentne) bakterije i prolazno unete bakterije koje koegzistiraju u složenom stanju simbioze i ravnoteže.⁹ Ljudska creva sadrže otprilike 10^{14} bakterijskih ćelija – deset puta više od broja ćelija koje čine celo ljudsko telo^{1,3,10} – i sadrže raznovrstan, dinamičan mikrobni ekosistem koji je od suštinskog značaja za funkciju creva.³ Ovaj složeno mnoštvo komensalnih mikroba u crevima je poznato pod nazivom „crevna flora“.

Mikrobi u crevima uglavnom spadaju u četiri glavne podgrupe: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria*. Sastav crevne mikroflore je pod uticajem složenih fizioloških, kulturnih i ekoloških faktora, uključujući:^{5,9,11-13}

- način isporuke
- porodičnu sredinu
- gestacijsku starost pri rođenju
- ishranu

- bolest
- stres
- način života
- higijenu
- primenu antibiotika

Raspodela crevne mikroflore varira u zavisnosti od mesta u GI traktu¹ (**Slika 4**).¹⁵ Uslovi koji utiču na ovu raspodelu obuhvataju motilitet creva, pH creva, snabdevanje hranjivim materijama i njihov sastav, kao i izlučivanja u GI trakt kao što su kiseline, enzimi i sluz.¹ Gustina populacije mikroba se povećava od želuca do tankog creva i od tankog do debelog creva, i odražava pH koji postupno raste, kao i različite funkcije varenja ovog niza organa. Na primer, gust i raznovrstan ekosistem mikroba se nalazi u debelom crevu, gde mikrobi fermentiraju nesvarenu hranu.^{1,14}



Slika 4. Raspodela ključnih bakterijskih podgrupa u gastrointestinalnom sistemu kod ljudi¹⁵

Blagotvorne funkcije crevne flore

Iako nekoliko uobičajenih bakterijskih podgrupa i rodova sačinjavaju crevnu floru, sastav na nivou vrsta se značajno razlikuje od osobe do osobe^{5,11} i jedinstven je za svakog pojedinca.^{6,16} Zanimljiva je činjenica da iako genotip domaćina ima važnu ulogu u određivanju bakterijskog sastava creva,¹⁷ identični blizanci imaju samo od 50% do 80% istih vrsta mikroba u crevnoj flori.^{5,17} Sastav crevne flore takođe varira kod iste osobe tokom vremena,^{5,9} uglavnom usled slučajnih faktora okoline.¹⁸ Ipak, sastav se obično vraća u prvobitno stanje nakon kratkoročnih poremećaja usled, na primer, bolesti ili primene antibiotika.¹⁹ Stoga je nemoguće definisati univerzalni standard za sastav crevne flore.¹¹

Međutim, uprkos ovim velikim razlikama između osoba u sastavu zajednice mikroba, funkcionalnost sadržaja gena u crevnom „mikrobiomu“ (kolektivni genom mikroorganizama) je uglavnom isti u celoj ljudskoj populaciji i predstavlja osnovni mikrobiom na funkcionalnom nivou.⁵ Umesto da se fokusira na osnovnu grupu vrsta, trenutno razmišljanje je usmereno na definisanje osnovnih funkcija koje obavljaju mikrobi u zdravim crevima.

Blagotvorne funkcije crevne flore

Crevna flora ima više funkcija u koje spadaju nutritivna, fiziološka, metabolička i imunološka funkcija (**Slika 5**).¹

1. Varenje hranljivih materija

Crevna flora je zajednički uključena u efikasnu obradu hranljivih materija, uključujući nekoliko hranljivih materija za koje crevima nedostaju enzimi kako bi ih samostalno

svarila, kao što su skrob i dijetetska vlakna.¹ Odnos domaćin-mikrob je simbiotski odnos; mikrobi u crevima, a naročito u debelom crevu, mogu da koriste ove nesvarljive hranljive materije za vlastiti rast kao izvor hrane koji lako fermentiše, uz istovremeno poboljšanje biodostupnosti i apsorpcije putem stvaranja nusproizvoda koji su korisni ljudskom organizmu.^{3,20,21}

Nusproizvodi obuhvataju jedinjenja kao što su kratkolančane masne kiseline (KLMK), uključujući sirćetnu kiselinu, mlečnu kiselinu i buternu kiselinu, nastala razgradnjom neapsorbovanih poli- i oligosaharida (OS), koja se apsorbuju u debelom crevu i koriste se kao izvor energije od strane domaćina.^{1,14,20-22} Procenjuje se da KLMK čine oko 10% energetske potreba čoveka.²⁰

Pored toga, crevni mikrobi sintetišu različite važne mikronutrijente kao što su vitamin B₁₂, vitamin K i folat, koje ljudski organizam ne može sam da sintetiše.^{1,20,23} Određeni mikrobi u crevima su takođe u stanju da metabolišu žučnu kiselinu, što predstavlja važan korak u reciklaži i homeostazi žučne kiseline.²⁴

2. Odbrana od patogena

Crevna flora učestvuje u odbrani organizma od patogena tako što aktivno ograničava kolonizaciju patogena u crevima. To se postiže na nekoliko načina, uključujući:

- “takmičenje” za hranljive materije (i adhezionu mesta) da bi se kompetitivno inhibirao rast ostalih mikroorganizama⁶

- proizvodnju antimikrobnih peptida (bakteriocina)^{1,3,6}
- omogućavanje rasta i promena u površini epitela,²⁰ čime se utiče na razvoj, strukturu i funkciju epitelne barijere^{3,25}
- stimulaciju imunog sistema (na primer, proizvodnjom imunoglobulina A [IgA]) radi kontrole sastava crevnih mikroba³
- uticaj na motilitet GI trakta²⁴

Pored mikrobne odbrane od patogena, važna su i mehanička svojstva epitelne barijere. Epitelni sloj creva je prekriven zaštitnim slojem sluzi koja zarobljava patogene i smanjuje direktan kontakt mikroba sa epitelom,²⁵ poboljšava čišćenje patogena iz creva²² i predstavlja sredinu gde crevne bakterije mogu da rastu, kolonizuju se i stupaju u interakciju sa ćelijama imunološkog sistema.^{20,26,27} Epitelna barijera nije u potpunosti razvijena kod novorođenčadi i prolazi kroz važan period razvoja tokom ranog detinjstva.³

3. Razvoj imunološkog sistema

Imunološka homeostaza zavisi od uravnotežene autohtone crevne flore i odgovarajućeg vremena i doziranja po pitanju uvođenja antigena iz hrane. Crevna flora ima važnu ulogu u potpomaganju i usmeravanju razvoja imunološkog sistema sluznice i urođenog imunološkog sistema u ranom detinjstvu,^{3,6,9,28} koji podrazumeva uspostavljanje i regulisanje površinske barijere creva.³

Crevna flora takođe ima važnu ulogu u razvoju adaptivnog imunološkog sistema, a naročito u:³

- podsticanju razvoja glavnih crevnih limfocita kao što su B-ćelije, T-pomagačke (T helper, Th) efektorne ćelije i regulatorne T (Treg) ćelije
- uspostavljanju odnosa Th1 i Th2 efektornih ćelija koji određuje sistemske imunološke odgovore

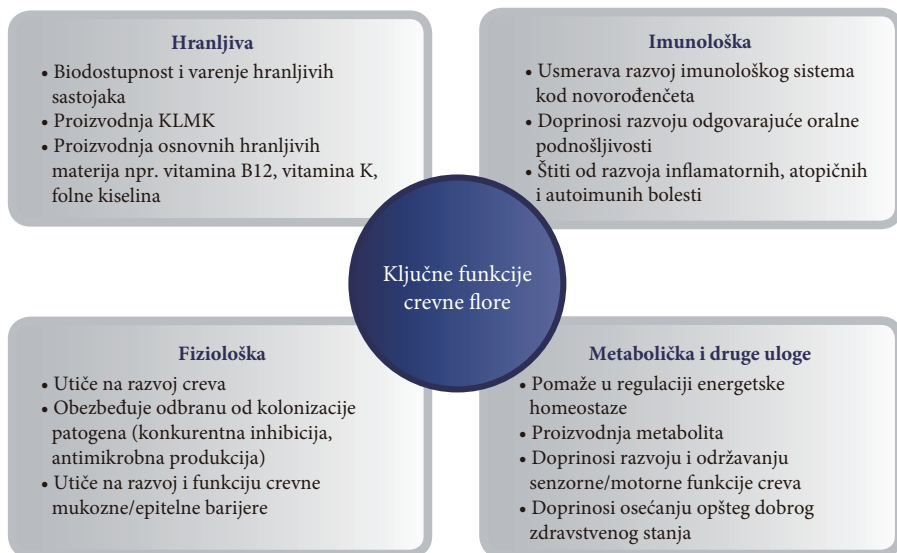
Životinjski modeli su povezali izgled i migraciju peharastih ćelija koje sadrže mucin sa aktivacijom imunološkog sistema putem kolonizacije mikroba; zdrava creva imaju mukoznu barijeru koja je dva puta deblja od one u crevima bez mikroba.²⁹ Osim toga, crevna flora utiče na razvoj creva putem svoje uloge u razvoju velike mreže kapilara crevnih resica i, na osnovu toga, zdrave mreže krvnih sudova u crevima.¹⁴

Imunološki sistem novorođenčadi je nezreo i okrenut ka odgovoru kojim dominira Th2 kako bi se očuvala trudnoća tokom perioda gestacije. Stoga prvih nekoliko meseci nakon rođenja predstavlja period povećane osetljivosti na infekciju, pre nego što, sa godinama, dođe do sazrevanja imunološkog sistema.³ Smatra se da izlaganje raznim mikrobnim komponentama iz okoline ima važnu ulogu u ovom procesu sazrevanja, a literatura ukazuje da određeno rano izlaganje creva različitim mikroorganizmima smanjuje rizik od inflamatornih, autoimunih i atopičnih bolesti kao što su ekcem i astma u ranom periodu detinjstva.³

4. Ostala dejstva

Intestinalna flora je uključena u razvoj i održavanje intestinalne homeostaze,¹⁰ energetske homeostaze,²⁶ i GI senzorne i motorne funkcije.¹

Takođe, postoji više dokaza koji ukazuju da postoji veza između crevne flore i dobrog psihološkog stanja i ponašanja, uključujući i raspoloženje i reakcije na stres, putem moždano-crevne osovine.^{26,30} Neke studije su ukazale da postoji veza između patoloških stanja vezanih za creva i psiholoških poremećaja kao što je depresija.³⁰

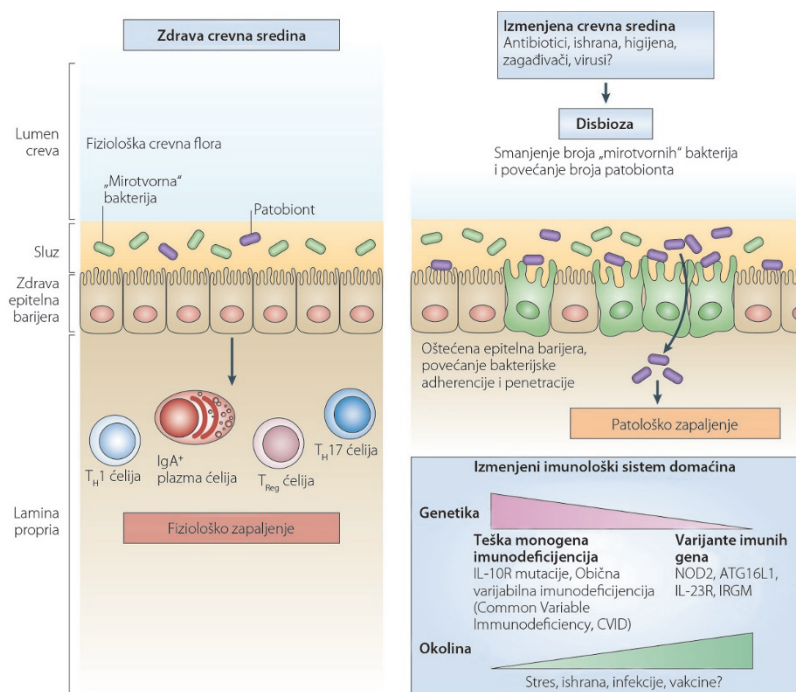


Slika 5. Blagotvorne funkcije crevne flore^{1,3,6,9,20,26,30}

Uloga crevne flore u očuvanju zdravlja i dobrog zdravstvenog stanja

Povezanost crevne flore sa zdravljem i oboljevanjem je očigledna od najranije faze života, i nastavlja se kako dete raste i razvija se.^{3,20}

Zdrava creva su povezana sa raznovrsnim i uravnoteženim, stabilnim ekosistemom mikroba koji dobro funkcioniše (Slika 6) i sada je već dobro poznato da je poremećaj složene ravnoteže crevne flore povezan sa razvojem različitih



Slika 6. Poređenje zdrave sa izmenjenom mikrosredinom creva

Preneto uz dozvolu Macmillan Publishers Ltd [sic: Ltd.]: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735-744, copyright 2010.

poremećaja, uključujući metaboličke, imunološke, pa čak i psihološke poremećaje/poremećaje u ponašanju.²⁰ Poremećaji ili neravnoteže u zajednicama crevnih mikroorganizama se često nazivaju „disbiozom“ – stari termin koji ponovo postaje interesantan sa pojavom novih istraživanja o uticaju crevne flore na zdravlje i bolest.

Neposredna zdravstvena osetljivost usled disbioze kod deteta koje raste može da obuhvati infekcije, kolike i opštu nelagodnost prilikom varenja; međutim, disbioza može takođe da poveća rizik od nastanka niza drugih bolesti i zdravstvenih stanja, uključujući alergije, autoimune bolesti, netoleranciju na hranu, probavne smetnje kao što je sindrom razdražljivih creva (SRC), autizam, i, dugoročno, poremećaje kao što su gojaznost, dijabetes i psihološki poremećaji uključujući anksioznost i depresiju.^{1,7,12,20,22,24,31-33} Ova dalekosežna dejstva odražavaju širok spektar funkcija crevne flore.

U većini slučajeva, prava priroda veze između disbioze i pojave patoloških stanja, kao i da li je disbioza uzrok ili posledica, tek treba u potpunosti da se rasvetle.^{3,24} Međutim, sve obimnija literatura podržava tezu direktne povezanosti i pritom naglašava značaj razvoja i održavanja zdravlja creva tokom ranog detinjstva kako bi se obezbedilo opšte zdravlje i dobro zdravstveno stanje.

1. Alergija

Učestalost alergije kod novorođenčadi sa i bez porodične istorije alergija je približno 10%, a kod novorođenčadi

čiji najbliži rođaci pate od alergije raste na 20%-30%.³⁴ Novorođenčad sa svojim nezrelim urođenim i adaptivnim imunološkim sistemom ne mogu uvek biti u stanju da aktiviraju odgovarajući imunološki odgovor. U prvim mesecima i godinama nakon rođenja, mukozni imunološki sistem postepeno sazreva uz razvoj crevne flore kod novorođenčeta,²⁰ što izgleda menja imunološke i inflamatorne sistemske odgovore,³⁴ i time pruža sve veću zaštitu od antigena u okruženju.²⁰

Hipersenzitivni imunološki sistem dovodi do alergijskih reakcija, pri čemu uglavnom bezopasne supstance iz životne sredine, koje zovemo alergeni, aktiviraju imunološki sistem. Ove reakcije su stečene, i one dovode do preteranog aktiviranja mastocita i bazofila putem imunoglobulina E (IgE).³

Studije pokazuju da novorođenčad i mala deca sa alergijama imaju drugačiju crevnu floru u poređenju sa onom decom koja nemaju alergije, naročito drugačije nivoe prisustva vrsta *Bifidobakterija*.^{6,28} U zapadnim zemljama, gde izgleda da je povećana higijena izmenila crevnu floru novorođenčadi, učestalost alergijskih stanja je dramatično porasla u poslednjih nekoliko godina,³⁵ što dodatno podržava teoriju da je crevna flora uključena u razvoj imunološkog sistema.

2. Razvoj metaboličkih poremećaja

Kao što je već pomenuto, crevna flora ima važnu ulogu u varenju hrane i preradi hranljivih materija. Kada je crevna flora poremećena, metabolički putevi, uključujući i one koji učestvuju u prikupljanju hranljivih materija, takođe

su poremećeni, a pokazalo se da su takvi poremećaji povezani sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom.^{1,36,37} Neka istraživanja ukazuju da izmenjeni sastav mikroba u crevima može povećati efikasnost u obradi hrane, pružajući domaćinu veću količinu korisne energije u obliku KLMK i šećera, koja se direktno skladišti u vidu sala.¹ Jedna studija transplantirane crevne flore od vitkih osoba na osobe-primaoce sa metaboličkim sindromom pokazala je značajan napredak u osetljivosti na insulin 6 nedelja nakon infuzije.³⁷ Ipak, pitanje da li je izmenjeni sastav mikroba direktan uzrok gojaznosti i insulinske rezistencije, ili je rezultat nezdravih promena u ishrani, ostaje nerazjašnjeno.¹

Veza između nedostatka raznovrsnosti u crevnoj flori i razvoja metaboličkih poremećaja kao što su gojaznost i dijabetes tipa II takođe je dokazana, a izmenjeni odnosi mikroba su u korelaciji sa insulinskom rezistencijom.³⁶ Pored toga, nedavno je pokazano da određeni lekovi koji se koriste kod pacijenata sa dijabetesom tipa II deluju tako što utiču na crevnu floru.³⁸ Disbioza je takođe povezana sa bolešću masne jetre koja nije posledica konzumiranja alkohola i metaboličkim sindromom; studije na životinjama i probne studije kod osoba koje koriste probiotike za izmenu crevne flore su pokazale da je ovaj pristup dodatno terapijsko sredstvo koje obećava.³⁹

3. Razvoj mozga, ponašanje i raspoloženje

Za kolonizaciju mikroba kod novorođenčeta je pokazano da se poklapa sa ključnim periodima neurološkog razvoja, a neki dokazi ukazuju na povezanost poremećaja ovog procesa kolonizacije i disfunkcije centralnog nervnog sistema, sa

mogućnošću da dovede do negativnih ishoda po psihičko zdravlje kasnije u životu.³²

Pored toga, veći broj dokaza ukazuje na to da crevni mikroorganizmi mogu direktno da stupaju u kontakt sa elementima domaćinovog neurofiziološkog sistema i utiču na ponašanje, raspoloženje, odgovor na stres i psihološko zdravlje domaćina, uključujući i pojavu anksioznosti i depresije putem moždano-crevne osovine. Izgleda da to podrazumeva složen uzajamni uticaj imunoloških i neimunoloških dejstava.³⁰

Pretpostavlja se da crevna flora može da utiče na verovatnoću pojave autizma kod dece. Iako je ova povezanost donekle spekulativna, simptomi GI poremećaja su česti kod dece sa simptomima autizma i kod autistične dece postoji značajno izmenjen sastav crevnih bakterija u poređenju sa decom koja nemaju autizam.³³ Istorija višestrukih terapija antibioticima, koji remete ravnotežu komensalnih bakterija u crevima, je uobičajena kod dece sa poremećajima iz spektra autizma.³³

Terapijski pristupi

Bolje razumevanje uloge crevne flore u pogledu zdravlja i bolesti nudi racionalan terapijski cilj za intervenciju.²⁰ Dokazi ukazuju na to da fokus medicinskog istraživanja ne treba da bude skoncentrisan samo na terapiju poremećaja rada creva, nego da treba da se usmeri ka održavanju zdravlja creva kroz primarne ili sekundarne preventivne korake.¹ Stoga, sve češći pristup u tretmanu pomenutih bolesti podrazumeva namernu izmenu sastava crevne flore primenom probiotika, prebiotika, antimikrobika ili procedura fekalne transplantacije kako bi se postigao zdraviji sastav crevne flore^{5,12,40} (vidi **Poglavlje 4**).

Zdravstvena stanja koja mogu biti povezana sa poremećajem crevne flore^{1,7,12,20,22,24,31-33}

Rano životno doba:

- Nekrotizirajući enterokolitis (NEK)
- Kolike
- GI infekcije
- Zatvor/dijareja
- Celijakija
- Dijareja koja je povezana sa primenom antibiotika
- Alergija

Nakon ranog detinjstva, ka odraslom dobu:

- Atopija (alergija) i astma
- Celijakija
- Rak debelog creva
- Dijabetes (tip I i tip II)
- GI infekcije
- Bolest masne jetre koja nije posledica konzumiranja alkohola
- Gojaznost
- Psihološki poremećaji
- Reumatoidni artritis
- Zapaljenska bolest creva (ZBC)
- Sindrom razdražljivih creva (SRC)

Pregled poglavlja

1. Mikrobi kolonizuju gotovo svaku površinu tela. Creva su najgušće naseljena mikrobima.
2. Jedna od glavih funkcija crevne flore je da poboljša varenje hrane pomoću proizvodnje važnih sastojaka kao što su KLMK i raznih vitamina i aminokiselina.
3. Crevna flora obavlja nutritivnu, metaboličku, fiziološku, imunološku i druge funkcije, i uključena je u razvoj i održavanje crevne barijere.
4. Odgovarajuća raznovrsnost crevne flore i njen sastav su od suštinskog značaja za održavanje zdravlja i dobrog zdravstvenog stanja.
5. Crevna flora ima važnu ulogu u ranom razvoju imunološkog sistema creva, tako što ga obučava da razlikuje komensalne od patogenih mikroba.
6. Abnormalna crevna flora utiče na razvoj ranog imunološkog odgovora i povećava rizik od alergijskih poremećaja.
7. Disbioza može takođe biti povezana sa poremećajima kod novorođenčadi kao što su kolike, GI infekcije, zatvor, dijareja i NEK.
8. Posledice disbioze kod novorođenčadi tokom kasnijeg perioda života mogu da obuhvate atopične poremećaje, celijakiju, gojaznost, dijabetes i autoimune poremećaje.

Izvorni materijali i dodatna literatura

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.

10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:109.
11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21:167–73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:295–308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25:361–368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:36–42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol*. 2011;13:3088–3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E2329–E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis*. 2001;13:129–134.

18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428–438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:160–168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242–9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24–31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.

27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174–180.
28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318–2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:1131S–1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36:305–12.
32. Borre Y, O’Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20:509–518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54:987–991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56:661–667.
36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913–916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513–1521.
39. Paolella G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518–15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098–1105.

Poglavlje 3

Rana bakterijska
kolonizacija creva

Uspostavljanje crevne flore u ranom životnom dobu

Uticaj rane bakterijske kolonizacije na sastav crevne flore kod odraslih nije još u potpunosti razjašnjen. Ipak, sve je veći broj dokaza da proces bakterijske kolonizacije i zasnivanja optimalne simbioze između domaćina i bakterija tokom najranijeg detinjstva ima veliki uticaj na zdravlje, kako na samom početku života tako i tokom čitavog života, pošto ima pozitivan uticaj na sazrevanje creva, razvoj imunološkog sistema, fiziološku funkciju i metabolizam.¹

Nasuprot tome, kako je opisano u **Poglavlju 2**, sve je veći broj dokaza koji govore da neravnoteža ili poremećaj u obilju i raznovrsnosti crevne flore novorođenčeta, nastao iz bilo kog razloga, može da se poveže sa velikim brojem bolesti i poremećaja, kratkoročnih i dugoročnih, uključujući poremećaje imuniteta i metabolizma i atopična oboljenja.² Stoga bolje razumevanje procesa bakterijske kolonizacije creva i formiranja crevne flore nije samo akademsko pitanje nego može biti od velikog praktičnog značaja,³ i naglašava neophodnost da se u najranijem detinjstvu zasnuje i održava zdrava crevna flora.

Uspostavljanje crevne flore u ranom životnom dobu

1. Trudnoća

Creva *in utero* prolaze kroz period intenzivnog razvoja pod uticajem genetskih faktora, kao i faktora majke uključujući zdravlje i stanje uhranjenosti.^{1,4}

Sve do nedavno se smatralo da je GI sistem fetusa u razvoju sterilan; ipak, tokom poslednje decenije otkriveno je nekoliko vrsta bakterija, u maloj količini, u krvi iz pupčane vrpce, amnionskoj tečnosti, posteljici i mekonijumu novorođenčeta^{5,6} što govori o izloženosti bakterijama u maloj meri *in utero*.^{5,7} Ipak, nekoliko studija je posebno ukazalo na veću bakterijsku kolonizaciju amnionske tečnosti kod žena na prevremenom porođaju, što govori da postoji veza između amnionskog bakterijskog obilja i gestacijske starosti na porođaju.⁸

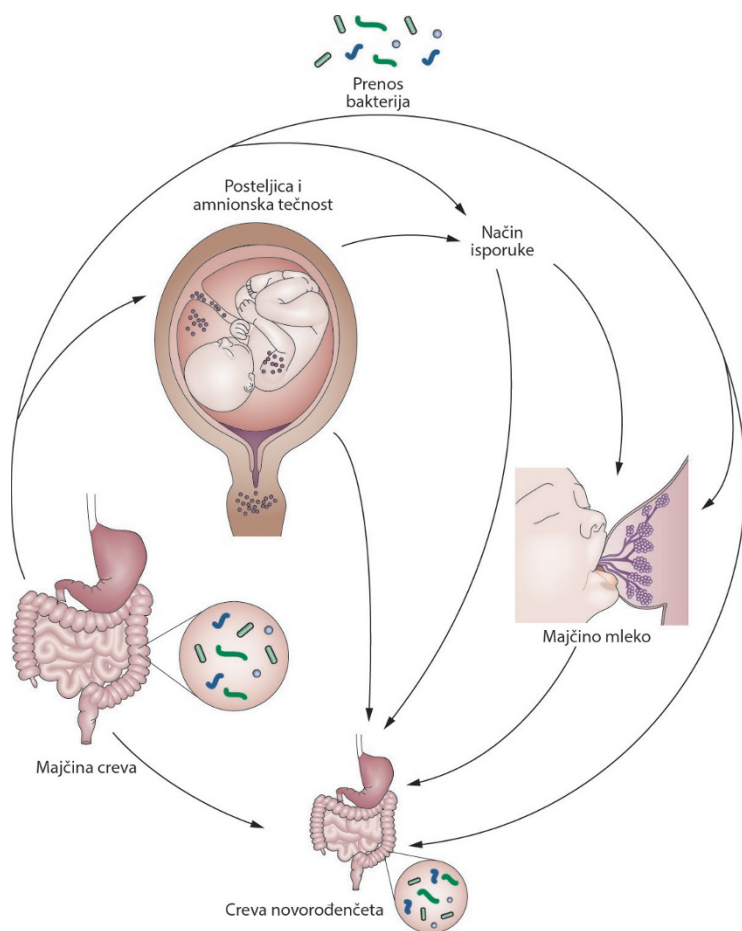
Prenatalni faktori majke koji mogu uticati na postnatalni razvoj crevne flore novorođenčeta uključuju stres, ishranu (uključujući dodatke ishrani) pred kraj trudnoće, majčin indeks telesne mase, pušenje i socioekonomski status.^{2,7}

2. Rođenje

Tokom i neposredno nakon rođenja, prve bakterije ulaze u telo novorođenčeta i u crevima počinje zasnivanje novog mikrobnog ekosistema⁴ (**Slika 7** i **Slika 8**). Izgleda da je prvobitna bakterijska kolonizacija creva novorođenčeta uglavnom posledica izloženosti bakterijama u okruženju, uključujući majčinu mikrofloru – vaginalnu, fekalnu i kožnu.^{1,7,9,10}

Način rođenja utiče na sastav crevne flore novorođenčeta; kod dece rođene vaginalno ustanovljeno je da je mikrobni sastav sličan onome u porođajnom kanalu i crevima, dok je kod dece rođene carskim rezom mikrobni sastav sličniji onom na majčinoj koži i u samoj bolnici, što je posledica dodira

sa osobljem i drugim novorođenčadima.^{2,9-12} Deca rođena carskim rezom imaju manje raznovrstan i manji ukupan broj bakterija nego deca rođena vaginalno, sa većim brojem vrsta *Staphylococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium* a manjim brojem vrste *Bifidobacterium* ili čak bez nje.¹¹



Slika 7. Majčino bakterijsko nasleđe prenosi se tokom trudnoće, porođaja i tokom dojenja

Preneto uz dozvolu Macmillan Publishers Ltd [sic: Ltd.]: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576.

Preventivni antibiotici – standardna nega u mnogim zemljama širom sveta i deo mnogih postupaka za porođaj carskim rezom – kao i manja verovatnoća dojenja, takođe mogu igrati ulogu u izmenjenom bakterijskom sastavu kod novorođenčadi rođene carskim rezom,⁶ što doprinosi manjem broju *Bifidobacteria*. Odložen početak dojenja takođe može da doprinese izmenjenom načinu bakterijske kolonizacije.⁶

Za crevnu mikrofloru kod dece rođene carskim rezom pokazano je da vremenom „sustigne“ mikrofloru dece rođene vaginalno, u smislu stabilnosti i raznovrsnosti.¹¹ Ipak, ovako izmenjeni načini bakterijske kolonizacije dešavaju se tokom kritičnog perioda razvoja imuniteta i metabolizma. Stoga mogu postojati dugoročne posledice kod dece rođene carskim rezom. Nekoliko studija je naglasilo da se promene crevne flore primećene kod dece rođene carskim rezom mogu povezati sa kasnijim uvećanim rizikom od nastanka različitih bolesti, kao što su astma, ekcem, alergija, gojaznost, hronična upalna oboljenja u vezi sa imunim sistemom i dijabetes tipa I.^{2,13}

3. Najranije detinjstvo: 0-12 meseci

Neposredno po rođenju, novorođenče je izloženo bakterijskoj flori sa majčine kože i usta tokom prvih kontakata.² Takođe je dokazano i da patogeni iz neposrednog okruženja u spoljašnjoj sredini bolnice utiču na bakterijsku kolonizaciju creva,¹⁴ pa čak i udahnuti mikrobi, koji dospevaju u crevo preko nosno-ždrelnе šupljine i gornjih disajnih puteva, doprinose sastavu crevne flore.¹⁵

Rana izloženost putem humanog mleka ili formula za novorođenče glavni je pokretač koji utiče na sastav crevne mikroflore^{1,6,9} (vidi **Poglavlje 4**). Humano mleko sadrži „prebiotičke“ OS – rastvorljive ali ne i svarljive ugljene hidrate koji stižu do debelog creva neizmenjeni i za koje se zna da selektivno stimulišu rast crevnih bakterija koje mogu pozitivno uticati na zdravlje novorođenčeta.⁶

Bakterije iz humanog mleka takođe igraju značajnu ulogu, a među njima *Bifidobacterium*, stafilokoke, streptokoke i bakterije mlečne kiseline.^{6,16} Smatra se da mikrobi dospevaju u humano mleko unutrašnjim putevima i/ili davanjem bradavice novorođenčetu posle izloženosti bakterijskoj flori porođajnog kanala i fekalnim bakterijama tokom porođaja.⁶ U poređenju sa decom koja su hranjena isključivo dojenjem, crevna flora dece hranjene na bočicu odlikuje se manjom raznovrsnošću populacije *Bifidobacterium*.¹⁷

Posle prvobitnog zasejavanja bakterijama i bakterijske kolonizacije, započinju brze i značajne promene u brojnosti i raznovrsnosti bakterija jer novorođenče stiče sve veći broj bakterijskih vrsta iz svog okruženja, tako da na kraju stvori jedinstven i stabilan bakterijski ekosistem u crevima^{1,18} (vidi **Poglavlje 4**).

Sledeća značajna faza u razvoju crevne flore novorođenčeta je uvođenje čvrste hrane.¹¹ Najčešće, posle 4 do 6 meseci ishrane isključivo mlekom, u razvijenim zemljama se u ishranu bebe postepeno uvode voće, povrće i žitarice, a svaka

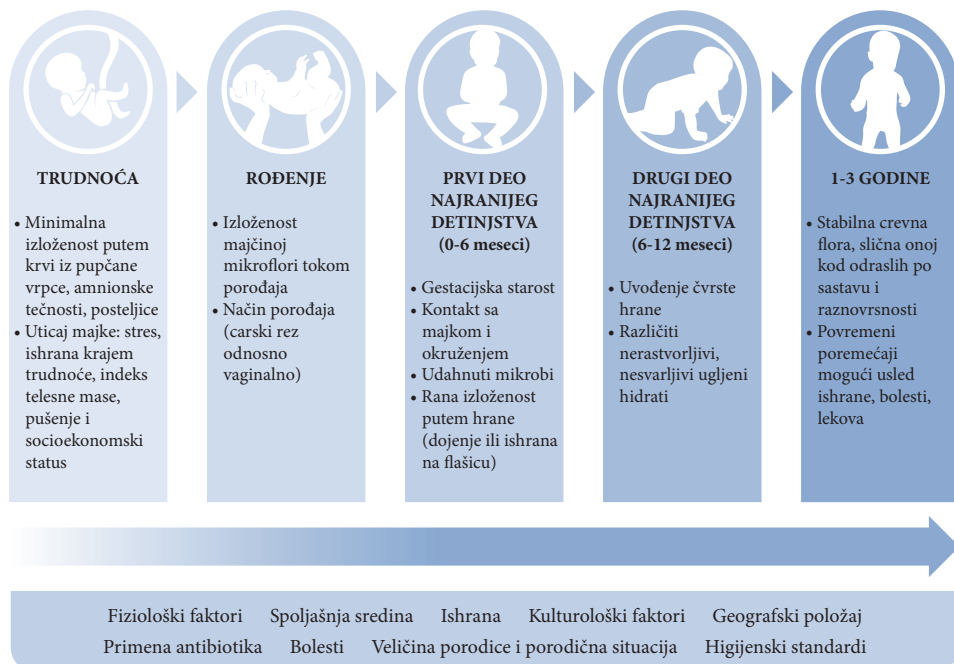
od tih namirnica sadrži nerastvorljive, nesvarljive ugljene hidrate.⁶ Uvođenje ovih složenijih namirnica podstiče dalju kolonizaciju dečijeg creva sve brojnijim i raznovrsnijim bakterijama.⁶

4. Rano detinjstvo: 1-3 godine

Crevna flora nastavlja da se formira i tokom ovog perioda, zbog uvođenja raznovrsnih čvrstih namirnica u ishranu.¹⁹ Približno do treće godine života, raznovrsnost i složenost crevne flore se stabilizuje i počinje da liči na crevnu floru odraslih.^{4,6,9,20,21} Potom crevna flora i dalje može da bude podložna povremenim poremećajima – na primer, usled ishrane, bolesti ili lekova.¹⁹

Opšti faktori koji utiču na ranu bakterijsku kolonizaciju

Tokom faza razvoja koje su prethodno opisane, u bakterijsku kolonizaciju creva i razvoj crevne flore u ranom životnom dobu uključen je niz drugih fizioloških, kulturnih i faktora spoljašnje sredine (**Slika 8**).^{1,18} Tu mogu spadati genetske predispozicije, veličina porodice (braća i sestre), kultura, geografski položaj (razvijene odnosno zemlje u razvoju; urbano odnosno ruralno okruženje), rani dodir sa životinjama, higijenski standardi, infekcije i primena antibiotika, kao i gestacijska starost.^{2,6,7,11,19,22}



Slika 8. Izvori bakterijske kolonizacije i faktori koji utiču na razvoj crevne flore u ranom životnom dobu

Uticaj trudnoće na majčinu crevnu floru

Tokom trajanja trudnoće, majčino telo prolazi kroz značajne hormonske, imunološke i metaboličke promene. Povećanje telesnih masti kod majke primećuje se u prvom tromesečju i smatra se da to pomaže pripremi organizma majke za povećane energetske zahteve tokom trudnoće i laktacije. Osim toga, smanjena osetljivost na insulin primećena je u kasnijim fazama gestacije, što je možda u vezi sa promenama imunološkog stanja.²³ Paralelno tome, bakterijsko opterećenje u majčinim crevima povećava se između prvog i trećeg tromesečja trudnoće, uz dramatičnu izmenu sastava crevne flore što dovodi do smanjenja raznovrsnosti bakterija u crevima žene. Do trećeg tromesečja postoji velika razlika među trudnicama u pogledu sastava crevne flore.²³

Kod osoba koje nisu trudne, nedavni rezultati govore da poremećaji crevne flore igraju ključnu ulogu u nastanku metaboličkih oboljenja, kao što su izazivanje upala, dobijanje na težini i smanjena osetljivost na insulin. U periodu trudnoće, dok neki preklinički pokazatelji govore o vezi između promena majčine crevne flore i njenog metaboličkog/imunološkog statusa, precizni odnosi i mehanizmi još uvek nisu razjašnjeni.²³

Dejstvo antibiotika na crevnu floru kod novorođenčeta

Primena antibiotika kod novorođenčadi je u tesnoj vezi sa poremećajima crevne flore.^{2,6,24} Ipak, razlike između pojedinih antibiotika, doza, dužine lečenja i načina primene otežavaju predviđanje ili tumačenje ovih promena.⁶

Studije su pokazale da oko jedne trećine bakterijskih vrsta u crevnoj flori može biti pogođeno dejstvom određenih antibiotika i da te ozbiljne promene mogu kod novorođenčeta trajati nedeljama, pa i mesecima.^{24,25} U principu, izgleda da lečenje antibioticima izaziva kašnjenje i remećenje očekivanog načina rane bakterijske kolonizacije vrstama *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, a omogućava preterano razmnožavanje drugih vrsta kao što je *Proteobacteria*.^{2,6,26} Nedavni podaci ukazuju da se oporavak sastava mikroflore ne može očekivati u roku od 4 nedelje, a posle 8 nedelja je samo delimičan, dok su dugotrajne posledice i dalje nepoznate.²⁶

Kašnjenja u bakterijskoj kolonizaciji creva i promena u sastavu crevne flore takođe su primećeni i kod novorođenčadi čije majke su dobijale antibiotike perinatalno i/ili tokom dojenja,^{2,6} mada, u principu, te promene izgleda ne potraju nakon uvođenja čvrste hrane.⁶

Ipak, kao što je navedeno u **Poglavlju 2**, dok su promene u crevnoj flori pod uticajem antibiotika uglavnom prolazne, ipak postoje pokazatelji koji ukazuju da čak i te prolazne promene mogu biti povezane sa razvojem imunoloških i drugih poremećaja na duže staze.⁶

Prevremeno rođena deca i deca sa malom težinom na rođenju

Kraća gestacija može se povezati sa kašnjenjem u bakterijskoj kolonizaciji creva i malom raznovrsnošću bakterija po rođenju – a to se naročito odnosi na nizak udeo korisnih *Bifidobacteria* – u poređenju sa decom iz trudnoća dovedenih do termina za porođaj. To može biti uzrok ali i posledica prevremenog porođaja.^{2,6,11,27,28}

U kombinaciji sa nezrelom strukturom creva i imunološkom funkcijom sluzokože,²⁷ faktori koji mogu dovesti do usporene ili poremećene bakterijske kolonizacije kod prevremeno rođene dece jesu česta primena totalne parenteralne ishrane,²⁷ odložena enteralna ishrana,²⁹ aseptična sredina na neonatalnoj intenzivnoj nezi,^{6,27,30} česta primena antibiotika u postnatalnom periodu^{6,29,30} i drugi faktori poput prolongirane rupture membrana i izloženosti patogenima iz okruženja.²⁹ Osim toga, primena antibiotika tokom porođaja i carskog reza češća je u slučaju prevremenog porođaja, što može uticati na bakterijsku kolonizaciju pri porođaju.^{3,31} Dokazano je da je efekat jedne doze antibiotika date majci tokom porođaja u najmanju ruku jednak efektu više postporođajnih doza antibiotika datih njenom novorođenčetu u smislu poremećaja bakterijskog naseljavanja u crevima novorođenčeta.^{3,31}

Abnormalna crevna flora je povezana sa razvojem neonatalne sepse, kao i sa nizom GI poremećaja kod novorođenčadi,

uključujući nekrotizujući enterokolitis (NEK).^{6,32-38} Konkretno, rana nasumična primena antibiotika koja dovodi do trajnog umanjivanja bakterijske raznovrsnosti i povećanog rizika od povratnog preteranog rasta patogena u kombinaciji sa preteranim i nekontrolisanim reakcijama nezrelog imunog sistema, izgleda da je u ovom slučaju glavni faktor.^{27,33,34} Osim toga, duže trajanje postnatalnog lečenja antibioticima kod prevremeno rođene dece povezuje se sa povećanim rizikom od NEK-a.³⁹ Visoka rasprostranjenost određenih patogena primećena je kod prevremeno rođene dece koja dobiju sepsu ili NEK.^{27,34,37,38}

Osim što potencijalno doprinosi morbiditetu i mortalitetu kod prevremeno rođene dece,³⁶ kašnjenje u zasnivanju crevne flore može se povezati i sa dugoročnijim posledicama, kao što su poremećaj imuniteta i alergija, i sa kašnjenjem u neurološkom razvoju.²¹ Osim toga, mala težina na rođenju može značiti veći rizik od gojaznosti i metaboličkih poremećaja u kasnijem životu, što se izgleda može povezati sa crevnom florom novorođenčeta.²¹

Velika meta-analiza studija o prevremeno rođenoj deci pokazala je da podrška zasnivanju crevne flore u vidu probiotika smanjuje rizik od nepodnošenja hrane, NEK-a, produžene hospitalizacije i ukupnog mortaliteta.²⁹ Studije su pokazale pozitivnu povezanost između raznovrsnosti crevne flore i dobijanja na težini kod zdravog novorođenčeta, što govori da potpomaganje razvoja crevne flore može pomoći dostizanju odgovarajućeg rasta kod prevremeno rođene dece, ali to tek treba definitivno dokazati.⁶

Pregled poglavlja

1. Način na koji se razvija crevna flora kod novorođenčeta u ranom životnom dobu može imati značajan uticaj na njegovo zdravlje i dobro zdravstveno stanje. Disbioza u najranijem detinjstvu povezana je sa nizom kratkoročnih poremećaja, kao što su infekcije GI trakta, kolike, zatvor i opšta nelagodnost pri varenju.
2. Činjenice ukazuju da do male izloženosti bakterijama može doći pre rođenja, kroz amnionsku tečnost i posteljicu, ali najveći deo procesa bakterijske kolonizacije odigrava se tokom i posle porođaja, putem kontakta sa majkom i okruženjem.
3. Dojenje igra važnu ulogu u razvoju crevne flore.
4. *Bifidobacterium* je najvažnija vrsta kod dece hranjene dojenjem. U većini slučajeva, odstupanja od normalne, stabilne crevne flore kod novorođenčadi uključuje pad broja vrste *Bifidobacterium*.
5. Uvođenje čvrste hrane u uzrastu od 4 do 6 meseci je druga velika prekretnica u razvoju crevne flore, a rezultat je povećanje broja i raznovrsnosti različitih bakterijskih vrsta.
6. Mnogi faktori utiču na razvoj crevne flore kod novorođenčeta: prenatalni faktori, kao što je indeks telesne mase majke i trajanje gestacije; faktori rođenja, kao što je tip porođaja; i postnatalni faktori, kao što su način ishrane, primena antibiotika i porodično okruženje novorođenčeta.

Izvorni materijali i dodatna literatura

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428–438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr.* 2015;166:515–517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 2012;142:1921–1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4): 367-382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435–454.

9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
10. Makino H, Kushi A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77: 6788–6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica.* 2014;103:812–819.
12. Makino H, Kushi A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal Bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015;135:e92–e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome.* 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24–31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.

17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167–173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295–308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470–480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80–87.

26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811–5820.
27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41–S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362–370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205–213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361–368.
31. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166: 538-44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr.* 2014;165:23–29.

34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456–F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.
36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome.* 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr.* 2012;101:1121–1127.
39. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011;159:720–725.

Poglavlje 4

Ishrana i zdravlje creva
u ranom životnom dobu

Kao što je rečeno u **Poglavlju 3**, prva godina postnatalnog života je najvažniji period za programiranje imunog sistema i zasnivanje crevne flore do kraja života. Način ishrane i drugi faktori kojima je dete podvrgnuto, na primer bolest ili antibiotici, mogu imati direktnog uticaja na sastav crevne flore i na celovitost crevnog epitela.¹

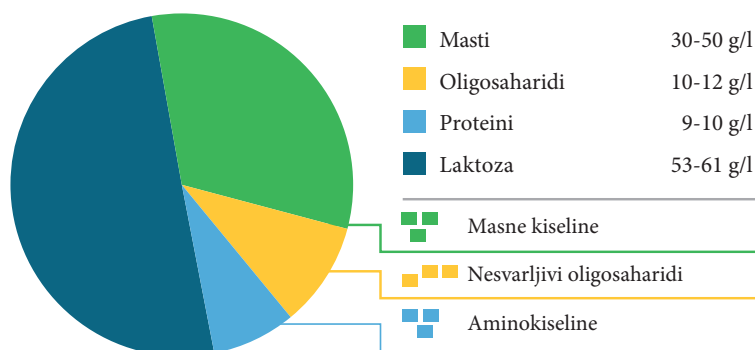
Sastav humanog mleka

Humano mleko pruža optimalnu ishranu za rast i razvoj zdravog deteta, jer sadrži širok spektar hranljivih i zaštitnih materija posebno prilagođenih potrebama novorođenčeta.¹⁻³ Dojenje je jedan od faktora koji su čvrsto povezani sa nižom pojavom infektivnih bolesti i alergija u ranom detinjstvu, zbog uticaja na razvoj zdravih creva i stalne crevne flore, kao i na razvoj imunološkog sistema.⁴⁻⁸ Dojenje se takođe povezuje i sa optimalnim razvojem mozga i očiju.⁶⁻⁸

Dugoročno gledano, dojenje ima veliki značaj i za javno zdravlje. Humano mleko ima blagotvorno dejstvo na apsorpciju hranljivih materija i metabolizam, a dokazano je i da je povezano sa smanjenim rizikom od metaboličkih poremećaja kao što su gojaznost, hipertenzija i povišen holesterol u kasnijem životu.⁶⁻⁸

Sastav humanog mleka prolazi kroz dinamične promene tokom perioda laktacije, u skladu sa prehrambenim potrebama deteta u različitim periodima⁹ i varira u skladu sa majčinom ishranom, što naglašava značaj pravilne ishrane dojilje.³ Humano mleko najviše sadrži ugljene hidrate (pretežno laktoza

i OS) i masne kiseline, što odražava primarnu prehrambenu ulogu humanog mleka (**Slika 9**). Među ostalim sastojcima su oligosaharidi humanog mleka (OSHM), bakterije, nukleotidi, imunoglobulini, imune ćelije, citokini, lizozim, laktoferin i drugi faktori koji moduliraju imunitet.^{1,3}



Slika 9. Sastav humanog mleka

Adaptirano iz Newburg DS, Neubauer SH. U: Jensen RG (ur): Human milk composition, Academic Press 1995;273-349.

Laktoferin je glikoprotein koji vezuje gvožđe u mleku i unutar creva, ograničavajući njegovu dostupnost patogenima, a takođe može sprečavati patogene da se vezuju za crevnu barijeru.¹⁰ Citokini, antitela i lizozim su komponente zrelog imunološkog sistema. Slično laktoferinu, antitela u humanom mleku sprečavaju patogene da se vežu za crevni zid, dok lizozim može direktno da napada ćelijske zidove bakterija, a citokini mogu da umanje upalu u crevu (**Tabela 1**). Pošto je za razvoj adaptivnog imunog sistema potrebno vreme, novorođena deca se u početku oslanjaju na urođeni imuni sistem creva, koji se delom može pripisati ovim bioaktivnim materijama u humanom mleku.¹⁰

Tabela 1. Materije sa imunološkim svojstvima u humanom mleku¹¹

Antibakterijske materije		
Imunoglobulini: sIgA, sIgG, sIgM	Haptokorin	Majčini leukociti i citokini
Laktoferin, laktofericin B i H	Mucini	sCD14
Lizozim	Laktadherin	Komplementi i komplementni receptori
Laktoperoksidaza	Slobodna sekretorna komponenta	β-Defensin-1
Nukleotid-hidrolizujuća antitela	OS i prebiotici	Receptori slični toll receptorima
K-kazein i α-laktalbumin	Masne kiseline	Bifidogeni faktor
Materije za tolerancu/pripremu		
Citokini: IL-10 i TGF-β	Antiidiotipska antitela	
Materije za razvoj imuniteta		
Makrofagi	Faktori rasta	Nukleotidi
Neutrofili	Hormoni	Adhezivni molekuli
Limfociti	Mlečni peptidi	
Citokini	Polinezasićene masne kiseline dugog lanca	
Antiinflamatorne materije		
Citokini: IL-10 i TGF-β	Adhezivni molekuli	Laktoferin
Antagonist receptora IL-10	Polinezasićene masne kiseline dugog lanca	sCD14
Receptori za TGF-α i IL-6	Hormoni i faktori rasta	Osteoprotegerin

IL, interleukin; OS, oligosaharidi; sCD14, rastvorljivi klaster diferencijacije 14; sIg, serumski imunoglobulin; TGF, tumor growth factor (faktor rasta tumora)

Humano mleko takođe sadrži i ćelije imunog sistema i makrofage.¹⁰ Uz ostale komponente imunog sistema, ćelije imunog sistema su naročito česte u mleku stvorenom neposredno pre i posle porođaja, koje se naziva kolostrum.¹⁰ Osim što obezbeđuju novorođenčetu važne simbiotske bakterije i zaštitu od patogena, određene komponente humanog mleka direktno podstiču razvoj detetovog sopstvenog imunog sistema.¹

Oligosaharidi humanog mleka

Vršena su detaljna istraživanja blagotvornog dejstva OSHM na zdravlje deteta.² OSHM u humanom mleku su jedan od primera prirodno prisutnih prebiotika – nesvarljivih sastojaka hrane koji aktivno podstiču rast korisnih mikroorganizama u crevima. OSHM su grupa od preko 1.000 strukturno raznolikih molekula ugljenih hidrata koji podstiču rast pojedinih bakterija, naročito *Bifidobacteria*.⁵ Kao što je rečeno u **Poglavlju 2**, ove bakterije mogu da koriste OSHM kao izvor energije, a fermentacija OSHM u debelom crevu koju vrše simbiotske bakterije stvara nusproizvode korisne za domaćina, kao što je KLMK.¹²⁻¹⁵ Ovo prebiotičko dejstvo se smatra veoma korisnim po novorođenče jer pomaže stvaranje zdrave crevne flore koja stimuliše razvoj imunih i metaboličkih sistema.¹⁶ Osim toga, OSHM vezuje patogene, sprečavajući njihovo vezivanje za mukozne površine.^{1,4,12}

Sastav OSHM pokazuje individualne razlike između dojilja, što je povezano sa specifičnim enzimima kodiranim malim brojem poznatih gena.¹⁷ Postoje četiri poznate grupe OSHM koje se povezuju sa genetskom osnovom Luisovog

sistema krvnih grupa.¹⁷ Sastav OSHM takođe varira tokom perioda laktacije kod svake pojedine dojilje.^{17,18} Dakle, nivo OSHM zaštite od patogena nalazi se pod uticajem složene međuzavisnosti između faktora kao što su majčin genotip, genotip deteta i izloženost deteta datom skupu patogena.¹⁹

Humano mleko sadrži 20-23 g/l (kolostrum) i 12-13 g/l (zrelo mleko) slobodnih OSHM.²⁰ To je 10 do 100 puta veća koncentracija u poređenju sa OS u kravljem mleku. Osim toga, strukturna raznolikost unutar frakcije OS u humanom mleku veća je nego u kravljem mleku. Sa višestrukom strukturalnom osnovom i višestrukim mestima za povezivanje svake osnove, OSHM postoje u različitim izomernim oblicima. Kombinatorne mogućnosti bi mogle teoretski da daju 1.000 različitih OSHM.¹⁹

Značaj kratkolančanih masnih kiselina

KLMK su od velikog značaja za dete domaćina, uključujući:

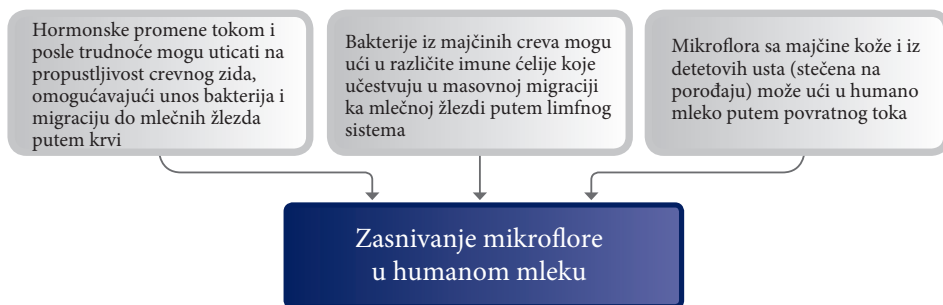
- Izvor energije koji se može apsorbovati¹³⁻¹⁵
- Snižavanje pH vrednosti u crevima, što podstiče rast nekoliko simbiotskih bakterija kojima odgovaraju kiseli uslovi, a sprečava bakterijsku kolonizaciju i rast određenih patogena¹³
- Aktivno smanjenje zapaljenja u crevima²¹
- Direktna interakcija sa imunim ćelijama, pomoć u regulaciji njihove aktivnosti⁴
- Podsticanje pokreta creva,²¹ pomoć u prevenciji zatvora i nelagodnosti
- Podsticanje rasta i diferencijacije ćelija crevnog epitela²¹
- Pomoć organizmu u apsorpciji hranljivih materija kao što su kalcijum i gvožđe²¹

Bakterije u humanom mleku

Iz humanog mleka je izdvojeno preko 200 različitih vrsta bakterija, mada je broj vrsta pronađenih u kulturi kod jedne osobe znatno niži, i varira između 2 i 18 vrsta.² Izgleda da mikroflora humanog mleka sadrži „osnovnu“ populaciju bakterija koje su uobičajene kod svih žena, uz dodatak promenljive populacije koja se razlikuje od pojedinca do pojedinca; uobičajeni rodovi su *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Lactococcus*.² Kao i kod zrele crevne flore, pokazano je da je bakterijska zajednica u mleku majke relativno stabilna tokom vremena.² Određen sastav mikroflore humanog mleka može biti pod uticajem većeg broja faktora sredine, kao što su socioekonomski, kulturni, genetski, faktori ishrane i faktori povezani sa primenom antibiotika.² Određen sastav mikroflore u mleku majke može biti pod uticajem različitih faktora sredine, kao što su socioekonomski, kulturni, genetski, faktori ishrane i faktori povezani sa primenom antibiotika.²

Tačan način na koji se ove bakterije nastanjuju u humanom mleku i dalje nije jasan. Postojalo je uverenje da obična kontaminacija preko majčine kože i detetove usne šupljine tokom dojenja dovodi do prelaska bakterija kroz bradavicu u mleko putem povratnog toka.^{2,16} Ipak, studije u kojima su upoređivani sojevi bakterija na koži i detetovoj usnoj šupljini sa sojevima u humanom mleku pokazuju da moraju postojati i drugi mehanizmi koji učestvuju u bakterijskoj kolonizaciji humanog mleka.² Izgleda da barem neke bakterije iz majčinih creva putuju do mlečne žlezde koristeći sistemske puteve (**Slika 10**), mada tačni mehanizmi selektivnog unosa i migracije tek treba da budu detaljno razjašnjeni.²

Pretpostavlja se da fiziološke i hormonske promene tokom i posle trudnoće mogu da utiču na propustljivost creva, omogućavajući unos određenih bakterija u različite imune ćelije, a zatim transport masovnom migracijom imunih ćelija do mlečnih žlezda tokom i posle trudnoće, putem limfnog sistema ili krvi.²



Slika 10. Mogući mehanizmi bakterijske kolonizacije humanog mleka²

U svakom slučaju, jasno je da humano mleko predstavlja značajan izvor korisnih bakterija i da pomaže bakterijskoj kolonizaciji detetovih creva i doprinosi sastavu zdrave crevne flore.²

Uticaji putem ishrane sa prebioticima, probioticima i sinbioticima

Kada je proces bakterijske kolonizacije creva usporen ili poremećen usled različitih faktora o kojima je bilo reči u **Poglavlju 3**, uključujući prevremeni porođaj, porođaj carskim rezom, aseptičke uslove na postnatalnoj nezi, primenu antibiotika ili potrebu za ishranom mlečnom formulom kada dojenje nije moguće, sve je veća naučna

i medicinska podrška delovanju preko ishrane koji može pomoći u modulaciji sastava crevne flore.²²⁻²⁵

Sastav crevne flore umnogome zavisi od ishrane i na njega se može delovati preko nekoliko specifičnih tipova hrane, što uključuje primenu prebiotika, probiotika i sinbiotika.⁵

1. Prebiotici

Prebiotici su nesvarljivi prehrambeni ugljeni hidrati, uglavnom OS, koji stižu do debelog creva nepromenjeni i u stanju su da selektivno stimulišu rast i aktivnost korisnih simbiotskih bakterija u debelom crevu.¹ Međunarodno naučno udruženje za probiotike i prebiotike (The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP) definiše prebiotike kao selektivno fermentisani sastojak koji uzrokuje konkretne promene u sastavu i/ili aktivnosti crevne flore, čime povoljno deluje na zdravlje domaćina. Zbog svoje složenosti i raznovrsnosti, prebiotički OS koji se koriste kao prehrambeni elementi u formuli za bebe nisu istovetni sa OSHM, a istraživanja tipova OS koji se mogu koristiti kao efikasni prebiotici u ishrani novorođenčadi traju i dalje.⁴

Do sada je većina podataka o dejstvu prebiotika dobijena upotrebom sastojaka hrane ili dodataka ishrani, to jest fruktanima tipa inulina ili galakto-oligosaharidima (GOS).²⁶ Trenutno, Preporuka 2006/141/EC o formuli za bebe i stariju decu izričito dozvoljava dodatak GOS-FOS u odnosu 9:1 i u koncentraciji od 0,8 g/100 ml pripremljenog proizvoda.²⁷ Preporuka takođe navodi da se mogu razmotriti i druge kombinacije GOS-FOS ukoliko te varijacije zadovoljavaju prehrambene potrebe zdravog novorođenčeta, utvrđene

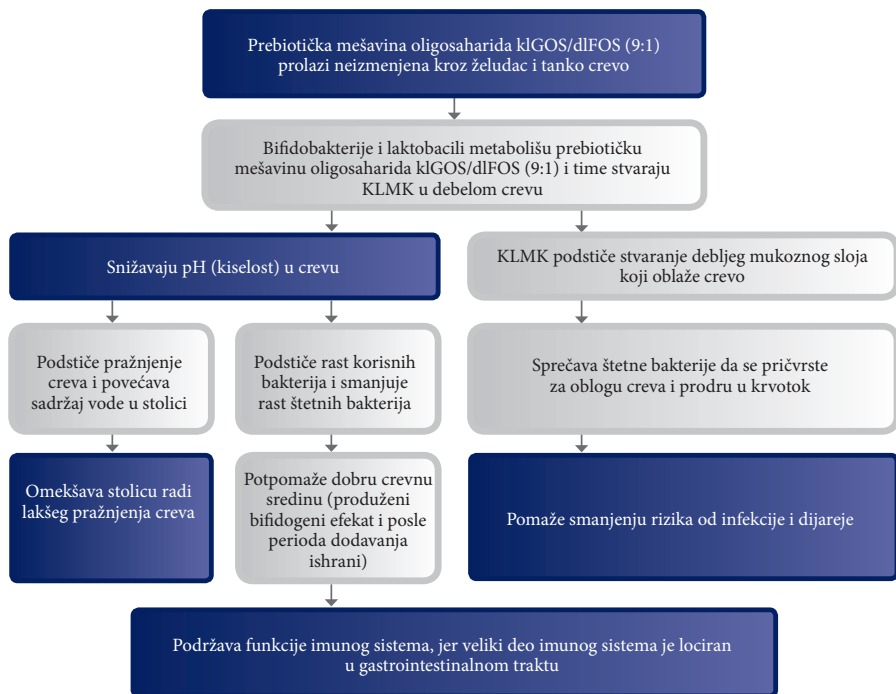
opšte prihvaćenim naučnim rezultatima. Dejstvo zavisi od konkretne strukture i količine prebiotske materije u datoj ciljnoj grupi. Rezultati koji se odnose na jedan tip prebiotske materije ili smeše stoga se ne mogu jednostavno preneti na druge prebiotičke materije.²⁸

Više studija je pokazalo da, kada dojenje nije moguće, dodatak određenih mešavina OS u formuli za bebe menja crevnu floru novorođenčeta.³ To uključuje podsticanje rasta korisnih bakterija i snižavanje broja potencijalno patogenih bakterija, što dovodi do niže pH vrednosti u crevu i KLMK profila u kojem je acetat (>80%) glavni KLMK, a za njim propionat.¹⁶

Dokazano je da dodavanje prebiotika u mlečnu formulu za novorođenčad sa kratkolančanim GOS (klGOS) i dugolančanim FOS (dlFOS) povećava broj fekalnih *Bifidobacteria*, u zavisnosti od doze, kod novorođenčadi hranjenih na flašicu, stvarajući raznovrsnost sličnu kao kod dojene novorođenčadi, a takođe stvarajući i sličan sastav fekalnih KLMK nastalih metaboličkom aktivnošću *Bifidobacteria*.^{13,29-31} Sa druge strane, standardna formula za bebe dovodi do sastava fekalnih *Bifidobacteria* koji je sličniji tipičnom sastavu kod odraslih.^{29,30} Dodatak prebiotika takođe ima pozitivnog dejstva na metaboličku aktivnost ukupne crevne flore.³⁰

Prebiotici takođe uvećavaju masu bakterija i mogućnost osmotskog zadržavanja vode u crevnoj duplji. Time se povećava masa i učestalost stolice, omekšava stolica i indirektno doprinosi kako skraćenju prolaznog vremena tako i umanjenju rizika od zatvora.¹³

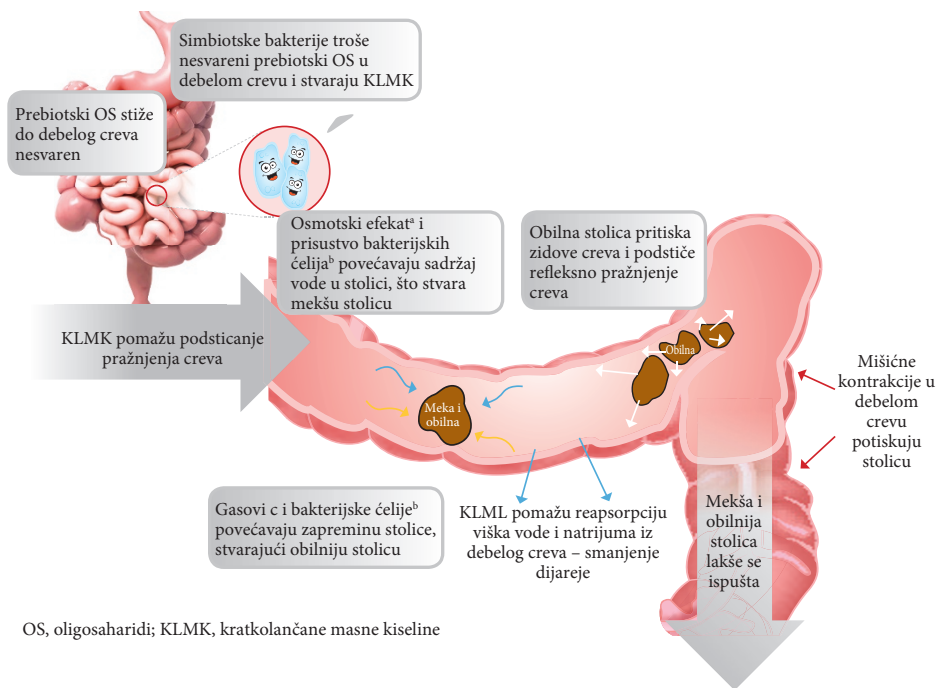
Uloga prebiotičke mešavine oligosaharida



dlFOS, dugolančani frukto-oligosaharidi, klGOS, kratkolančani galakto-oligosaharidi, KLML, kratkolančane masne kiseline

Slika 11. Dodatak prebiotičke mešavine OS, kratkolančanih GOS/dugolančanih FOS (9:1) klinički dokazano održava povoljnu sredinu u crevu i podržava funkcionisanje sistema varenja i imunog sistema^{31,32,33,34}

Kada je reč o konkretnoj koristi po zdravlje novorođenčeta, u nekim studijama je dokazano da određeni prebiotici imaju imunomodulirajuće dejstvo kod novorođenčadi sa atopičnim dermatitisom, infekcijama i upalama.^{3,20} Neka ispitivanja su ukazala da primena prebiotičkog OS u mlečnoj formuli može skratiti epizode plakanja kod novorođenčadi sa kolikama.³⁶



OS, oligosaharidi; KLMK, kratkolančane masne kiseline

Slika 12. Prebiotski oligosaharidi poboljšavaju konzistenciju i kretanje stolice

^a Osmotski efekat izazvan razgradnjom oligosaharida na manje molekule.

^b Sadržaj vode u bakterijama je visok. Bakterije povećavaju fekalnu masu.

^c Gasovi stvoreni fermentacijom povećavaju fekalnu masu pošto ostaju zarobljeni u crevnom sadržaju i pokreću fekalnu masu jer deluju kao potisna pumpa.

Veza između zdrave crevne flore i pravilnog razvoja imunog sistema je najverovatnije objašnjenje za svako primećeno korisno dejstvo prebiotika na imuni sistem.³⁷ Sposobnost OS da stupaju u interakciju sa imunim sistemom i direktno ga modulišu verovatno takođe igra ulogu u ovome.¹

Odbor za ishranu pri Evropskom udruženju pedijatrijske gastroenterologije, hepatologije i ishrane (ESPGHAN) u

svom ekspozeu o prebioticima³⁸ zaključuje da raspoloživi podaci govore kako dodatak ishrani u vidu kLGOS/dlFOS (9:1) daje veći broj kolonija *Bifidobacteria* u stolici i poboljšava konzistenciju i učestalost stolice, ali klinički značaj ovih zaključaka ostaje nepoznat. Sve je šira saglasnost da izbegavanje disbioze i podešavanje crevne flore (i odgovarajućih odlika stolice) tako da što više odgovara onoj kod zdravog novorođenčeta hranjenog dojenjem predstavlja glavni klinički cilj. Klinički značaj zdrave crevne flore postaje jasniji. Na primer, nedavna klinička ispitivanja su pokazala da primena kLGOS/dlFOS kod novorođenčadi može da bude efikasna u smanjenju rizika od nastanka infekcija i određenih alergijskih stanja kao što je atopični dermatitis.^{38,39}

2. Probiotici

Probiotici se definišu kao živi mikroorganizmi koji, kada se primene u odgovarajućoj količini, bakterijski kolonizuju creva i ispoljavaju povoljne biološke efekte na domaćina.^{13,40} Poslednjih decenija načinjen je veliki napredak u karakterizaciji konkretnih probiotika i razumevanju njihovog načina delovanja i uticaja na zdravlje.¹³ Primena probiotika u pedijatriji utrostručena je u proteklih 5 godina.³

Probiotici se dodaju različitim namirnicama, uglavnom mlečnim proizvodima i formuli za bebe, a dostupni su i kao dodaci ishrani u obliku kapsula ili tableta.¹⁴ Najčešće korišćeni probiotici u obliku dodataka ishrani i namirnicama su vrste iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.^{3,13}

Probiotički mikroorganizmi mogu uticati na mikrofloru bakterijskom kolonizacijom creva, kao i sprečavanjem preteranog razmnožavanja patogenih bakterija. To se može postići na nekoliko načina, uključujući:^{13,14}

- Nadmetanje za hranljive materije
- Kompetitivnu inhibiciju patogenih bakterija pri vezivanju za ćelije epitela
- Smanjenje pH vrednosti creva kako bi se destimulisao rast određenih patogenih bakterija
- Pretvaranje šećera u produkte fermentacije sa inhibitornim svojstvima
- Lučenje antibakterijskih materija
- Podsticanje proizvodnje antibakterijskih materija kod domaćina.

Probiotici takođe mogu pomoći u smanjenju upale u crevu, podstaći imuni sistem, stvarati materije kao što su vitamini za rast domaćina i uticati na funkciju crevne barijere.¹³

Povoljni efekti probiotika veoma zavise od soja, doze i uslova primene. Probiotici se trenutno ne preporučuju za rutinsku primenu u ishrani novorođenčeta zbog nedostatka čvrstih dokaza. Ipak, sve je više dokaza koji podržavaju primenu probiotskih dodatka ishrani radi sprečavanja NEK-a kod novorođenčadi⁴¹ i korišćenje specifičnih sojeva probiotika kod novorođenčadi i dece sa infektivnom ili antibioticima izazvanom dijarejom.³ Druge pretpostavljene koristi od

primene probiotika, uključujući dejstvo na imuni sistem i u slučaju alergije tek treba jasno definisati, ali preliminarni podaci su pokazali više očekivanja u primarnoj prevenciji bolesti nego u lečenju već razvijene bolesti.³

3. Sinbiotici

Sinbiotički pristup uključuje primenu kombinacije prebiotika i probiotika.¹⁶ Pokazano je da ovaj pristup može da pomogne u obezbeđivanju održivosti probiotičkih bakterija i podsticanju njihove kolonizacije i rasta.¹ Nekoliko studija je pokazalo blagotvornu ulogu sinbiotika u prevenciji i/ili lečenju infekcija i febrilnih stanja, alergijskih stanja kao što su atopični dermatitis i astma, dijareje i nedostatka gvožđa kod novorođenčadi i male dece.^{1,42}

4. Postbiotici (aktivni fermenti)

Postbiotici (aktivni fermenti) su proizvodi nastali putem ili uz pomoć korisnih mikroorganizama, na primer kao proizvodi fermentacije, ali koji ne sadrže žive bakterije.^{1,16} Postbiotički pristup privlači sve više pažnje kao način da se pozitivno promeni sastav crevne flore kod novorođenčadi,¹⁶ jer se za ove materije smatra da ispoljavaju imunomodulatorne osobine.¹

Kao što je navedeno na prethodnim stranama, postoje nedoslednosti u pogledu kliničke koristi od prebiotika, probiotika i sinbiotika kao dodatka ishrani. To se može delimično objasniti činjenicom da su u studijama korišćeni različiti sastavi ovih materija, u različitim dozama i u različitim fazama bolesti, tako da je teško izvesti čvrste zaključke.¹⁴

Postbiotici

- Proizvodi bakterijske fermentacije (ne sadrže žive bakterije)
- Enzimska aktivnost
- Mogu imati imunomodulatorne osobine

Probiotici

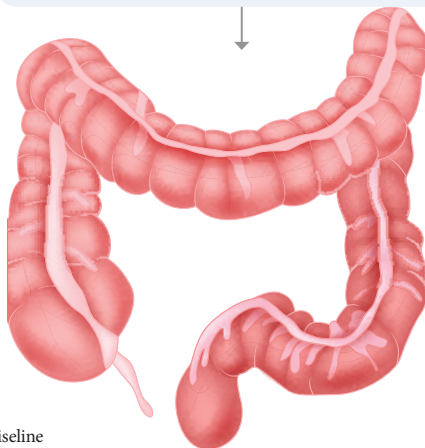
- Sprečavanje preteranog rasta patogenih bakterija
 - Konkurencija za hranjive materije i prebiotike
 - Kompetitivna inhibicija patogenih bakterija pri vezivanju za ćelije epitela
 - Snižavanje pH vrednosti radi destimulacije rasta patogena
 - Proizvodnja antibakterijskih materija
 - Stimulacija domaćina na proizvodnju antibakterijskih materija
- Mogu pomoći ublažavanje upale, podstaći imuni sistem, proizvesti hranjive materije korisne za domaćina

Prebiotici

- Podstiču rast korisnih mikroorganizama, a sprečavaju rast potencijalnih patogena
- Stvaraju profil KLMK i pH vrednosti u crevima sličan kao kod dojene dece
- Mogu imati imunomodularno dejstvo na stanja kao što su ekcem, infekcija, upala i crevne nelagodnosti

Sinbiotici

- Pristup koji koristi kombinaciju pre- i probiotika
- Zajednička primena sa prebioticima može da pomogne postizanje održivosti probiotika.
- Može imati pozitivnu ulogu u prevenciji/lečenju infekcija i alergijskih stanja i dijareje



KLMK, kratkolančane masne kiseline

Slika 13. Predloženi mehanizmi delovanja prebiotika, probiotika, sinbiotika i postbiotika kod novorođenčeta^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

Osim toga, individualne reakcije se verovatno razlikuju, s obzirom da svaki pojedinac ima jedinstvenu crevnu floru koja je pod uticajem velikog broja genetskih faktora i faktora sredine. Nastavljaju se naponi da se odredi koji probiotici i prebiotici i koje njihove kombinacije su najkorisniji u održavanju zdravlja majki i dece i u sprečavanju i lečenju različitih oboljenja kod novorođenčadi i odraslih.

U zaključku ESPGHAN navodi da dodavanje probiotika i prebiotika u ishranu novorođenčadi pozitivno menja crevnu floru i čini se da je bezbedno.³⁸ ESPGHAN takođe poziva na dalja proučavanja koja će podržati rutinsku primenu probiotika i/ili prebiotika u mlečnoj formuli za bebe. Ipak, Svetska organizacija za alergije je utvrdila da verovatno postoji korist od primene probiotika u najranijem uzrastu, naročito u pogledu prevencije ekcema, i predlaže primenu probiotika kod trudnica koje su pod velikim rizikom da rode alergično dete ili koje doje decu sa visokim rizikom za dobijanje alergije.⁴⁴

Pregled poglavlja

1. Humano mleko sadrži širok raspon različitih materija, uključujući ugljene hidrate (npr. laktozu, probiotske oligosaharide [OSHM]), masne kiseline (uključujući dugolančane polinezasićene masne kiseline), nukleotide, proteine (npr. antitela, citokine, laktoferin), bakterije, makrofage i matične ćelije.
2. Humano mleko sadrži najmanje 200 različitih OSHM; ipak, na osnovu najnovijih analitičkih metoda može da se razlikuje preko 1.000 struktura. Ove OSHM mogu da podstiču rast i širenje simbiotskih bakterija u crevima novorođenčeta, naročito *Bifidobacteria*, istovremeno pomažući u sprečavanju rasta i širenja patogenih bakterija.
3. Humano mleko sadrži i bakterije iz različitih rodova, uključujući *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*; ove bakterije izgleda igraju ulogu u bakterijskoj kolonizaciji creva novorođenčeta.
4. Veruje se da mikroorganizmi stižu u humano mleko kako preko kontakta sa oralnom mikroflorom deteta tokom dojenja, tako i iz majčinih creva preko sistemskih puteva.
5. Prebiotici su nesvarljive materije u hrani, uglavnom OS koji mogu da podstaknu rast i širenje korisnih bakterija u crevima.
6. Probiotici su živi organizmi za koje se zna da su prisutni u zdravom crevu, a koji, kada se primene u adekvatnoj količini, mogu pomoći bakterijskoj kolonizaciji creva i ispuniti povoljno biološko dejstvo. Probiotici se sastoje iz korisnih bakterija za koje se zna da su prisutne u zdravim crevima, naročito *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*.

7. Sinbiotici su kombinacija probiotika i prebiotika.
8. Dodavanjem korisnih bakterija i/ili podsticanjem njihovog rasta, prebiotici, probiotici i sinbiotici mogu pomoći modulaciju crevne flore kod novorođenčadi.
9. Ima dokaza koji ukazuju da prebiotici, probiotici i sinbiotici mogu pomoći poboljšanju zdravlja creva, smanjiti nelagodnosti pri varenju i pomoći u sprečavanju razvoja infekcije i alergije.

Izvorni materijali i dodatna literatura

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367–382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17–30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263–265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S–849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S–1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65–74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1–186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63–77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23: 23–36.

10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423–35.
11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr*. 2005;135:1–4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:435–454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428–438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J*. 1997;14:795–799.

18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011;128:e1520–e1531.
19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:578S–585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr*. 2007;137:2420–2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539–1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:295–308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098–1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:8–11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25:361–368.

26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2011;104:Suppl 2: S1–S63.
27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Boco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277–1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36–42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):561S–71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2:S8–17.

33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol*. 1999;26:307–333.
34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr*. 2000;20:699–722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:1304–1310.
37. Rijniense A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol*. 2011;668:S117–S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:238–225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:791–797.

40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health*. 2014;9:672–674.
42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921–1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:795–804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

Poglavlje 5

Pregled i dalja uputstva

Rezime

Kao što je rečeno u ovoj knjizi, zdrav razvoj i optimalno funkcionisanje creva su od velikog značaja za zdravlje novorođenčeta, ukupni rast i razvoj, a takođe su i važan faktor za dugoročno zdravlje. Sve veći broj dokaza ukazuje da optimalan sastav i funkcija crevne flore predstavlja naročito važan aspekt zdravlja creva, zbog njene uloge u varenju hranljivih materija, odbrani od patogena, razvoju imunog sistema, homeostazi, psihološkom zdravlju i opštem dobrom zdravstvenom stanju.

Naše sve veće razumevanje uloge crevne flore za zdravlje i bolesti pruža nam racionalni terapijski cilj i kod novorođenčadi i kod odraslih. Hotimična modulacija sastava crevne flore korišćenjem prebiotika, probiotika i sinbiotika dokazano olakšava stvaranje zdravije crevne flore, a sve veći broj studija pokazuje vezu između pozitivne modulacije crevne flore i prevencije i lečenja raznih poremećaja, uključujući alergiju, infekcije i funkcionalne poremećaje gastrointestinalnog trakta.^{1,2}

Pravci budućih istraživanja

Dalja istraživanja poboljšavaju naše razumevanje onoga što konkretno čini zdravu, stabilnu i raznovrsnu crevnu floru, koje konkretne promene nastaju pod uticajem faktora sredine i kako te promene utiču na funkcionalnost crevne flore i unakrsno delovanje domaćina i bakterija koje utiče na zdravlje i bolest. Potrebne su dugoročne studije velikih razmera kako bi se dodatno razjasnila ova važna pitanja.³

Kliničke studije se suočavaju sa nekoliko izazova, uključujući razlike između pojedinaca i između pojedinih država kada se radi o sastavu crevne flore, kao i činjenicu da, iako je uzimanje uzoraka fecesa relativno jednostavan metod za analizu sastava crevne flore, taj metod možda ne odražava stvarne promene u crevima.⁴ Dalja istraživanja će biti usmerena na različite metode uzimanja uzoraka iz creva ili na povezivanje fekalnog sastava sa stvarnim sastavom u crevima.⁵

Određeni broj pitanja ostaje bez odgovora, pa su potrebna dalja istraživanja:

1. Izvori osnovnih crevnih bakterija i značaj vremenskih perioda za mogućnost bakterijske kolonizacije.
2. Biološki markeri (biomarkeri): Kao i kod većine oblasti medicine, istraživanja biomarkera se vrše i u oblasti bakterijske kolonizacije i bolesti creva.³ Biomarkeri omogućavaju istraživačima da prate fiziološko stanje i da biraju konkretne pacijente ili pojedince za određene intervencije ili preventivne pristupe, a sve na osnovu prisustva ili odsustva ovih markera. Dalja istraživanja sastava bakterijske zajednice, individualnih „obeležja“ crevne flore i specifičnih interakcija između bakterija mogu omogućiti da se i one koriste kao biomarkeri. Metaboliti bakterijske aktivnosti takođe se mogu pokazati korisnim. Genetsko profilisanje organizama takođe može pružiti značajne podatke koji će u budućnosti moći da se koriste kao markeri.³

3. Potrebna su dalja istraživanja disbioze i mehanizama podložnosti bolestima; da li sticanje nepoželjnih bakterija vodi ka bolesti, ili gubitak povoljnih simbiotskih bakterija omogućava kolonizaciju nepoželjnih? Kada se disbioza dogodi usled bolesti, uzimanja antibiotika ili drugih događaja, da li se može obnoviti zdrava crevna flora?
4. Pošto se velika bakterijska raznovrsnost povezuje sa zaštitom od bolesti u odraslom dobu, njen značaj u ranom životnom dobu je kontroverzan pošto je bakterijska raznovrsnost kod dojene dece mala. Dalja istraživanja treba da se pozabave načinom razvoja bakterijske raznovrsnosti tokom vremena i otkrivanjem tačnog trenutka u kome mala raznovrsnost predstavlja opasnost po zdravlje.
5. Nova saznanja ukazuju na crevnu floru kao uzročni faktor kod kvašiorpora (nedostatka proteina kod mladih).⁶ Ipak, naučnici se moraju pozabaviti i ulogom crevne flore kod ostalih oblika pothranjenosti i njenim uticajem na konkretne nedostatke u ishrani.
6. Do danas su potvrđene samo veze između specifičnih bakterijskih potpisa i zdravstvenog stanja, kao što je gojaznost, alergija ili afektivni poremećaj i sl. Uzročno-posledična veza tek treba dodatno da se utvrdi.
7. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se bolje razumela uloga crevne flore tokom trudnoće i uticaj na ishod trudnoće. Dodatna istraživanja će biti potrebna i za

utvrđivanje tačnih mehanizama kojima bakterije kolonizuju creva iz različitih izvora.⁷ Na primer, istraživači još uvek pokušavaju da ustanove proces kojim bakterije iz majčine crevne flore stižu u majčino mleko.⁸ Takve studije će pomoći i da se otkrije kako bakterije komuniciraju sa imunim sistemom i centralnim nervnim sistemom,⁹ pri čemu uloga koju igraju bakterijski metaboliti izgleda nudi naročito zanimljiv pravac istraživanja.¹⁰

8. Još jedan uglavnom neiskorišćen aspekt istraživanja crevne flore je procena drugih komponenata, kao što su gljivice i virusi.¹¹ Nedavno istraživanje je pokazalo da određeni eukariotski virusi u crevima takođe mogu da imaju ulogu u omogućavanju zdravlja i borbi protiv infekcije.¹² I najzad, naučnici nastavljaju da istražuju mogućnosti modulacije crevne flore prebioticima, probioticima i sinbioticima. Nastavlja se potraga za novim probiotskim kandidatima i smešama koje se mogu dodati u ishranu novorođenčeta kako bi se poboljšalo njegovo kratkoročno i dugoročno zdravlje.

9. ESPGHAN smatra da postoji potreba za daljim istraživanjima kako bi se definisale optimalne doze i trajanje uzimanja formule za bebe sa dodatkom pre- i probiotika, kao i njihova dugoročna bezbednost.¹³

Napredak medicine će unaprediti i naše razumevanje zdravlja creva u ranom životnom dobu i u krajnjoj liniji će promovisati zdravlje creva i opšte dobro zdravstveno stanje tokom kritičnih godina razvoja i posle njih.

Izvorni materijali i dodatna literatura

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1: 367–382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539–1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E2329–E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548–554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17–30.

9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54–62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host–microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538–548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94–98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238–225.

ZDRAVLJE CREVA U RANOM ŽIVOTNOM DOBU je edukativna serija koja se bavi zdravljem creva tokom prvih 1.000 dana života, što je kritični period u razvoju čoveka i pruža osnovu za zdravlje i dobro zdravstveno stanje tokom čitavog života.

ZNAČAJ CREVNE FLORE I ISHRANE ZA RAZVOJ I BUDUĆE ZDRAVLJE je prva knjiga u seriji i pruža pregled ranog razvoja creva, uloge crevne flore i načina na koji ona kratkoročno i dugoročno utiče na zdravlje.

Essential Knowledge Briefings, čiji autor je Wiley, je serija naučnih vodiča koji pružaju najznačajnija saznanja u pojedinim oblastima specijalizacije. E-verzije ovih knjiga mogu se besplatno preuzeti na www.essentialknowledgebriefings.com

Sadržaj ove knjige je namenjen produbljivanju opštih naučnih istraživanja, razumevanju i diskusiji i nikako nije namenjen niti ga treba koristiti kao preporuku ili promovisanje nekog specifičnog metoda, dijagnoze ili lečenja koje bi lekari primenili na konkretnom pacijentu. Izdavač, urednici i autori ničim ne tvrde niti garantuju preciznost ili potpunost sadržaja ovog dela i izričito odbijaju svaku odgovornost, uključujući, bez ikakvih ograničenja, bilo kakvu podrazumevanu odgovornost za pogodnost u određene svrhe. U smislu savremenih istraživanja, modifikacija opreme, promene zvaničnih propisa i stalnog toka informacija u vezi sa primenom medicine, opreme i sredstava, čitaocu se preporučuje da prouči i proceni podatke priložene uz svako pakovanje leka i uputstvo za korišćenje svakog leka, opreme ili aparata u smislu, između ostalog, bilo kakve promene u uputstvu ili indikacije za upotrebu kao i za dodatna upozorenja i mere predostrožnosti. Čitaoci treba da se posavetuju sa specijalistom kad god je potrebno. Činjenica da se neka organizacija ili internet stranica pominje u ovom delu kao citat i/ili potencijalni izvor dodatnih informacija ne znači da urednici, autori ili izdavač odobravaju informacije koje ta organizacija ili internet stranica mogu pružiti ili preporuke koje mogu dati. Osim toga, čitaoci moraju biti svesni da se internet stranice pomenute u ovom delu mogu menjati ili nestajati između vremena kad je ovo delo napisano i vremena kada ga čitate. Nikakva garancija se ne može dati ili podrazumevati za bilo kakve promotivne izjave u ovom delu. Izdavač, urednici i autori nisu odgovorni za bilo kakve štete koje na osnovu toga nastanu.



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY