

Komplementarna i alternativna medicina: probiotici kao modalitet u prevenciji i tretmanu virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava

Banožić, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:775014>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Hrvoje Banožić

**Komplementarna i alternativna medicina:
probiotici kao modalitet u prevenciji i tretmanu
virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Diplomski rad prijavljen je na kolegiju *Uvod u komplementarnu i alternativnu medicinu* i izrađen na Zavodu za analitiku i kontrolu lijekova Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim mentorstvom prof. dr. sc. Renate Jurišić Grubešić, u suradnji s Martinom Šepetavc, mag. pharm.

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Renati Jurišić Grubešić, na ukazanom povjerenju i stručnom vodstvu pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem Martini Šepetavc, mag. pharm. na nizu godina suradnje, inspiracije, edukacije i pristupačnosti, te komentoriranju ovog diplomskog rada.

*„Moj je dado puno radio,
a ja samo novce trošio,
ja k'o gazda, on k'o sluga
sad imamo zbog tog duga
moj je dado puno radio...“*

Zahvaljujem svojim roditeljima, majci Gordani i ocu Ivanu, na neiscrpoj podršci i strpljenju svih ovih godina. Hvala bratu Zvonimiru i sestri Mariji što ste izdržali puno toga sa mnom. Hvala Vam što ste mi bili izvor snage, hrabrosti i razumijevanja. Dijelili smo i uspone i padove. Zahvalan sam što postojite, ne bih sve ovo uspio da nemam takvu obitelj!

Hvala baki Kaji i djedu Kazimiru. Hvala cijeloj užoj obitelji i rodbini!

Hvala svim mojim prijateljima koji su bili tu za mene kad god i na bilo koji način da je trebalo, moje ljudine i legende, cimeri/ce, braća i sestre. Hvala Vam što ste mi uljepšali studiranje i mladost. Hvala na svim jedinstvenim uspomenama i neponovljivim trenucima. Bilo je lakše i izdržljivije uz Vas. Hvala što ste mi bili suvozači u ovoj dugačkoj avanturi.

Hvala i svim kolegama/kolegicama s FBF-a koji su mi bili dio dinamične i stresne svakodnevice, izlazili u susret sa svime, te doprinijeli mom akademskom sazrijevanju.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Razvoj i klasifikacija definicije komplementarne i alternativne medicine | 1 |
| 1.2. Modaliteti komplementarne i alternativne medicine | 2 |
| 1.3. Komentar na komplementarnu i alternativnu medicinu (prof. Edzard Ernst) | 8 |
| 1.3.1. „Takozvana alternativna medicina“ – Kritički osvrt u crticama | 8 |
| 1.3.2. Prednosti i mane alternativne medicine..... | 9 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME | 14 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 15 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 16 |
| 4.1 Anatomija i fiziologija dišnog sustava | 16 |
| 4.2. Akutne infekcije gornjeg dišnog sustava | 20 |
| 4.3. Probiotici | 21 |
| 4.3.1. Probavni sustav i povezanost s ostatkom organizma | 22 |
| 4.3.2. Regulatorna pozadina i formuliranje probiotičkog proizvoda..... | 27 |
| 4.4. Sustavna analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja | 31 |
| 4.5. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG | 32 |
| 4.5.1. LGG unutar probiotičke smjese..... | 38 |
| 4.6. Izabrani specifični probiotički sojevi | 39 |
| 4.7. Probiotici i COVID-19 | 40 |
| 5. ZAKLJUČAK | 42 |
| 6. LITERATURA | 44 |
| 7. KRATICE | 50 |
| 8. SAŽETAK | 52 |

1. UVOD

1.1. Razvoj i klasifikacija definicije komplementarne i alternativne medicine

Skup tretmana komplementarne i alternativne medicine (KAM) sastoji se od više različitih modaliteta. Tijekom posljednjeg desetljeća i pol, neki od njih integrirani su u kurikulume medicinskih fakulteta i pružaju se uz konvencionalne terapije u liječničkim ordinacijama, klinikama i bolnicama. Modaliteti KAM-e bili su također u fokusu randomiziranih kontroliranih ispitivanja i sustavnih pregleda, a neka su nadležna tijela predložila podjelu između nedokazanih i dokazanih, a ne konvencionalnih i nekonvencionalnih terapija. Unatoč ovoj povećanoj otvorenosti i prihvaćanju KAM-e, među praktičarima, istraživačima i pacijentima postoji zajedničko mišljenje da i dalje postoji skupina terapija koje su u nekom smislu izvan uobičajenog medicinskog modela i da je ove modalitete prikladno grupirati pod oznakom KAM-a. No, dok bi neke terapije gotovo svi prihvatili kao KAM (npr. akupunktura), neke bi modalitete neki prihvatili kao KAM, a drugi ne (npr. vitaminski dodaci). Odnosno, terapije poput akupunkture ili homeopatije koje se temelje na nealopatskim teorijama bolesti i liječenja očito su KAM. Stoga bi jedan od načina razvoja operativne definicije KAM-e mogao uključivati identificiranje i navođenje terapija koje se oslanjaju na nealopatske modele zdravlja.

"Komplementarna i alternativna medicina (KAM) široka je domena ljekovitih resursa koja obuhvaća sve zdravstvene sustave, modalitete i prakse te pripadajuće teorije i uvjerenja, osim onih koja su svojstvena politički dominantnom zdravstvenom sustavu određenog društva ili kulture u određenom povijesnom razdoblju." (Medicinski institut, 2005).

Iako postoji mnogo teoretskih definicija KAM-e, ne postoje sveobuhvatne operativne definicije onoga što treba smatrati KAM-om. Svaki put kada bi se pokušalo klasificirati Cochrane recenzije kao KAM (ili ne), na kraju bi bilo preklapajućih, ali malo drugačijih skupova recenzija. Zbog ove poteškoće, razvila se i implementirala operativna definicija kako bi se stvorio popis tema KAM Cochrane Field. To ne znači da je operativna definicija koja se razvila „ispravna“, samo što se trebalo stvoriti eksplicitne i transparentne kriterije kako bi se razjasnio opseg polja KAM-e i sastavio popis Cochrane recenzija povezanih s KAM-om.

Glavno ograničenje razmatranja u razvoju operacionalizacije KAM-e jest to što se dominantni medicinski model mijenja s vremenom. Kao što se navelo maloprije u tekstu, usprkos uobičajenom shvaćanju da je akupunktura doista KAM, mnoge terapije KAM-e, uključujući akupunkturu, doživjele su sve veće uključivanje u zapadni medicinski kontekst tijekom posljednjih nekoliko godina. Ako bi netko zauzeo stav da činjenica je li nešto KAM ili nije ovisi o dokazima koje prihvaća dominantni sustav, tada bi definiranje toga što jest KAM zahtijevalo povremena preispitivanja jer se dokazi mijenjaju tijekom vremena, a politički dominantni zdravstveni sustav uključuje terapiju ne samo u praksi, već i u principu. Na primjer, što ako akupunktura postane objašnjiva u smislu alopatskih mehanizama i stoga je u potpunosti prihvaćena u konvencionalnoj medicini? Što ako se akupunktura pokaže vrlo učinkovitom za neke indikacije i tako postane prihvaćen tretman, iako alopatski model ne pruža vjerojatan mehanizam djelovanja? U svakom od ovih slučajeva bili bismo prisiljeni pitati se je li akupunktura prestala biti KAM (unatoč svom podrijetlu izvan konvencionalne medicine) i, ako više nije KAM, koji bi bio presudni trenutak kada bi izgubila status KAM-e (Wieland i sur., 2011).

Pojam „alternativna medicina“ rabio se za one prakse koje su se eksplicitno koristile u svrhu liječničke intervencije, promicanja zdravlja ili prevencije bolesti, što se u pravilu ne podučavaju na američkim medicinskim fakultetima. Alternativna medicina je zapravo sve ono što se trenutno ne promiče unutar uvriježene medicine (Micozzi, 2011).

1.2. Modaliteti komplementarne i alternativne medicine

Popis koji slijedi uključuje terapije koje Cochrane Complementary Medicine klasificira kao komplementarne ili alternativne. Stoga se ovaj popis ne može smatrati konačnim i vremenom se može proširiti i razraditi. Također treba naglasiti da za mnoge modalitete indikacija za liječenje određuje smatra li se terapija KAM-om ili ne. Na primjer, kelacijska terapija smatra se uobičajenom u liječenju trovanja teškim metalima, ali „alternativnom“ u liječenju ateroskleroze (<https://cam.cochrane.org>).

Popis KAM modaliteta (<https://cam.cochrane.org>)

- Açaí bobice / Euterpeoleracea, Arecaceae
- Akupresura
- Akupunktura
- Akustimulacija / stimulacija aku točaka
- Afrička šljiva / *Prunus africana*, Rosaceae
- Aiyishu (kineski biljni lijek)
- Aleksandrova tehnika
- Alfa-linolenska kiselina (ALA) - omega-3 masna kiselina
- Aminokiseline
- Analiza kose
- Anđelika / *Angelica archangelica*, Apiaceae
- Anma (vrsta azijske tjelovježbe)
- Antropozofija
- Antioksidansi
- Arahidonska kiselina (AA) – omega-6 masna kiselina
- Aromaterapija
- Art terapija
- Artičoka / *Cynarascolymus*, Asteraceae
- Astragalus / *Astragalus membranaceus*, Fabaceae (kineski biljni lijek)
- Aurikularna akupunktura
- Ayurveda
- Bachova cvjetna terapija
- Baduanjin vježba
- Balneoterapija / toplice, hidroterapija
- Beta-sitosterol
- Biblioterapija
- Bijela vrba - kora / *Salix alba*, Salicaceae
- Biljni lijekovi
- Bioenergetika
- Biofeedback tehnika
- Biofunkcionalna dijagnostika
- Biotin – vitamin B7
- Biljni suplementi
- Brusnica
- Cink
- *Coriolus versicolor* – gljiva
- Češnjak / *Allium sativum*, Alliaceae
- Danshen / Crvena kadulja, *Salvia miltiorrhiza*, Lamiaceae
- Dehidroepiandrosteron (DHEA)
- Dengzhanhua pripravci (kineski biljni lijek)
- Dianxianning tablete (kineska biljna formula)
- Dodaci prehrani
- Dihomogamalinolenska kiselina (DGLA) – omega-6 masna kiselina
- Dimetilaminoetanol / dimetiletanolamin (DMAE)
- Divlji kesten / *Aesculus hippocastanum*, Hippocastanaceae
- Dokozaheksaenska kiselina (DHA) – omega-3 masna kiselina

- Doman-Delacato terapija
- Duhovno iscjeljenje
- Đumbir / *Zingiber officinale*,
Zingiberaceae
- Ehinacea / *Echinacea* sp.,
Asteraceae
- EDTA (etilendiamintetraoctena
kiselina) unutar kelacijske terapije
- Eikozapentaenska (EPA) – omega-
3 masna kiselina
- Elektrostimulacija u terapiji boli
- Elektroakupunktura
- Elektroakupunktura prema dr. Voll-
u (dijagnostička metoda)
- Elektromagnetska terapija
- Elementarna prehrana
- Energetska terapija
- Essiac formula (biljni čaj)
- Estrogen (osim u terapiji
menopauze)
- Ekspresivna (izražajna) terapija
- EMDR terapija
- Feldenkrais metoda
- Fengshui
- Fitoestrogeni
- Fitoterapija
- Flor·Essence formula /
tradicionalna cvjetna formula
- Folna kiselina / vitamin B9
- Free and EasyWanderer / FAEW
(kineski biljni lijek)
- Gama-linolenska kiselina (GLA) –
omega-6 masna kiselina
- Gerovital H3 formula (kao primarni
sastojak prokainhidroklorid)
- Gersonova terapija
- Gestalt psihoterapija
- Ginko / *Ginkgo biloba*,
Ginkgoaceae
- Ginseng / *Panax ginseng*,
Araliaceae
- Glukozamin
- Glutamin
- Gluten-free prehrana
- Gospina trava / *Hypericum
perforatum*, Hypericaceae
- Goveda hrskavica
- Guilingpa'anwan (kineski biljni
lijek)
- Herbalizam / alternativna
fitoterapija
- Hladna laserska terapija
- Hidrokolon terapija
- Hrskavica morskog psa
- Hipoterapija
- Holistička medicina
- Homeopatija
- Homoharintonin (HHT) / biljni
alkaloid
- Hortikulturalna terapija
- Huangqi (kineski biljni lijek)
- Huperzine A (kineski biljni lijek)
- Hidrazin sulfat
- Hidroterapija
- Hiperbarična oksigenoterapija
- Hipnoza
- Iridologija

- Jin Li Da liker (kineski biljni lijek)
- Kampo (tip tradicionalne japanske medicine)
- Kava / *Coffea* sp., Rubiaceae
- Kalcij
- Karnitin
- Kajenski papar
- Kelacijska terapija
- Kineska biljna medicina
- Kiropraktika i metoda tretmana manipulacijom
- Kitozan
- Kondroitin sulfat
- Ketogena dijeta
- Kneipp terapije
- Krestin / Polisaharid-K
- Kromoterapija
- Kraniosakralna terapija
- Laetril / Amigdalinal / „Vitamin B17“
- Laserska akupunktura
- Lentinan (izoliran iz Shitake)
- Linolenska kiselina – omega-6 masna kiselina
- L-izoleucin
- Liuweidihuang (kineski biljni lijek)
- L-leucin
- L-treonin
- L-valin
- Majčinski vratić / *Tanacetum parthenium*, Asteraceae
- Makrobiotička prehrana
- Magnezij
- Magnetska terapija / Biomagnetska terapija
- Marihuana / *Cannabis sativa* (*indica*), Cannabaceae
- Masaža dubokog tkiva
- Masažna terapija
- Med
- Meditacija
- Mediteranska prehrana
- Melatonin
- Metoda strukturne integracije
- Mezoterapija
- Mindfulness meditacija
- Moksibustija
- Molitva
- N-acetilcistein (NAC)
- Naprapatija / Nuh-prah-pa-thee
- Naturopatija
- Neuromuskularna terapija
- Neven / *Calendula officinalis*, Asteraceae
- Ograničenje kalorija (*ne u svrhu gubitka kilograma)
- Okolišna terapija (uključuje svjetlosne terapije)
- Omega-3 masne kiseline
- Pasiflora / *Passiflora* sp., Passifloraceae
- Paprena metvica / *Mentha x piperita*, Lamiaceae
- Pilates
- Plesna terapija
- Pčelinji otrov
- Prebiotici

- Prehrana bogata vlaknima
- Prehrana s niskim udjelom masti
- Prehrana s niskim udjelom proteina
- Prehrana nižih glikemijskih indeksa
- Prirodna terapija
- **Probiotici**
- Prokain (samo u *anti-age* primjeni)
- Proloterapija
- Propolis
- Proteini
- Psihodinamska psihoterapija
- Psihoterapije koje uključuju svjesnost (terapija prihvaćanja i opredjeljenja) ili duhovnost
- Puerarin (kineski biljni lijek)
- Qi Gong / Chi-kung
- Radiestezija
- Refleksologija
- Refleksoterapija
- Reiki
- Relaksacijske tehnike
- Riblje ulje – omega-3 masne kiseline
- Rolfing metoda strukturne integracije
- S-adenozil metionin (SAM)
- Salacija / *Salacia oblonga*, Celastraceae
- Sanchi preparat (kineski biljni lijek)
- Sawpalmetto / *Serenoa repens*
- Selen
- Shengmai / shenmai (kineski biljni lijek)
- ShenqiFuzheng (kineski biljni lijek)
- Shensu / shenfu (kineski biljni lijek)
- Shexiang injekcija / tradicionalna kineska medicina
- Shiatsu
- Shitake gljive
- Shuanghuanglian (kineski biljni lijek)
- Sidda medicinski sustav
- Sikavica / *Silybum marianum*, Asteraceae
- Soja / *Glycine max*, Fabaceae
- Speleoterapija
- Spinalna manipulativna terapija
- Stolisnik / *Achillea millefolium*, Asteraceae
- Sibirski ginseng / *Acanthopanax senticosus*, Araliaceae / CiWuJia
- Suxiaojiuxinwan (kineski biljni lijek)
- Šafranika / *Carthamus tinctorius*, Asteraceae
- Šamanizam
- Taichi / taiji
- Tehnike disanja
- Tehnika miofascijalnog opuštanja
- Tehnika vizualizacije
- Testosteron
- Terapija biopoljem
- Terapija dodirrom
- Terapija glazbom
- Terapija helmintima
- Terapija igrom

- Terapija laserom niske frekvencije (LLLT)
- Terapija pulsним elektromagnetskim poljem
- Terapija smijehom
- Terapija svjetlom / Fototerapija
- Tretman osteopatske manipulacije
- Terapija ozonom
- Terapija vođene vizualizacije
- Treći val kognitivno-bihevioralnih terapija
- Tianmadingxian capsule (kineski lijek)
- Tradicionalna afrička medicina
- Tradicionalna arapska medicina
- Tradicionalna kineska medicina
- Tradicionalna indijska medicina
- Tradicionalna japanska medicina
- Tradicionalna korejska medicina
- Tradicionalna tibetanska medicina
- Transkranijalna direktna stimulacija istosmjernom strujom (tDCS)
- Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS)
- TENS elektroterapija
- Triggerpoint masaža
- Tui-na kineska masaža
- Ulje konoplje
- Ulje noćurka
- Unani medicina / Yunani medicina
- Valerijana / *Valeriana officinalis*, Valerianaceae
- Vega test (dijagnostička metoda)
- Veganska prehrana
- Vegetarijanska prehrana
- Vitamin A
- Vitamini B kompleksa
- Vitamin B1
- Vitamin B2 / Riboflavin
- Vitamin B3 / Nikotinamid
- Vitamin B5 / Pantotenska kiselina
- Vitamin B6 / Piridoksin / Piridoksal / Piridoksamin
- Vitamin B12 / metilkobalamin ili ostali kobalamini
- Vitamin C
- Vitamin D
- Vitamin E
- Vitamin K
- Vojta metoda / Refleksna lokomocija
- Vibracijska terapija
- Vražja kandža / *Harpagophytum procumbens*, Pedaliaceae
- Xiaxingci granule (kineski lijek)
- Yoga
- Zdravstvena ekologija
- Zeleni čaj / *Camellia sinensis*, Theaceae
- Zero balancing terapija
- Zuojindekukt (kineski biljni lijek)
- ZishenTongliJianonang (kineski biljni lijek)
- Zonska terapija / preteča refleksoterapije
- Željezo

1.3. Komentar na komplementarnu i alternativnu medicinu (prof. Edzard Ernst)

1.3.1. „Takozvana alternativna medicina“ – Kritički osvrt u crticama

Edzard Ernst je profesor emeritus na Sveučilištu Exeter, Davon, Engleska. Zajedno sa svojim timom stručnjaka, objedinio je dvadeset i pet godina djelovanja, proučavanja, znanja, činjenica i iskustava te iznio u svojim knjigama „Alternative Medicine“ i „SCAM: So-Called Alternative Medicine“. Profesor Ernst iznosi činjenice o alternativnoj medicini, poziva se na vjeru u znanost i dokaze te daje kritički doprinos ovom području medicine.

Zašto SCAM? Zašto ne samo „alternativna medicina“ ili sva ostala imena? Uglavnom radi činjenice što ona nije alternativna jer:

- ako terapija nije djelotvorna, onda ne bi trebala biti alternativa medicini;
- ako je terapija ipak djelotvorna, onda ne pripada alternativnoj nego konvencionalnoj medicini.

Autor je pogleda da se farmaceuti koji prodaju neuvjerljive ili nedokazane pripravke dovode u opasnost od:

- kršenja etičkog kodeksa njihove struke;
- stavljanja profita ispred odgovorne zdravstvene skrbi;
- rušenja kredibiliteta;
- riskiranja reputacije odgovornih zdravstvenih djelatnika;
- ugrožavanja zdravlja mnogih pacijenata.

Glavni znanstvenik Općeg farmaceutskog vijeća Ujedinjenog Kraljevstva se naizgled slaže s navedenim kada tvrdi: javnost ima pravo očekivati da farmaceuti i drugi zdravstveni djelatnici budu otvoreni i iskreni o učinkovitosti i ograničenjima terapije. Zasigurno je vrijeme da farmaceuti uklone homeopatiju s polica i usredotoče se na znanstveno utemeljene terapije potkrijepljene jasnim kliničkim dokazima.

Ako je tako, što bi mogla biti motivacija farmaceuta u prodaji nedokazano djelotvornih pripravaka tzv. alternativne medicine, poput homeopatskih pripravaka? Jedan od razloga mogao bi biti da su uvjereni u njihovu učinkovitost. „Kada god razgovaram s farmaceutima, nemam dojam da je to slučaj. Tijekom svoje edukacije, farmaceuti uče činjenice o homeopatiji koje jasno ne podržavaju ideju učinkovitosti. Neki su farmaceuti možda uvjereni u učinkovitost

homeopatskih pripravaka, ali očito nisu dostatno informirani te se stoga nalaze u sukobu s vlastitom dužnošću prakticiranja sukladno najboljim trenutnim dokazima. Stoga se snažno pozitivno uvjerenje može odbaciti kao prevladavajući razlog zašto farmaceuti prodaju lažne lijekove poput homeopatskih pripravaka“ (Ernst, 2018).

1.3.2. Prednosti i mane alternativne medicine

U knjizi „Alternative medicine - A Critical Assessment of 150 Modalities“, profesor Ernst daje svoj osvrt na 150 modaliteta alternativne i komplementarne medicine, komentira etičke probleme, dijagnostičke tehnike, postojanost dokaza te iznosi privlačnosti i neprivlačnosti alternativne medicine.

- *Privlačnost alternativne medicine;*

Alternativna medicina privlačna je mnogim kupcima/pacijentima; iznosi koje trenutno trošimo na nju pružaju dovoljan dokaz. Do 2025. predviđa se da će se diljem svijeta potrošiti malo manje od 200 milijardi američkih dolara na alternativnu medicinu, a većina tog iznosa dolazi izravno iz džepa kupca. Takva brojka u pitanje dovodi razloge ovakvoj nevjerojatnoj privlačnosti.

1. Alternativna medicina je učinkovita

Najočitiji razlog privlačnosti bilo koje terapije je njezina učinkovitost. Pacijenti rabe pojedine metode liječenja jer su bolesni i nadaju se izlječenju. Dakle, je li alternativna medicina učinkovita? S obzirom na to da se radi o nebrojeno mnogo raznih modaliteta, odgovor će se razlikovati za svaki od njih. Stoga, nije ih pametno komentirati zajedno, nego za svaki modalitet/terapiju procijeniti učinkovitost i pouzdanost dokaza zasebno.

2. Alternativna medicina je lišena rizika

Vjerovanje da je alternativna medicina lišena rizika je uvriježeno te privlači mnoge kupce. Tko god pretraži internet ili pročita knjigu o alternativnoj medicini, bit će napadnut tom porukom. „Alternativna medicina je nježna i bezopasna, ugodna i holistička, opuštajuća.“ Protivno konvencionalnoj medicini, ona ima neukaljani rekord što se tiče sigurnosti. Nepoželjni učinci pripadaju sintetičkim lijekovima, a ne alternativnoj medicini. Oni su dobro prilagođeni

povećavanju djelatnosti alternativne medicine, to je sigurno. No, oni imaju jedan ključni nedostatak: nisu istiniti! Treba uvidjeti da mnogo alternativnih terapija može uzrokovati izravno povezane neželjene učinke. Neki od njih su:

Akupunktura može uzrokovati infekcije i oštećenje organa.

Alternativne dijete mogu uzrokovati pothranjenost.

Aromaterapija može uzrokovati alergijske reakcije.

Kiropraktika i osteopatska manipulacija kralježnice mogu uzrokovati moždani udar.

Ispiranje crijeva može uzrokovati perforacije crijeva.

Biljni lijekovi mogu uzrokovati jetrena oštećenja ili imati kontraindikacije s receptnim lijekovima.

U konvencionalnoj medicini strogi mehanizmi postoje kako bi nadgledali neželjene učinke lijekova te kako bi se moglo poduzeti pravovremeno djelovanje ako nastanu ozbiljni problemi (upravo se zbog tih mehanizama zaštite lijekovi u pravilu povlače s tržišta).

3. Alternativna medicina je prirodna

Alternativna je medicina toliko privlačna upravo zbog toga što je prirodna – toliko da čitava grana alternativne medicine, naturopatija, svoje ime zasniva upravo na toj pretpostavci. Praktičari alternativne medicine rabe prirodne proizvode, uključuju prirodne sile kao terapije i predani su liječenju svojih pacijenata na prirodan način.

4. Alternativna medicina je holistička

Praktičari alternativne medicine vole naglašavati da je, nasuprot konvencionalnom zdravstvu, alternativna medicina holistička. Većini kupaca/pacijenata to zvuči iznimno privlačno. Ipak, detaljnije gledajući, mora se shvatiti da se malo pojmova u medicini toliko često iskorištava, kao što se to čini s holizmom. Holizam označava sagledavanje pacijenta kao cjelovitog živog bića s umom, tijelom i dušom. Holistički pristup zdravstvu doista jest pozitivan. No, holizam nije pod monopolom isključivo alternativne medicine. On ne pripada niti jednoj vrsti zdravstvene skrbi; on je bitna karakteristika svakog oblika dobre zdravstvene skrbi. Bez njega je zdravstvena skrb, jednostavno govoreći, manjkava.

5. Alternativna medicina je provjerena

Svatko ima tendenciju više vjerovati metodama koje su prisutne dugo vremena nego novorazvijenima. Bit je, ako je nešto preživjelo toliko mnogo desetljeća, mora biti dobro – inače bi odavno bilo odbačeno.

6. Alternativna medicina bavi se temeljnim uzrocima bolesti

Praktičari alternativne medicine ustrajni su u tome da samo oni mogu liječiti temeljni uzrok bolesti. Obično postoji implikacija da se u konvencionalnoj medicini liječnici bave isključivo simptomima koje pacijent ima; oni stavljaju flastere na slomljene kosti, ilustrativno govoreći.

7. Alternativna medicina nije skupa

U usporedbi s mnogim konvencionalnim vrstama terapije, velik dio alternativne medicine je doista jeftin te je niska cijena bez sumnje privlačna kupcima. No, što ta niska cijena zapravo znači? Uzevši homeopatiju kao primjer, tipični homeopatski lijek nije skup, međutim, realni su troškovi homeopatije, dakako, mnogo viši. Oni uključuju, primjerice, liječnikovo vrijeme. S obzirom na to da konzultacije s homeopatom mogu trajati i više od sat vremena, neizbježno se dolazi i do većeg iznosa.

8. Alternativna medicina je malena, nevina kućna radinost

Alternativna medicina ima imidž malene kućne radinosti. Mnogi korisnici to smatraju privlačnim, osobito jer čuju mnogo o neprivlačnim spletkama farmaceutske industrije. Zagovaratelji alternativne medicine ujedinjeni su u njihovoj iznimnoj odbojnosti prema farmaceutskoj industriji. U biti, njihova je predodžba o tom sektoru sljedeća:

Vodi se profitom. Rabi neetička sredstva kako bi uvećao profit. Ne vodi brigu o potrebama pacijenta. Napada alternativnu medicinu zbog straha od gubitka profita.

9. Praktičari alternativne medicine su humaniji

Mnogi ljudi doživljavaju konvencionalnu medicinu kao suviše tehničku, neosobnu, pa čak i bezdušnu; isto tako smatraju da mnogim liječnicima nedostaje suosjećanja i empatije. Praktičari alternativne medicine su, s druge strane, humaniji, posvećeniji i suosjećajni. Razumljivo, predodžba da je alternativna medicina humanija privlači mnoge korisnike.

Uobičajen posjet liječniku obiteljske medicine traje manje od 10 minuta. To kratko trajanje duboko frustrira pacijente jer rijetko pruža mogućnost za razvitak toplog i konstruktivnog terapijskog odnosa.

10. Konvencionalna medicina ne ispunjava svoja obećanja

Ne samo stručnjaci konvencionalne medicine, već i njihove terapije, mogu biti razočaravajuće. U prošlosti je dano mnogo pretjeranih obećanja glede budućnosti konvencionalne medicine. Za mnoge to znači davanje nade u to da bismo se uskoro mogli približiti dobu generalno dobrog zdravlja. Nažalost, stvarnost je potpuno drukčija. Razočarani takvim razvojem, mnogi ljudi su privučeni alternativnoj medicini.

Na prvi pogled postoje brojni razlozi zašto korisnici smatraju alternativnu medicinu privlačnom. Kada ih pobliže analiziramo, shvaćamo da su neki od njih varljivi. Neki od njih su prisutni zbog nesumnjivih manjkavosti moderne medicine. Općenito govoreći, javlja se osjećaj da je trenutna popularnost alternativne medicine oštra kritika neuspjesima današnjeg konvencionalnog zdravstva (Ernst, 2019).

• *Neprivlačnost alternativne medicine*

1. Nije vjerodostojna

Većina temeljnih pretpostavki alternativne medicine nema vjerodostojnost. Na primjer, postoji malo ili nimalo znanstvene osnove za vjerovanje da:

- postoji životna sila koju propagiraju mnoge alternativne terapije;
- postoje veze između šarenice i naših organa, kako pretpostavljaju iridolozi;
- postoje veze između vanjskog uha i naših organa, kako bi to željeli artikuloterapeuti;
- lijekovi koji nemaju niti jednu molekulu aktivne tvari djeluju, kako vjeruju homeopati;
- su subluksacije kralježničkih zglobova uzrok većini bolesti;
- će pozitivni rezultati kliničkih ispitivanja nevjerodostojnih oblika alternativne medicine vjerojatno biti rezultat sreće, pristranosti i placebo učinka.

2. Za nju nema dokaza

Medicinsko područje koje nije dovoljno istraženo mora se činiti manje privlačnim od onog koje je u potpunosti istraženo. Protivnici alternativne medicine često tvrde da na ovom području nema dokaza. Ova pretpostavka očito nije istinita. Od kolovoza 2018. godine, najveća baza podataka za znanstvene članke, Medline, navela je, na primjer:

37 994 radova o biljnoj medicini; 28 627 radova o akupunkturi; 7517 radova o kiropraktici;

5669 radova o homeopatiji. Istina je, međutim, da su ove brojke male u usporedbi s onima iz konvencionalne medicine i da su postojeći radovi na mnogo načina nepotpuni (loša metodološka kvaliteta, većina članaka nisu istraživački radovi već komentari, eseji itd.).

3. Obećana zemlja za šarlatane

Šarlatani su ljudi koji se izjašnjavaju da posjeduju znanje ili stručnost koje nemaju. Šarlatani postoje, naravno, u svim sferama života, ali u alternativnoj medicini čini se da se nakupljaju i značajno pridonose njezinoj neprivlačnosti. Kanadsko je istraživanje, na primjer, pokazalo koliko bi kiropraktičara, naturopata, homeopata i akupunkturista mogli biti šarlatani (Murdoch i sur., 2016).

Autori su također izjavili da ove tvrdnje otvaraju etička pitanja. Primjerice, uobičajeno se oglašavalo ispitivanje IgG specifičnog za hranu, unatoč činjenici da je Kanadsko društvo za alergiju i kliničku imunologiju preporučilo da se ovaj test ne koristi zbog odsustva istraživanja koje ga podržava. Možda najviše zabrinjava činjenica da je nekoliko predloženih načina liječenja alergije, osjetljivosti ili astme potencijalno štetno. To uključuje intravenski vodikov peroksid, manipulaciju kralježnicom i razne druge metode.

4. Pseudoznanost

Dominacija neprivlačne pseudoznanosti pogađa nas čak i dok pokušavamo shvatiti terminologiju koju koriste alternativni praktičari. Mnogi se dobro definirani medicinski pojmovi iznova definiraju i zlorabe – pomislite, na primjer, na pojmove poput sublukzacije, energije, potencije, detoksikacije, eteričnog ulja. Učinak je zbunjenost, a krajnji je rezultat da alternativna medicina stječe ugled tamo gdje ne zaslužuje nikakav (Ernst, 2019).

Primjer je njemačka studija osteopatske intravaginalne manipulacije za ublažavanje bolova u leđima trudnica. Nije pokazan učinak takvog liječenja u usporedbi s kontrolnom skupinom. Pa ipak, autori su zaključili da je „u ovom uzorku niza osteopatskih tretmana pokazao značajne učinke na smanjenje boli i povećanje lumbalnog opsega pokreta u trudnica s bolovima u križima“. Kako može biti etično da osteopati manipuliraju ženama intravaginalno? (Wiesner, 2017).

Često čujemo da alternativna medicina privlači mnoge korisnike; ipak, rijetko primjećujemo da je mnogi racionalni mislioci smatraju duboko neprivlačnom. Postoji puno razloga zašto bi ljudi mogli biti odbijeni alternativnom medicinom. Većina ih se odnosi na bezbroj etičkih problema s alternativnom medicinom (Ernst, 2019).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Narodna medicina i KAM u Hrvatskoj su dva „fenomena“ s različitim povijesnim korijenima i socijalnom osnovicom. Između ta dva pojma valja povući jasnu distinkciju budući da je hrvatska narodna medicina dio tradicije i uključuje razne postupke liječenja, ali u konzervativnom duhu primijenjenih metoda, dok je KAM u Hrvatskoj nešto što je novije i više povezano sa „slobodom liječenja“ i liberalnim pristupom zdravstvu (Bukovčan, 2010; Randić, 2003)

Registracijom sve više novih lijekova i dodataka prehrani povećala se i potrošnja lijekova te su se proširile terapijske indikacije za pojedina stanja, bolesti i deficite.

Prema definiciji svjetske zdravstvene organizacije (SZO), probiotici su živi mikroorganizmi koji kada se primjenjuju u odgovarajućim količinama pružaju zdravstvenu korist za domaćina. Bilo da ih se gleda kao modalitet KAM-a ili kao dodatak prehrani, probiotici su sojevi koji mogu regulacijom imunosnog odgovora poboljšati zdravlje osobe.

Postoji niz tegoba i bolesti s već ustaljenom primjenom određenih probiotičkih sojeva te dokazanom djelotvornošću (*Lactobacillus rhamnosus* uz terapiju vaginalnih infekcija, *Saccharomyces boulardii* u terapiji i prevenciji dijareje, itd.).

Neka su ispitivanja pokazala da probiotički sojevi mogu modulirati i pojačati imunosni odgovor i kod respiratornih infekcija.

Cilj ovog rada bio je pregled istraživanja, te analiza novijih studija i dosadašnjih saznanja o potencijalnoj primjeni i učinkovitosti upotrebe probiotika kod akutnih infekcija gornjih dišnih puteva (eng. *Upper Respiratory Tract Infection*, URTI).

Usred širenja koronavirusa, naglo je porasla prodaja određenih dodataka prehrani (vitamin D, vitamin C, beta-glukani itd.) pa tako i potrošnja probiotika, čiji učinak na URTI treba u potpunosti sagledati, kako radi povoljnog djelovanja, tako i radi potencijalnih štetnih učinaka. Budući da je bolešću COVID-19 zahvaćen i dišni sustav, ovim se radom nastojalo dati profesionalan doprinos razumijevanju i mogućoj koristi probiotika kod COVID-19 i ostalih URTI, kroz objektivnu i kritičan pregled dostupne relevantne literature.

3. MATERIJALI I METODE

U izradi i pisanju ovog diplomskog rada korištene su dostupni znanstveni i stručni radovi te ostala literatura iz područja komplementarne i alternativne medicine te imunologije.

U istraživanju i pregledavanju stručne i znanstvene literature korištene su sljedeće baze podataka: MEDLINE/PubMed, Cochrane, CAM-Cochrane, ScienceDirect te Google Scholar (pretraživač znanstvene literature); uz primjenu ključnih riječi i njihovih kombinacija: *probiotics*, *URTI*, *respiratory infections*, *Covid-19*, *gutmicrobioma*, *Lactobacillus* i slično.

U pretraživanju navedene literature pregledane su kliničke studije, meta-analize i randomizirane kontrolirane studije.

Osim navedenoga, korištene su i relevantne mrežne stranice, poput onih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Nature, Nacionalnog centra za komplementarno i integrativno zdravlje (NCCIH) itd.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 Anatomija i fiziologija dišnog sustava

Radi sprječavanja ulaska različitih mikroorganizama iz okoliša i održavanja ravnoteže između obrambenog odgovora na ulazak mikroorganizama i supresijskih odgovora usmjerenih prema komenzalnim organizmima, sluznice dišnog sustava evolucijski su se razvile u primjerenu barijeru.

Većina značajki koje obilježavaju imunost probavnog sustava vrijedi i za imunost sluznica ostalih dijelova tijela. U te značajke uključuju se: epitelna barijera koja je relativno neprobojna (sluz i defenzini), lokalizirane nakupine limfnog tkiva neposredno ispod epitela, kontinuirano prikupljanje i unos antigena izvan barijere od strane imunskih stanica smještenih unutar barijere, stalno usklađivanje regulacijskih signala i proupalnih signala koje stvaraju produkti mikroorganizama nakon vezanja za receptore na dendritičnim stanicama (eng. Toll-like receptors, TLR) ili receptore na epitelnim stanicama, jaku ovisnost o humoralnoj imunosti koja je posredovana protutijelima IgA u cilju sprječavanja prolaska mikroorganizama te prisutnost populacija dendritičnih stanica (izvršnih i regulacijskih) koje potiču određene vrste odgovora T stanica.

Nosna šupljina, nazofarinks, traheja i bronhi obloženi su sluznicom. Alveole su vrećasti završeci bronha obloženi epitelom te se također mogu smatrati obložene sluznicom, odnosno dijelom dišnog sustava. Kada se udiše zrak, sluznica dišnog sustava izlaže se velikom broju stranih tvari, uključujući mikroorganizme koji se prenose zrakom, pelud biljaka, sitne čestice prašine i razne ostale antigene iz okoliša.

Gledajući na floru crijevne sluznice, možemo reći da je flora koju čine mikroorganizmi dišnih puteva puno rjeđa te da sadržava puno manje različitih mikroorganizama. Gornji dišni putevi sadržavaju puno više mikroorganizama od donjih dišnih puteva.

Unatoč tome, razvili su se slični mehanizmi imunosti unutar sluznice dišnog sustava, kao i u crijevu, u cilju postizanja ravnoteže između aktivacije imunskog sustava u odgovoru na patogene i imunoregulacije s ciljem izbjegavanja nepotrebnih ili pretjeranih reakcija koje bi mogle naštetiti fiziološkim funkcijama.

1. Urođena imunost u dišnom sustavu

Većina sluznica dišnog sustava (uključujući nosnu šupljinu, nazofarinks i bronhe) obložena je višerednim cilindričnim epitelom s trepetljikama. Slična je uloga fizičke i kemijske zapreke, poput epitela crijeva, zahvaljujući čvrstim spojištima među stanicama, izlučivanju sluzi, defenzina i katelicidina. Zadaća prisutne sluzi je da zarobi strane tvari, mikroorganizme i sl., dok trepetljike imaju zadaću pomicati sluz i zarobljene čestice u smjeru prema gornjem dijelu dišnog sustava (usna šupljina i ostalo) te izvan pluća.

Sluz i trepetljike imaju veliku važnost za urođenu imunost u plućima, a to se najbolje primjećuje kod osoba u kojih je smanjena funkcija trepetljika (npr. kod teških pušača) ili poremećena funkcija izlučivanja sluzi (bolesnici s cističnom fibrozom). U tim slučajevima se iznimno povećava učestalost teških zaraznih bolesti pluća i bronha.

Urođeni imunosni odgovori u alveolama, iako imaju ulogu zaštite protiv mikroorganizama, strogo se kontroliraju kako bi se spriječila upala koja može narušiti izmjenu plinova. Alveole su sklone infekciji koja se širi tijekom bronhopneumonije, a stanice koje oblažu alveole mogu biti i izravno inficirane virusima.

Surfaktantski proteini, A i D, izlučuju se u alveolarni prostor, dio su porodice kolektina i mogu se vezati na molekularne obrasce (eng. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), koji su univerzalno karakteristični za većinu patogena, ali ne i za naš organizam, tako da ih na temelju toga imunosni sustav prepoznaje kao strana tijela i protiv njih pokreće imunosnu reakciju.

Surfaktanti sudjeluju u neutralizaciji virusa i u uklanjanju mikroorganizama iz zraka. Osim toga, sprječavaju i upalne i alergijske odgovore u plućima. Alveolarni makrofagi najzastupljenija su vrsta slobodnih stanica u alveolarnom prostoru i jedni su od prvih crta obrane imunosnog sustava. Razlikuju se od makrofaga koje nalazimo u ostalim tkivima, upravo zbog svoje uloge da očuvaju svoj protuupalni fenotip; izlučuju IL-10, dušik (II) oksid (NO), i transformirajući čimbenik rasta (eng. transforming growth factor, TGF) te imaju slabu sposobnost fagocitoze u odnosu na druge tkivne makrofage (npr. one koje nalazimo u slezeni i jetri).

2. Adaptivna imunost u dišnom sustavu

Najvažnija uloga u zaštitnom humoralnom imunosnom odgovoru dišnih puteva pripada izlučenim protutijelima IgA (iako je njihova količina znatno manja u odnosu na onu u

crijevima). Područja u kojima dolazi do aktivacije naivnih stanica B limfocita, diferencijacije i prekrajanja u razred IgA mogu varirati, ali uglavnom uključuju tonzile i limfno tkivo nazofarinksa te limfne čvorove u medijastinumu i bronhe u plućima. U usporedbi s crijevima, u lamini propriji donjih dišnih puteva postoji relativno manje limfnih čvorića, bilo pojedinačnih, bilo kao nakupina. U tim je područjima i slabije pokretanje humoralnog imunološkog odgovora. Sudbina plazma stanica koje izlučuju IgA nazad u tkiva dišnih puteva u blizinu sluznice dišnog epitela ovisi o kemokinu CCL28, koji izlučuju stanice dišnog epitela, te o njegovu receptoru CCR10 koji ispoljavaju plazma stanice. Protutijela IgA i IgG prenose se u lumen dišnih puteva uz pomoć istog mehanizma kojeg posreduju poli-Ig receptori i FcRn (eng. neonatal Fc receptor) kao i u crijevima. Protutijelo razreda IgE može izvršiti svoju upalnu ulogu nakon što se veže za mastocite, a njih je u dišnim putevima u izobilju. Odgovore limfocitnih stanica u plućima potiču dendritične stanice koje prikupljaju antigene dišnih puteva i predočuju ih naivnim limfocitnim stanicama u peribronhalnim i medijastinalnim limfnim čvorovima.

U sluznici dišnih puteva nalazi se velika mreža dendritičnih stanica, a jedna od njihovih podvrsta, bronhijalne dendritične stanice, pruža svoje nastavke između bronhalnih epitelnih stanica u lumen dišnih puteva. Dendritične stanice „prikupljaju“ antigene u dišnim putevima, a zatim sele u područne limfne čvorove gdje predočuju prerađene antigene naivnim limfocitnim stanicama (Abbas, 2018).

3. Limfno tkivo pridruženo sluznicama i biološke značajke

Limfno tkivo pridruženo sluznicama (eng. MALT, *Mucosal Associated Lymphoid Tissues*) mukozna je barijera i primarna obrambena linija organizma. Za razliku od jetre i slezene, nema ovojnica i nalazi se u stijenci probavnog, dišnog i spolno-mokraćnog sustava. Smješteno je u sluznici ili neposredno ispod nje. Neka od tih tkiva su dobro organizirana poput tonzila i Peyerovih ploča, dok se druga sastoje od manje-više difuznih nakupina ili pojedinačnih stanica u sluznicama. Limfoidna tkiva povezana s mukozom u probavnom sustavu (eng. GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*) predstavljaju najveću masu limfoidnog tkiva u organizmu.

Sekundarni limfoidni organi su mjesto gdje stanice izvršavaju svoju efektorsku funkciju – tu spadaju slezena, limfni čvorovi i limfoidna tkiva povezana s mukozom (MALT).

Respiratorni trakt je kontinuirano izložen okolišnim čimbenicima, uključujući patogene, nepatogene organizme, alergene, razne čestice, kemikalije, toksine; sve nabrojano mora se u organizmu nekako „obraditi“. Većina ovih okidača ne stimulira imunološki odgovor, nego se izbacuje iz organizma bez aktivacije imunološkog odgovora. Ako dođe do potrebnog „okršaja“ s

patogenom, dišni sustav osiguran je limfoidnim tkivom, unutar respiratornog trakta. U gornjem dišnom sustavu ljudi nalazi se Waldeyerov limfni prsten koji je zapravo jedna cjelina, sastavljen od faringealne tonzile, dvije tubarne tonzile, lingvalne tonzile i dvije palatinalne tonzile.

Ta tkiva nastaju tijekom razvoja u odsutnosti antigena ili upale, ali kada do toga dođe, često bolno, tkiva se povećavaju i upale kao odgovor na lokalnu infekciju.

Ljudi također imaju nosno pridruženo limfoidno tkivo (eng. NALT – *Nose Associated Lymphoid Tissue*) koje postoji kao male nakupine limfoidnih folikula ispod nazalnog epitela u različitim lokacijama nosne školjke i nazalnih puteva.

Ekvivalentno ulozu MALT-a/NALT-a, u donjem dišnom sustavu nailazimo na BALT (eng. *Bronchus Associated Lymphoid Tissue*). BALT je dakle limfoidno tkivo, varijabilno zastupljeno i smješteno duž glavnih dišnih puteva i krvnih žila pluća.

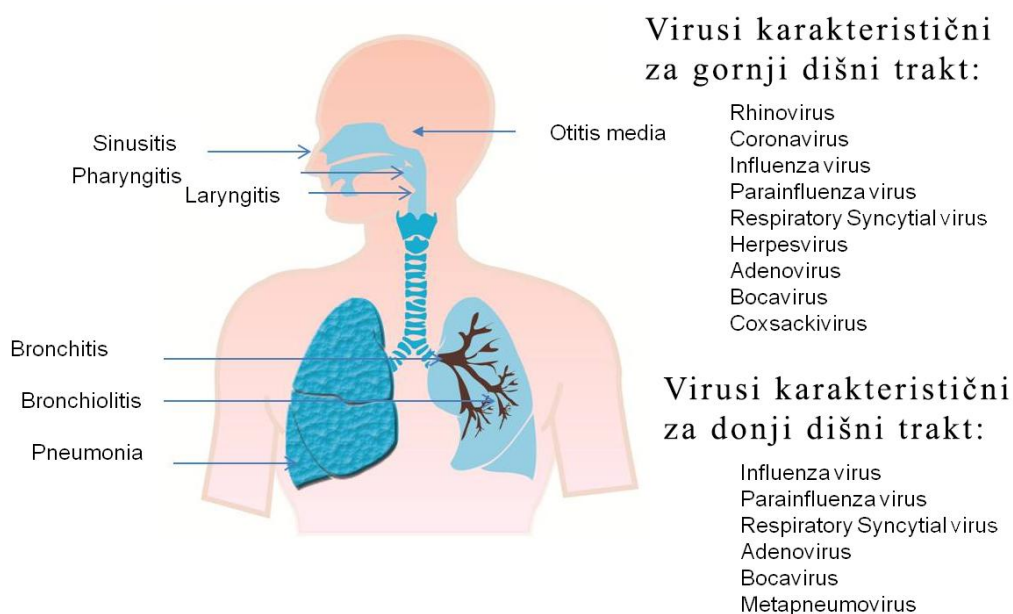
Gornji dišni sustav i pridružena limfna tkiva povezana su u funkcionalnu imunosnu mrežu s limfnim sustavom preko velikog broja limfnih čvorova vrata. Donji dišni sustav također je uključen u limfni sustav preko karakterističnih limfnih čvorova te se konstantno odvija limfna drenaža i imunosni sustav obavlja svoju funkciju (Randall, 2015).

4.2. Akutne infekcije gornjeg dišnog sustava

Akutne infekcije gornjih dišnih puteva (eng. *Upper Respiratory Tract Infection*, URTI) uključuju prehladu te akutni sinusitis, faringitis, laringotraheobronhitis, epiglotitis, rinosinusitis i akutnu upalu srednjeg uha. Spomenute su infekcije jedan od glavnih uzroka morbiditeta, posebno u djece i starijih osoba. Uzrokuje ih veliki spektar virusa (Slika 1) i bakterija (Kassel 2010; Duijvestijn 2009; Liberati, 2009).

SZO izvještava kako su akutne respiratorne infekcije vodeći uzrok smrti djece, čineći jednu trećinu smrtnih ishoda (Liu i sur., 2016).

Akutne infekcije gornjih dišnih puteva obično su blage virusne infekcije sa simptomima koji popuštaju nakon nekoliko dana. One čine do 75 % cjelokupne upotrebe antibiotika u zemljama s visokim dohotkom. Antibiotici se često neopravdano primjenjuju kod URTI s virusnom etiologijom, unatoč činjenici da je razvoj bakterija otpornih na antibiotike neizbježan. Iako su uzroci rezistencije na antibiotike višefaktorski, prekomjerna upotreba antibiotika glavni je njihov uzrok (Steinman, 2003; Fendrick, 2001).



Slika 1. Virusni karakteristični za dišni sustav (preuzeto iz Mayank i Bassam, 2013).

4.3. Probiotici

Probiotike (grč. *pro+bios* što znači "za život") prvi je put opisao Kollath prije više od 50 godina. Probiotici su danas definirani kao „živi mikroorganizmi koji se primjenjuju u odgovarajućim količinama koje pružaju blagotvoran fiziološki učinak na domaćina“ (Reid, 2003). Iako temeljni mehanizmi još uvijek nisu jasni, primjena probiotika pokazuje neke obećavajuće rezultate i trendove s obzirom na imunosne modulacije. Ograničeni dokazi iz sustavnih pregleda te svakodnevna ljekarnička skrb pokazuju da su probiotici korisni za liječenje zaraznog proljeva, sprječavajući proljev povezan s antibioticima, i liječenje vaginalnih infekcija (Bernaola, 2013).

Najčešće komercijalno korišteni sojevi bakterija dolaze iz roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Dokazno najispitivaniji probiotički sojevi uključuju nekoliko vrsta roda *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* i *longum*) te *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *reuteri*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* i *salivarius*) (de Simone, 2019).

Zajednica mikroorganizama koja živi na nama i u nama naziva se „mikrobiom“, te je sve popularnija tema istraživanja. Uz razumijevanje normalnog mikrobioma kao osnove, istraživači širom svijeta istražuju veze između promjena u mikrobiomu i raznih bolesti. Oni također razvijaju nove terapijske pristupe dizajnirane za modificiranje mikrobioma u liječenju i prevenciji bolesti te kao podršku zdravlju (<https://www.nccih.nih.gov/>).

Interes se tako pokazao i u razvoju probiotika koji bi pomogli u prevenciji i terapiji URTI, a nekoliko različitih sojeva pokazalo je terapijski značajan učinak. Prouči li se poveznica crijeva i dišnog sustava (dalje u radu razmotreno kao os crijeva-pluća), znanstveno je obećavajuće i utemeljeno reći kako zaista postoji opravdan razlog za ispitivanje utjecaja probiotika na URTI.

4.3.1. Probavni sustav i povezanost s ostatkom organizma

Probavni sustav predstavlja površinski najveću mukoznu sluznicu u ljudskom tijelu. Imunosni sustav u crijevima (Slika 2) prva je linija obrane domaćina od mukoznih mikrobnih patogena i on igra presudnu ulogu u održavanju homeostaze sluznice (Miller i sur., 2006).

Neki od mogućih učinaka probiotičke imunomodulacije u crijevima bile bi sljedeće:

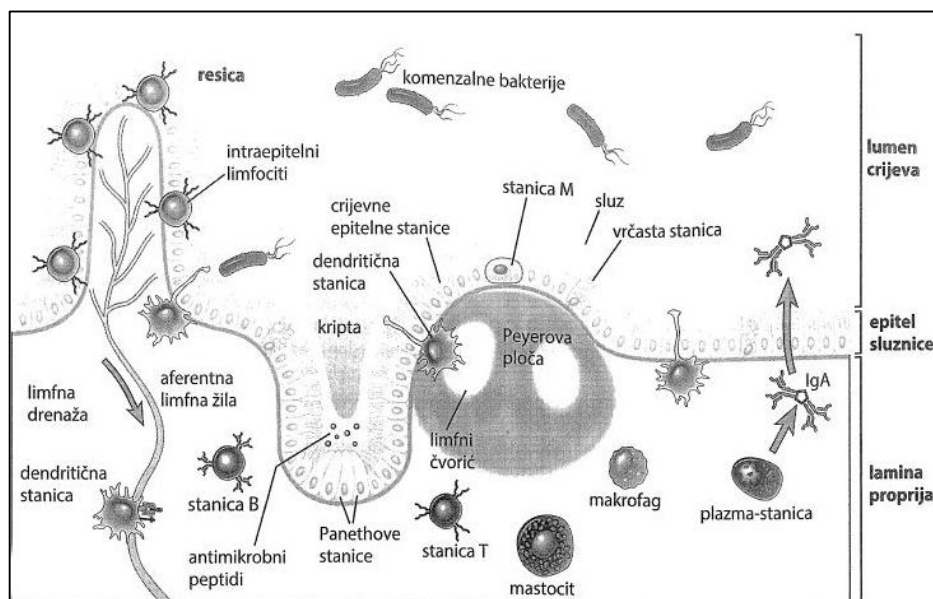
(1) Probiotici pokreću imunomodulaciju kroz izravnu i neizravnu interakciju s epitelnim stanicama crijeva. Dendritične stanice (DC, eng. *Dendritic Cells*) produžuju svoje dendrite između crijevnih epitelnih stanica (IEC, eng. ileal epithelial cells) i mogu izravno „prikupiti“ i obraditi probiotike u lumenu crijeva što dovodi do aktivacije urođenog i adaptivnog imunskog odgovora.

(2) DC prisutne neposredno ispod M stanica „progutaju“ probiotike, što rezultira sazrijevanjem DC-a i može potaknuti sazrijevanje B-stanica u plazma stanice.

(3) Uz to, nakon interakcije probiotika s makrofagima i DC prisutnih u lamini proprii, te stanice se aktiviraju i induciraju aktivaciju NK stanica (eng. natural killer cells), što dovodi do povišenja interferona (IFN- γ) u svrhu obrane od virusa.

(4) Uslijed interakcije PAMP-ova probiotika s različitim vrstama TLR receptora, stimulira se ekspresija antivirusnih gena posredovana prouupalnim transkripcijskim faktorim NF- κ B.

(5) Na kraju, aktivirane imunosne stanice migriraju na mjesta zaraze kroz limfni i krvožilni sustav kako bi se branile od virusa (uključujući i respiratorne viruse) (Mahooti, 2020).



Slika 2. Shematski prikaz stanica sluznice crijeva i pridruženog imunskog sustava (preuzeto iz Abbas i sur., 2018).

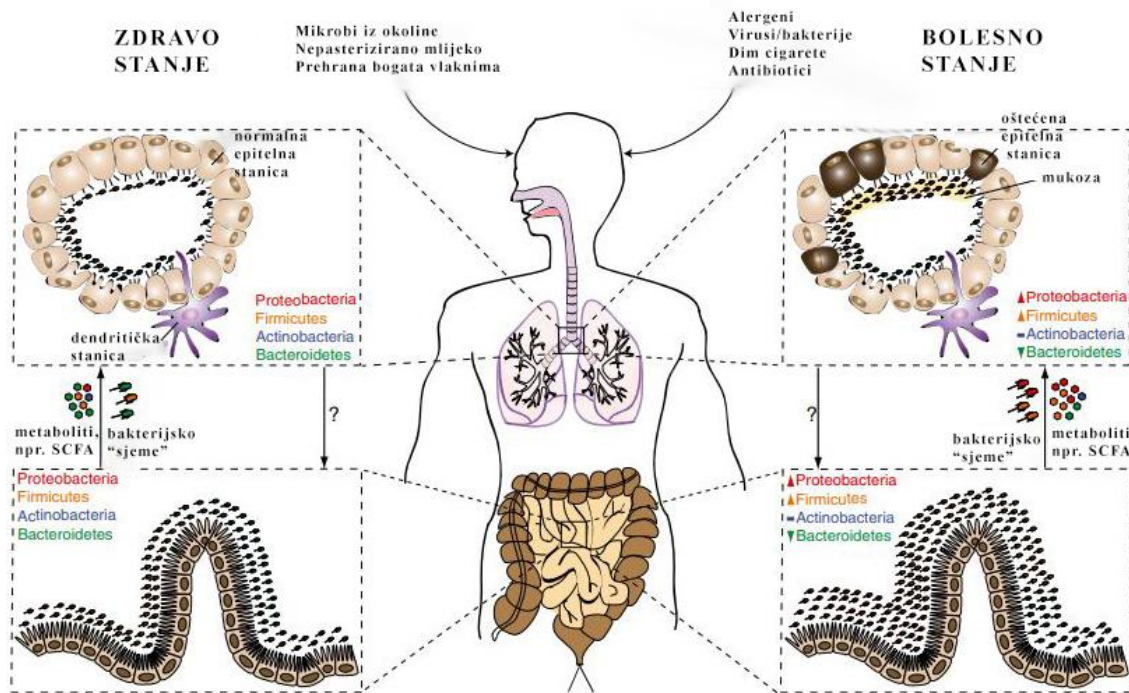
Najopsežnija mikrobiota je ona koja kolonizira crijevni trakt. Vjeruje se da sadrži između 100 tisuća i 100 milijardi bakterija po mL luminalnog sadržaja, ovisno o regiji (Sender i sur., 2016). Crijevo je najgušće kolonizirana površina ljudskog tijela. U zdravih odraslih osoba najrašireniji su rodovi *Bacteroides*, *Faecalibacterium* i *Bifidobacterium*. Štoviše, crijevna mikrobiota može se podijeliti u tri takozvana „enterotipa“ - *Bacteroides* (enterotip 1), *Prevotella* (enterotip 2) i *Ruminococcus* (enterotip 3) – na temelju dominantnih rodova prisutnih u pojedinca. Disbioza (narušena ravnoteža crijevne flore) crijevne mikrobiote povezana je s različitim lokalnim i sustavnim kroničnim poremećajima (Slika 3), naglašavajući važnost uravnotežene mikrobne zajednice u crijevima za odgovarajuću imunosnu funkciju i zdravlje.

S procijenjenim brojem 10-100 bakterija na 1000 ljudskih stanica, donji dišni trakt jedna je od najmanje naseljenih površina ljudskog tijela. Slično crijevima, dvije dominantne vrste otkrivene u dišnim putovima su *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, dok su *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Fusobacteria* manje zastupljene u lokalnoj mikrobioti. Osnovu mikrobiote zdravih osoba čine uglavnom *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Neisseria* i *Porphyromon*. Nedavno istraživanje na djeci s cističnom fibrozom pruža dokaze da se crijevna i respiratorna mikrobiota razvijaju istovremeno nakon rođenja i da postoji stalna međusobna komunikacija između ta dva odjeljka. Brojne bakterije pojavljuju se u crijevima prije nego što se otkriju u respiratornom traktu, što ukazuje na doprinos mikroaspiracije crijevnih mikroba u razvoju mikrobiote dišnih putova. Iako studija ima svojih ograničenja i nije u potpunosti reprezentativna, kao prilog ovom konceptu shvaćanja, osi crijevo-pluća, činjenica je da su razne bolesti dišnog sustava povezane s disbiozom ne samo mikrobiote dišnih putova, već i crijevne mikrobiote (Marsland i sur., 2015).

Sastav mikrobiote značajno se razlikuje između gornjeg i donjeg dišnog trakta kod zdravih osoba, što postavlja pitanje mogu li uzorci gornjih dišnih putova odražavati mikrobiom u donjim dišnim putovima. Prevalencija različitih bakterijskih vrsta u tim odjeljcima podupire koncept specifične mikrobijske kolonizacije na različitim anatomskim mjestima. Ipak, neke bakterijske zajednice dijele se između pluća i usne šupljine, iako u različitim udjelima, što sugerira da je mikrobna zajednica pluća djelomično zasijana mikroaspiracijom oralnog mikrobioma. Usporedna studija o mikrobnim zajednicama u donjim dišnim putovima i usnoj šupljini pušača i nepušača pridonijela je identifikaciji zdravog mikrobioma donjih dišnih putova. Ukupne bakterijske zajednice u plućima nalikuju onima u usnoj šupljini, a *Streptococcus*, *Prevotella* i *Veillonella* su najčešći rodovi.

Prevladavajuće vrste u plućima zdravih osoba pripadaju redovima *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, dok u orofarinksu dominiraju redovi *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*.

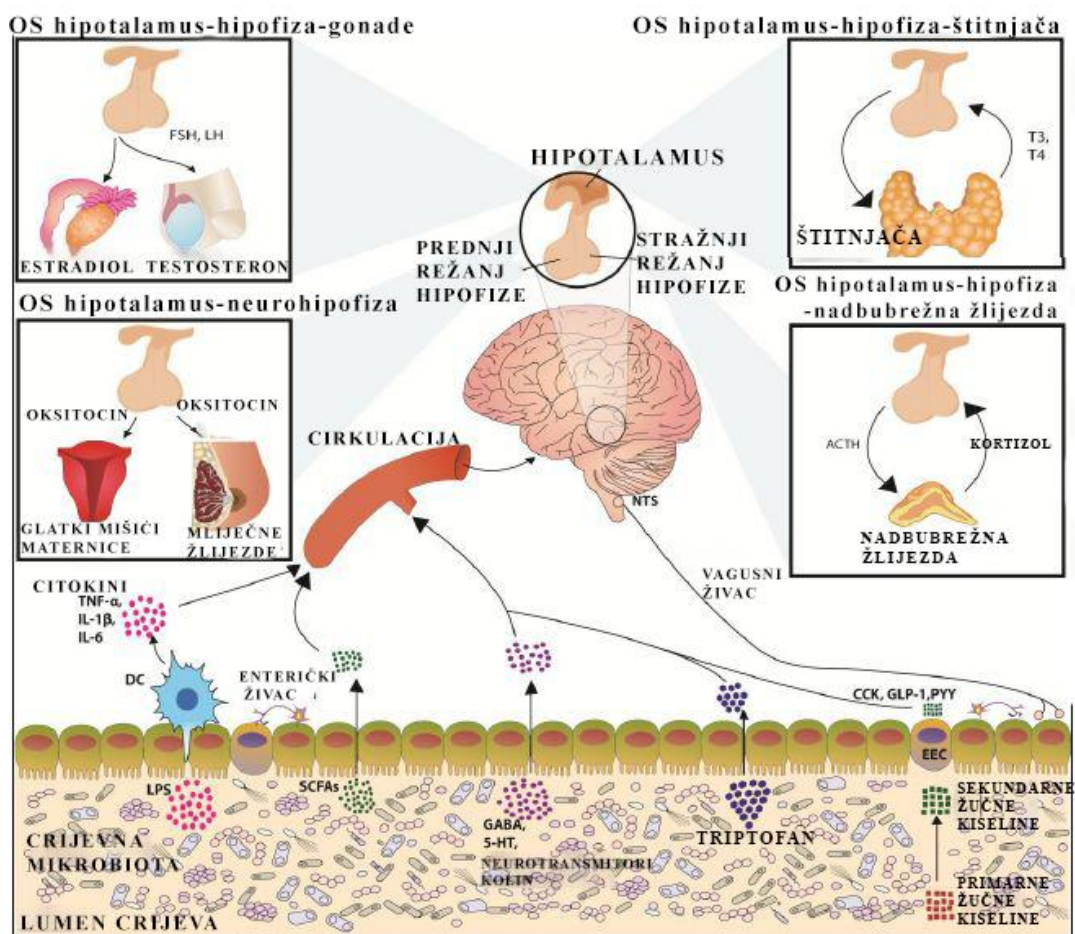
Nasuprot tome, navodno je nazalna mikrobna zajednica u zdravih osoba bliža mikrobioti kože jer su redovi *Firmicutes* i *Actinobacteria* najrasprostranjeniji. Kod ljudi nije moguće mikrobiom donjih dišnih putova pratiti longitudinalno, međutim, čimbenici mikrobioma povezani s različitim koracima imunskog sazrijevanja ukazuju na kontinuirano međusobno komuniciranje između mikroba koji žive u dišnim putevima i imunskih stanica.



Slika 3. Crijevna mikrobiota utječe na plućni mikrobni sastav i imunski odgovor izravnim zasijavanjem respiratornog trakta bakterijama i raspodjelom bakterijskih metabolita, poput kratkolančanih masnih kiselina (eng. short chain fatty acid, SCFA) koje potiču rast određenih bakterija koje proizvode SCFA (npr. *Bacteroidetes*) i/ili djeluju izravno kao imunomodulatorne molekule (Marsland i sur., 2015).

Os crijeva-mozak. Iako se u ovom radu naglasak više stavlja na os crijeva-pluća, vrlo je bitno spomenuti i os-crijeva mozak (Slika 4), danas jednu od glavnih tema u području neuroznosti. Tisuće publikacija tijekom proteklog desetljeća otkrile su da bi milijarde bakterija u crijevima mogle imati značajne učinke na mozak i da bi mogle biti povezane s čitavim nizom poremećaja. Probiotici (*L. reuteri* DSM17938 i *B. longum* ATCC BAA-999 na životinjskim modelima) mogu biti od potencijalne koristi u liječenju poremećaja spavanja, posebno onih povezanih s perinatalnim stresom (Mairesse i sur., 2011).

Depresija i anksioznost među najrasprostranjenijim su psihičkim problemima u razvijenim zemljama i trenutno postoji potreba za razvojem novih psihofarmakoloških lijekova za oba stanja. Sustavni pregled i meta-analiza 34 kontrolirana klinička ispitivanja, koja su vodili istraživači s Odjela za psihijatriju i ljudsko ponašanje, Rhode Island, SAD, zaključuje da probiotici (primjena *Bifidobacterium longum*, *Bacillus coagulans* i *Lactobacillus* samostalno ili u kombinaciji s *Bifidobacterium*) mogu djelovati potencijalno antidepresivno i anksiolitički (Liu i sur., 2019).

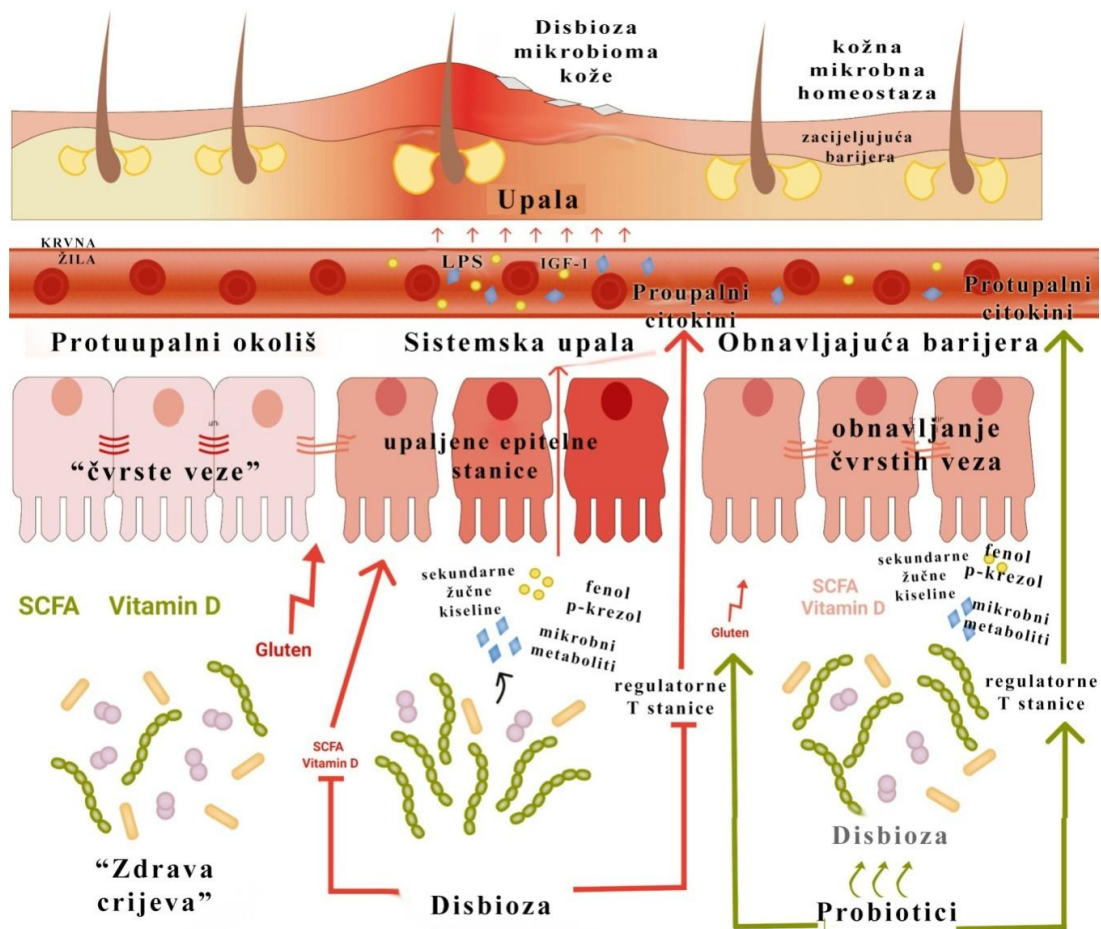


Slika 4. Crijevna mikrobiota utječe na neuroendokrinu funkciju kroz nekoliko načina koji karakteriziraju os mikrobiota-crijeva-mozak. (Cussotto, 2018).

Os crijeva-koža. Potencijal u primjeni probiotika kod upalnih kožnih bolesti i poremećaja, bilo preventivno ili terapijski, automatski nam se nameće krenemo li u razmatranje osi crijeva-koža. Kao i kod prethodnih primjera komunikacije crijevne mikrobiote i udaljene „osi organizma“,

tako se i u ovom slučaju vrlo vjerojatno može pronaći poveznica između disbalansa crijevne mikrobiote i mehanizama koji narušavaju ravnotežu zdravlja kože.

Mnoge tvrdnje vezane za blagotvorni učinak probiotika na zdravlje kože (Slika 5) još uvijek nemaju dovoljno veliku pozadinu kliničkih dokaza (Đurek, 2019). Najčešće upalne bolesti kože (atopijski dermatitis, psorijaza, rozacea, akne vulgaris) povezane su s disbiozom crijeva, ali su i neka rjeđa i ozbiljnija patološka stanja kože (npr. *pyodermagangrenosum*, *erythemanodosum*, *hidradenitissuppurativa* itd.) možda posljedica istog. Danas raste interes za prirodne proizvode kao alternative sintetskim lijekovima. U tom pogledu, oralni probiotici mogu biti jednostavan, siguran i jeftin modalitet pri liječenju upale kože. Nažalost, vrlo je malo studija do sada proučavalo kako dodatak probiotika utječe na upalne poremećaje kože, a problem leži i u primjeni/adherenciji u kliničkoj praksi (Szántó i sur., 2019).



Slika 5. Os crijeva-koža i potencijalni mehanizam ublažavanja upalnog stanja primjenom probiotika; zdravo stanje, disbioza i utjecaj probiotika na disbiozu. (Szántó, 2019).

4.3.2. Regulatorna pozadina i formuliranje probiotičkog proizvoda

Tržište probiotika razvilo se brzo, i u obliku hrane, i u obliku dodataka prehrani. Regulacija i proizvodnja nisu našle globalni kompromis budući da iste variraju u određenim dijelovima svijeta. Većina svojstava probiotika su zapravo specifični za soj, a sigurnost i učinkovitost formulacija na tržištu ne bi trebale biti striktno vezane za sve ostale probiotičke proizvode samo usporedbom sa sličnim sojevima iz istih porodica.

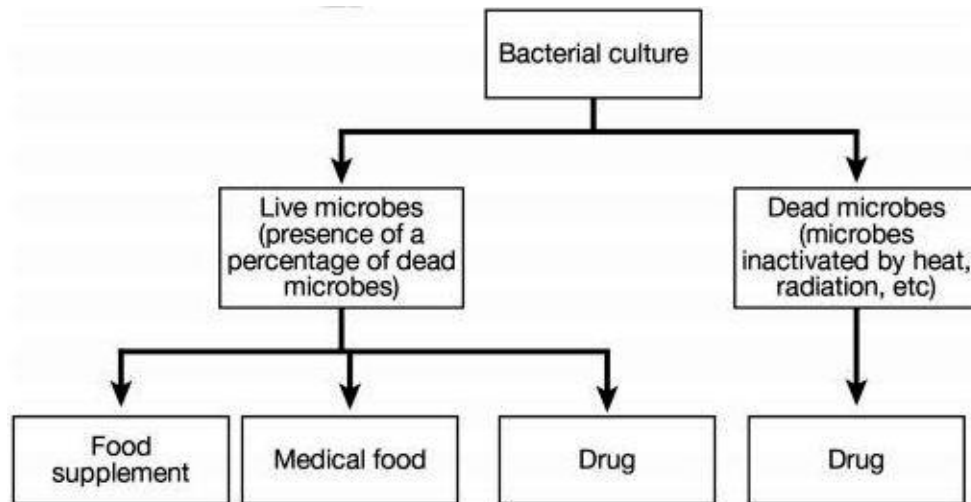
Iako je ostvaren veliki napredak u razumijevanju mogućih indikacija i učinkovitosti na zdravlje pojedinaca, nailazimo na tzv. „umbrella efekt“ kojim se često koriste oportunisti iz krugova probiotičke industrije. Radi se o tome da se rezultati koji imaju obećavajuću korist i snagu dokaza za neke specifične probiotičke sojeve reflektiraju i proširuju na ostale sojeve/formulacije. Poveznica preko koje se to događa je uglavnom pozivanje na sojeve iz iste porodice, mogući sličan učinak na iste osi u organizmu i sl. te promoviranje nečeg „novog i jedinstvenog“. Time se zapravo prikrivaju i miješaju specifičnosti sojeva, doziranje, trajanje uzimanja probiotika, kombinacije sojeva na konto dokazanih svojstava pojedinačnih sojeva te se ulazi u sivu zonu nesigurne primjene i neadekvatno formuliranog proizvoda. Otvara se prostor za razne sumnje u sigurnost i postupak proizvodnje u probiotičkim industrijama, a sve to ima opravdanu zabrinutost.

U nizu ispitivanja dokazano je da su neka svojstva i mehanizmi djelovanja specifični za pojedine vrste (npr. sinteza vitamina i regulacija crijevne barijere), dok kod nekih medicinskih stanja postoje svojstva specifična striktno za probiotički soj (npr. neurološki, imunosni i biokemijski učinci vezani za adekvatno primijenjene doze i specifične sojeve).

Na tržištu se tako razlikuju proizvodi koji sadrže jedan (-mono) soj te pripravci koji sadrže više od jednog soja iste vrste ili porodice (-multi soj formulacija).

Svi uobičajeni probiotički sojevi smatraju se sigurnima za opću populaciju (EFSA, Europska agencija za sigurnost hrane), iako se zaboravlja na činjenicu da se sve više probiotika ne koristi samo kod zdravih pojedinaca, već i kod ljudi s određenim zdravstvenim stanjima.

Bakterijske kulture koje sadrže žive bakterije, ali i određeni postotak mrtvih bakterija mogu se koristiti kao: (1) dodatak prehrani; (2) medicinska hrana: sojevi ili kombinacija sojeva koji su prihvatljivi za prehrambeno liječenje bolesti koje imaju posebne prehrambene potrebe koje se ne mogu zadovoljiti samo uobičajenom prehranom; (3) lijek: sojevi ili kombinacija sojeva sa specifičnim indikacijama regulirani kao lijekovi (Slika 6).



Slika 6. Bakterijska kultura može se inaktivirati na različite načine (preuzeto iz de Simone, 2019).

Definicija probiotika prihvatljiva je u slučaju kada se odnosi na namjeru da probiotički proizvod pomogne zdravoj populaciji sa „normalnom“ prehranom, no nije preporučljiva kao dio režima liječenja kod specifičnih kliničkih stanja, kao što je ulcerozni kolitis, hepatska encefalopatija i slično. Bakterijska DNA utječe na disbalans i proupalni odgovor kod pojedinaca, aktivirajući Th1 odgovor putem TLR-9 i NF- κ B. Kao neželjeni efekt može se dogoditi da bakterijska DNA kod pacijenata s Chronovom bolešću u remisiji izazove rizik od relapsa te potrebu za hospitalizacijom i intervencijom steroidima.

Većina probiotičkih proizvoda sadrži nekoliko milijardi bakterija (sigurnost postaje labilnija kod proizvoda s visokom koncentracijom koja zna ići u rasponu 450-900 mlrd. bakterija po dozi) te se uz njih pod normalno nalazi i određen broj mrtvih bakterija. Tu nastaje problem jer tijekom proizvodnje mrtve bakterije i njihovi fragmenti ne mogu biti odijeljeni od živih probiotičkih sojeva. A kao što je spomenuto, ako se po dozi probiotika poveća enormno i broj milijardi, nedvojbeno je da je u takvim formulacijama povećan i udio mrtvih bakterija i njihovih fragmenata.

CFU vrijednost prikazana je na ambalaži konačnog proizvoda. CFU označava broj kolonija formiranih po mL ili g uzorka, no nigdje na pakiranjima neće se tek tako naći mogući broj mrtvih bakterija. Kod imunokompromitiranih pacijenata prijeto opasnost i mogući štetni učinak takvih nus-sastojaka proizvoda budući da se lako naruši odnos između proupalnih i protuupalnih staničnih funkcija.

Sljedeća stvar koja se pojavljuje je mijenjanje morfoloških i biokemijskih karakteristika nekih sojeva putem genetičkih manipulacija te se na konačnom proizvodu ne navodi je li probiotički soj originalan ili genetički izmijenjen. Ne može se reći za bakterijsku kulturu kako je slična nekoj drugoj. Ili je genetički identična, ili je genetički drugačija.

Ispitivanja i dokazi često se odnose na originalne sojeve s dugom tradicijom, a ne na novoformulirane/modulirane sojeve. Ono što bi se svakako trebalo napraviti na prijedlog ATCC (American Type Culture Collection) i DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures) jest pohraniti sojeve u biodlagalištima, tako da se mikrobiolozi i industrija uvijek mogu osigurati i vratiti na originalne sojeve koji su pravilno okarakterizirani i istraženi.

Stoga se može reći da kvaliteta kontrole prehrambene industrije i standardi proizvođačke prakse nisu dovoljno dobro razvijeni ili prihvatljivi za probiotičke proizvode namijenjene liječenju ozbiljnijih gastrointestinalnih poremećaja.

Proizvodni proces također je veliki faktor nastanka kvalitetnog proizvoda. Uslijed raznih procesa u proizvodnji (liofilizacija, fermentacija, temperatura, pH...), dio mrtvih bakterija također ostane kao dio krajnjeg proizvoda te se ne može eliminirati. Dogodit će se sljedeće: održivost živih sojeva bit će upitna, za terapijski učinak pacijent će morati konzumirati veći broj bakterija (uključujući i mrtvih) i to sve skupa zapravo neće odgovarati informaciji i uputi navedenoj na deklaraciji. Trenutna regulacija iziskuje samo prikaz živih bakterija izraženih kao CFU po dozi. S obzirom na to da krajnji korisnik kao i zdravstveni djelatnici zapravo nisu u potpunosti upoznati sa sadržajem proizvoda, tu se opet nameće pitanje sigurnosti i kvalitete.

Sa znanstvenog gledišta logično je da se svaka promjena probiotičkog soja ispita, zabilježi i navede na deklaraciji, odnosno da se nova saznanja drže u korak s vremenom.

Proizvodni procesi, uvjeti proizvodnje i sastojci važne su odrednice svojstava proizvoda, a promjene u proizvodnji vjerojatno će dovesti do proizvoda koji nije učinkovit i siguran kao onaj originalan i ispitan ako se ne poduzmu odgovarajuće mjere i kontrole. Trenutni zakon o zaštitnom znaku i izostanak strože regulacije proizvodnje probiotika znače da vlasnik zaštitnog znaka može komercijalizirati bilo koju formulaciju pod istim brendom, čak i ako se značajno razlikuje od originala (de Simone, 2019; Hill i sur., 2014).

Ovi regulatorni nedostaci mogu imati ozbiljne posljedice za pacijente kod kojih se probiotici koriste kao dio terapije ozbiljnih zdravstvenih stanja kao što su upalne bolesti crijeva. U „klimavo stanje“ dolazi i integritet liječnika i ljekarnika ako ih se gleda kao osobe odgovorne za propisivanje i izdavanje formulacije koja možda nije dovoljno ispitana. Prije nego što se razmotri primjena probiotika za hospitalizirane bolesnike, mora se pažljivo procijeniti rizik naspram koristi (Venugopalan i sur., 2010).

Trenutna regulacija probiotika nije dovoljna za zaštitu potrošača i liječnika/ljekarnika te bi idealan probiotički proizvod trebao prolaziti puno intenzivniju kontrolu kvalitete, imati dobru *evidence-based* pozadinu te deklaraciju koja bi uključivala više informacija (de Simone, 2019). Stručna radna grupa (SZO, UN) izdale su smjernice za evaluaciju probiotika u hrani koja bi mogla dovesti do utemeljenja zdravstvenih tvrdnji. Predložene smjernice preporučuju:

1) identifikaciju roda i vrste probiotičkog soja upotrebom kombinacije fenotipskih i genotipskih testova kao kliničkih dokaza koji sugeriraju da zdravstvene probiotičke koristi mogu biti specifične za soj;

2) *in vitro* ispitivanje kako bi se razgraničio mehanizam probiotičkog učinka;

3) potkrjepljivanje klinički zdravstvene koristi probiotičkih sojeva ispitivanjima na ljudima.

Uz to, procjena sigurnosti probiotičkog soja trebala bi odrediti najmanje: 1) obrasce antimikrobne rezistencije na lijekove, 2) metaboličke aktivnosti, 3) nuspojave zabilježene kod ljudi tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja u promet, 4) proizvodnju toksina i hemolitički potencijal i 5) izostanak zaraznosti na životinjskim modelima.

Preporučuje se isticanje posebne zdravstvene indikacije na deklaraciji tek onda kada su dostupni dovoljni znanstveni dokazi i uz obavezu da proizvođač proizvoda preuzme odgovornost za osiguranje da neovisna treća strana pregleda i procijeni znanstvene dokaze. Od razvoja ovih smjernica samo je nekoliko proizvođača provelo male, randomizirane, kontrolirane studije na ljudima kako bi dokazali učinkovitost i sigurnost svojih proizvoda (Venugopalan i sur., 2010).

4.4. Sustavna analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja

U istraživanju se radila sustavna analiza podataka o utjecaju probiotika na URTI, usporedo s placebo skupinom. Identificirano je 12 randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenih do srpnja 2014. Ispitivanja su zajedno obuhvatila 3720 sudionika (oba spola), uključujući djecu i odrasle. Analiza Cam Cochrane ogranka nije se do danas recenzirala, ali se koristi u raspravi i analizi brojnih radova objavljenih u posljednjih nekoliko godina.

Isključeni su pacijenti koji su bili cijepljeni protiv gripe ili drugih URTI tijekom posljednjih nekoliko mjeseci, te oni koji su uzimali lijekove koji stimuliraju imunitet, prakticirali tjelesne vježbe jačeg intenziteta ili su imali urođene/stečene imunosne nedostatke te alergije.

Slučajevi URTI trebali su biti potvrđeni od strane liječnika ili su morali imati specifične simptome, kao što su nazalni simptomi (npr. curenje iz nosa, začepljen nos, puhanje nosa, žuti sekret, krvavi sekret, kihanje), simptomi ždrijela (npr. grebanje u grlu, upaljeno grlo, promuklost), tonzilitis ili faringitis (npr. bolovi pri gutanju, upaljeno grlo), laringitis (npr. promuklost) i bronhijalni simptomi (npr. kašalj, sekrecije), kao i glavobolja, mialgija, crvene oči (konjunktivitis) i temperatura (oralna temperatura iznad 37,7 °C ili rektalna temperatura iznad 38 °C).

Utvrđeno je da su probiotici bolji od placeba u smanjenju broja sudionika koji su imali epizode URTI za oko 47 %, a trajanja epizode URTI za oko 1,89 dana.

Kvaliteta dokaza je niska ili vrlo niska, uglavnom zbog loše provedenih ispitivanja, primjerice s nejasnom metodom randomizacije i s karakteristikom slijepog istraživanja. Neka ispitivanja podržali su proizvođači testiranih probiotika, a neka ispitivanja imala su nereprezentativan uzorak. Utvrđeno je da su probiotici bolji od placeba u prevenciji URTI. No, potrebno je još ispitivanja kako bi se potvrdio ovaj zaključak (Hao i sur., 2015).

Ova sustavna analiza održana kroz Cochrane Collaboration dala je pregled zanimljivih studija i istražujući baze podataka za ovaj diplomski rad primijećeno je kako se puno puta citirala upravo spomenuta analiza i unatoč brojnim novijim studijama, velik broj analiza osvrtao se na podatke iz ove analize, pri tome zanemarujući vrijednost dokaza te prikazom informacija u korist nerelevantnih zaključaka. U daljnjoj raspravi osvrnulo se na istraživanja i analize koje uključuju odabrane sojeve probiotika, a upravo u tome leži budućnost novih spoznaja jer kao što se ranije navelo, probiotici pokazuju obećavajuću korist u prevenciji i terapiji URTI, ali je potrebno istražiti sojeve pojedinačno i zadržati se na onima koji odskaču od drugih i imaju višu, odnosno kvalitetnu razinu dokaza.

4.5. *Lactobacillus rhamnosus* GG

Rod *Lactobacillus* sadrži preko 180 vrsta gram-pozitivnih bakterija u obliku štapića, koje ne tvore spore, i obuhvaća široki spektar organizama koji su dio skupine mliječnokiselinskih bakterija (pretvaraju šećere u mliječnu kiselinu). U ljudima čine značajnu komponentu mikrobiote te su zastupljeni na brojnim pozicijama u organizmu (gastrointestinalni trakt, urogenitalni trakt itd.) (Capurso, 2019).

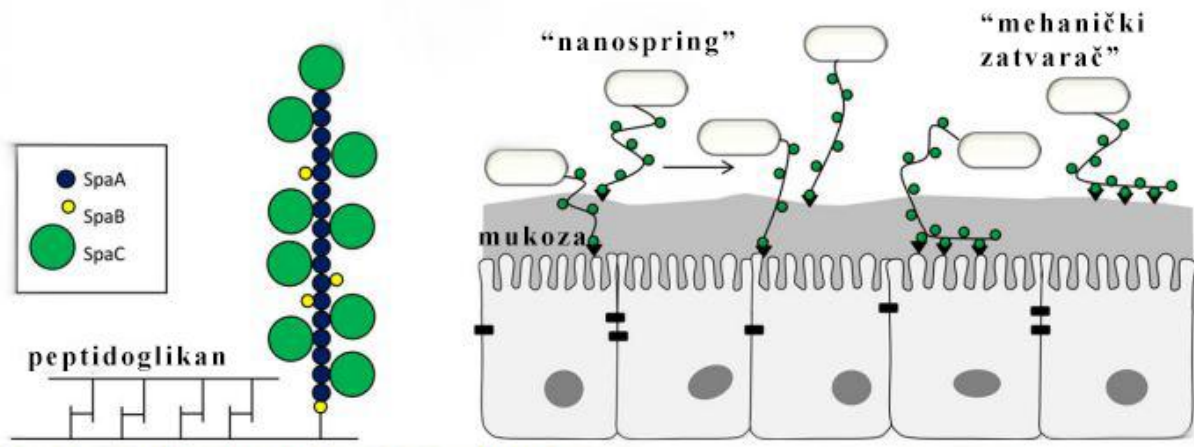
Soj *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ATCC 53103 izvorno su iz uzoraka fekalija zdrave ljudske odrasle osobe izolirali Sherwood Gorbach i Barry Goldin; GG je izveden iz njihovih imena. Otkriven je 1985. godine u sklopu pokušaja izoliranja soja *Lactobacillus* koji bi zadovoljio tražene uvjete i karakteristike idealnog probiotika; rezistencija na želučanu kiselinu i žuč (kako bi mogao preživjeti prijenos u donji gastrointestinalni trakt), sposobnost da se dosljedno ugradi u stanice ljudskog crijevnog epitela i kolonizira crijevo (dobro prijanja na epitel), proizvodnja antimikrobne tvari (proizvodi mliječnu kiselinu), brza stopa rasta te pozitivni učinci na zdravlje. Jedan je od najčešće proučavanih sojeva probiotika, a njegovi učinci na ljudsko zdravlje ispitivani su u brojnim kliničkim ispitivanjima te se kao takav koristi dugi niz godina (Floch, 2017).

Primjena LGG-a smatra se sigurnom i to je soj koji je preporučen od Europskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN), a to potvrđuju brojni dokazi; jedna studija u Finskoj ispitala je moguću korelaciju povećanog korištenja probiotika LGG s trendom *Lactobacillus* bakterijemije. Pokazalo se da povećana upotreba soja LGG (eksplozivni rast 90-ih godina) nije imala utjecaja na povećanje incidencije *Lactobacillus* bakterijemije (Salminen i sur., 2002).

Govoreći o nuspojavama, osim bakterijemije prijavljeno je i nekoliko slučajeva endokarditisa i intraabdominalnih apscesa. No, sve navedeno pojavilo se u izrazito malom broju slučajeva i to su bili imunokompromitirani ili kritično bolesni pacijenti (Boyle, 2006).

Učinak na imunski sustav objašnjava se stimulacijom i proizvodnjom različitih citokina, kao što su TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ i protein p40 kojeg luči LGG i koji mogu smanjiti upalno stanje i citokinima posredovanu apoptozu epitelnih stanica crijeva (Claes i sur., 2012).

LGG ima visok kapacitet adhezije na mukoznu površinu; (1) adhezija je olakšana adhezijskim proteinom LGG-0186, (2) normalizira i optimizira crijevnu permeabilnost, (3) eksprimira izvanstanične polimerne tvari (EPS) bogate galaktozom koje imaju ulogu s komplementom posredovanom lizom stanica, (4) promovira stvaranje biofilma, (5) kodira gene za biosintezu specifičnih SpaCBA i spaDEFpilija (ključna uloga u adheziji putem Caco-2 linije crijevnih epitelnih stanica) (Slika 7).



Slika 7. SpaCBA pili i molekularni mehanizam adhezije (Segers, 2014).

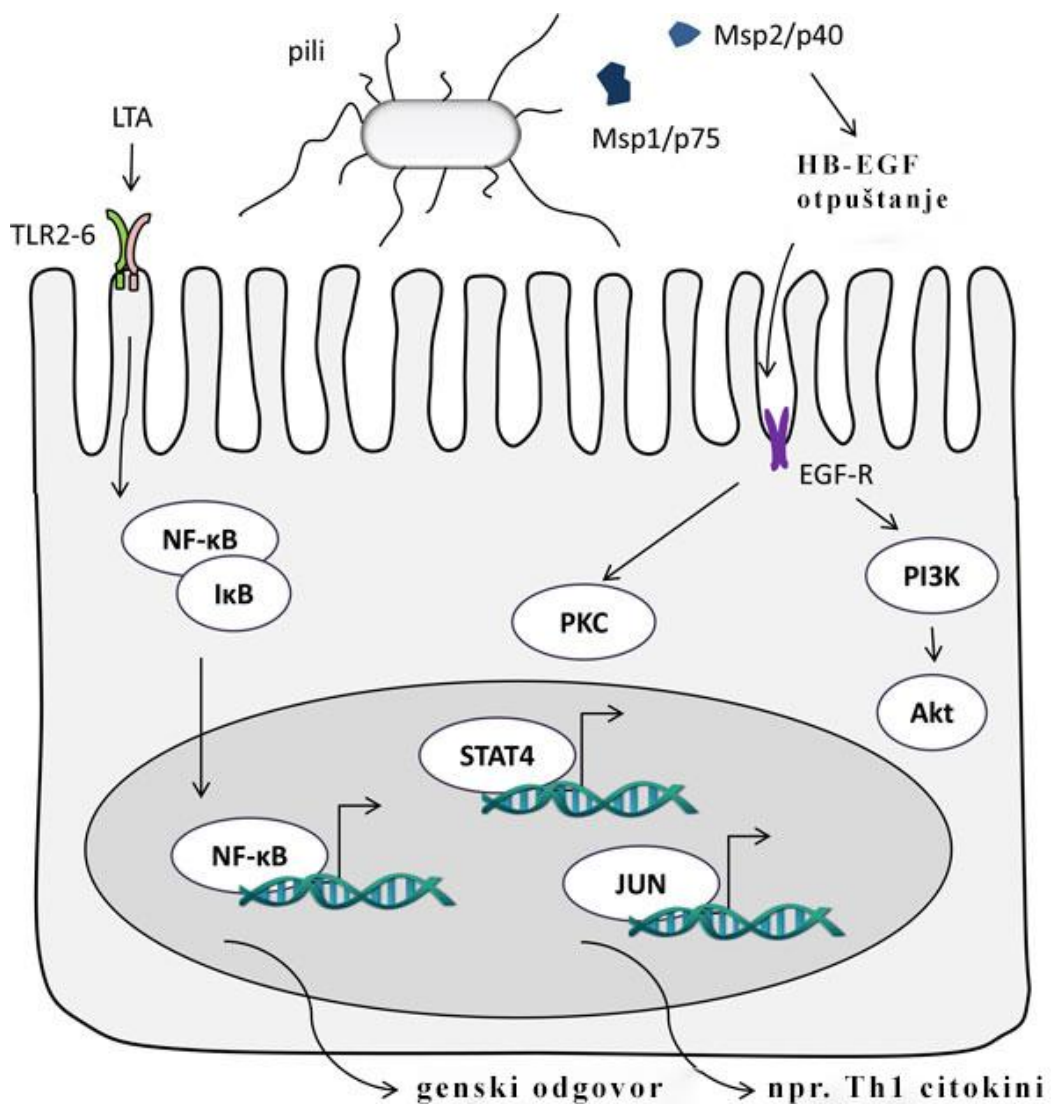
LGG stimulira i nespecifični imunski odgovor povećanjem IgA, IgG i IgM, te poboljšava crijevno sazrijevanje IgA, a sekrecijom IL-6 povećava i IgA imunski odgovor, a osim toga aktivira MAPK (hiperregulacija gena) i C-Jun N-terminalne kinaze.

Topljivi faktori LGG-a povećavaju ekspresiju nekoliko TLR receptora i HLA-DR, receptora antigen prezentirajućih stanica (Slika 8).

LGG ekspimiraju preko 90 različitih proteina uključenih u stvaranje biofilma (ima značajnu ulogu kao mehanička zaštita mukoze), rearanžman bakterijskog staničnog zida i imunomodulaciju. Proteini p40 (nešto potentniji) i p75 sprječavaju citokinima induciranu apoptozu i oštećenje epitela te djeluju i na utjecaj vodikovog peroksida na epitelnu barijeru. Usporedo s ostalim sojevima *Lactobacillus*, LGG je sposoban stvarati biofilm čak i na abiotičkoj površini (Capurso, 2019).

LTA kao MAMP reagira s TLR2-6, aktivirajući NF- κ signalizaciju. Izlučeni protein msp2/p40 inducira oslobađanje HB-EGF koji uzrokuje fosforilaciju EGF-R, aktivirajući nizvodnu protein kinazu C (PKC) i fosfoinozimid-3-kinazu (PI3K) (Slika 8).

Nedavna studija transkriptoma na humanom duodenalu ukazuje na to da transkripcijski faktori JUN i STAT4 igraju središnju ulogu u signaliziranju nizvodno nakon konzumacije LGG, što dovodi do proizvodnje TH1 citokina i aktiviranja puteva koji su uključeni u stanični rast i proliferaciju, zacjeljivanje rana, angiogenezu, reakcije posredovane interferonom itd.



Slika 8. Molekularna interakcija LGG-a s epitelnim stanicama (Segers, 2014).

Kolonizacija mikrobiote u gastrointestinalnom traktu može započeti *in utero* s placentom i amnionskom tekućinom majke. Na strukturu profila utječu čimbenici kao što su genetske komponente, vrsta poroda (vaginalnim putem ili carskim rezom), hranjenje (dojenje ili adaptirano mlijeko) te konzumiranje antibiotika i/ili probiotika tijekom prvih dana života. Početna mikrobiota crijeva dojenčadi prilično je nestabilna (dominira *Bifidobacteria*) i kontinuirano se mijenja do otprilike treće godine života kada se ustalila i više manje uspostavi profil mikrobiote koji je s vremenom relativno stabilan. Starenjem se susrećemo s velikim promjenama u fiziologiji i načinu života i svaki pojedinac je sve različitiji što dovodi i do velikih promjena u sastavu mikrobiote, više o tome nešto kasnije u tekstu.

Većina studija otkrila je smanjenje URTI-a pri primjeni probiotika, ali postavlja se pitanje o sojevima koje treba koristiti i kada ih preporučiti.

Bila su ispitivana dva probiotička soja u više od dva dobro dizajnirana RCT-a; *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12).

LGG je bio ispitan u tri studije koje su obuhvaćala ukupno 1375 djece koja su primala doze od 10^8 - 10^9 CFU dnevno i sve studije izvijestile su o pozitivnim učincima na smanjenje incidencije URTI. BB-12 istražen je u četiri RCT-a i, za razliku od LGG, svi su rezultati bili negativni. Nije se koristilo više probiotičkih sojeva ili njihovih kombinacija.

Odvojena randomizirana kontrolirana studija usporedila je primjenu LGG i BB-12 u istoj dozi (10^9 CFU, po preporuci ESPGHAN-a) na uzorku od 742 djece. Kod uporabe LGG-a primijećen je pozitivan učinak i smanjenje rizika URTI, dok se kod BB-12 nije dokazalo preventivno djelovanje u nekom značajnom obujmu (Hojsak i sur., 2018).

Dokazi učinkovitosti probiotika u prevenciji URTI kod djece u stalnom su porastu.

URTI su uobičajen problem u prvom desetljeću života. Godišnja prevalencija respiratornih infekcija kod inače zdravih trogodišnjaka iznosi otprilike 3/10 infekcija. Pneumonija je vodeći uzrok smrti diljem svijeta u djece ispod pet godina. Iako su virusne infekcije dišnog sustava generalno samolimitirajuće, 70 % ih je virusne etiologije, a upotreba antibiotika je i dalje iznimno velika. Otprilike 85-88 % svih respiratornih infekcija kod djece s URTI otpada na faringitis i tonzilitis. To za sobom vuče značajan ekonomski teret, kako za zdravstvene sustave, tako i za pojedince i njihove obitelji (Lee i sur., 2016; Clark, 2020).

Na dojenčadi od 0-2 mjeseca starosti ispitivala se djelotvornost kombinacije dvaju probiotika (*Lactobacillus rhamnosus GG* i *Bifidobacterium lactis BB-12*) u smanjenju rizika infekcije kod dojenčadi. Dokumentirano je da oba soja pojačavaju humoralni imunski odgovor te da smanjuju rizik ranog akutnog otitisa, a time i upotrebu antibiotika te rizik rekurentnih respiratornih infekcija tijekom prve godine života. Svakako su potrebna daljnja klinička istraživanja na većem uzorku dojenčadi (Rautava, 2008).

Probiotici svakako nemaju još toliku sigurnost i dokaze da budu samostalna terapija URTI kod djece, ali dokazi pokazuju da se kod djece suplementirane probioticima smanjio broj dana trajanja infekcije, smanjio broj dana odsutnosti iz škole/vrtića te samim time smanjio i ekonomski teret pojedinaca (Goanta, 2017).

Govoreći o starijoj populaciji, nekakav „tipični“ sastav mikrobiote generalno je teško definirati jer se javljaju velike interindividualne razlike. S obzirom na dugi niz godina iza sebe i „potrošen“ organizam, nije teško zaključiti kako na crijevnu mikrobiotu starijih osoba utječu čimbenici poput životnog stila (pušenje, alkohol, prehrana), zdravstvenog stanja (dijagnoze i komorbiditeti, npr. dijabetes i pretilost), liječenja (lijekovi, npr. NSAID i sve ostalo što se koristi u terapiji) te ostali čimbenici (genetika, ekosistem). Promjene su svakako izraženije kod slabijih i nemoćnijih osoba ili onih s više komorbiditeta. Intervencije koje su moguće uključuju probiotike, prebiotike, posebne režime prehrane te transplantaciju fekalne mikrobiote. Buduće studije trebale bi se usmjeriti prema istraživanju uloge crijevne mikrobiote i njezine dinamike kroz vrijeme, posebno kod starijih, krhkih i slabih skupina, te onih sa specifičnim primjerima opadanja zdravlja, odnosno uspostaviti neke homogene skupine i analizirati njihove mikrobiotske značajke (An, 2018).

Općenito su primijećene promjene koje su direktno povezane s upalnim obrascima koje uzrokuju razne bolesti. Osim sastava mikrobiote, promjene se događaju i u metaboličkim putevima. Gubi se „šarenilo“ mikrobiote, smanjuje se obujam bakterija koje donose benefite (poput onih koje proizvode SCFA), a povećava se udio enteropatogena. Ne treba zaboraviti ni na čimbenike koji utječu na samo hranjenje (smanjenje osjetljivosti okusnih pupoljaka, mogućnost žvakanja i usitnjavanja hrane, suhoća usta i hidratacija, brzina same peristaltike itd.). Zadnja istraživanja pokazala su kod starijih ljudi povišenje udjela porodice *Enterobacteriaceae* i razreda *Clostridia*, a smanjenje *Bifidobacteriuma*, roda važnog za

protektivni kapacitet crijeva. Upalni markeri, poput IL-6/IL-8, dovedeni su u vezu s redom *Proteobacteria* koji se povećava starenjem. Slabost se dovodi u vezu sa smanjenom razinom bakterija koje proizvode butirac, npr. *Faecalibacterium prausnitzii*, porodice *Lachnospiraceae* i roda *Roseburia*.

Treba naglasiti da postoji razlika i u sastavu ako govorimo o kronološkoj dobi i ako govorimo o biološkoj dobi. Istraživanja dugoživećih ljudi, stogodišnjaka, govore o njihovom mikrobiološkom profilu potpuno drugačije u odnosu na ljude u dobi 65-80 godina, zdravijem i protuupalnijem statusu. Pokazuju povećanje nekih proizvođača butirata i SCFA te bolji metabolizam i imunomodulaciju u odnosu na ostale ljude u kategoriji 65+ godina (Belizario i sur., 2018; Kim i Jazwinski, 2018; Mangiola i sur. 2018).

Stariji ljudi smješteni u domovima za starije i nemoćne posebno su osjetljivi i ranjivi na virus gripe, ali i na ostale URTI, a to je veliki problem budući da je izgledno da takva dobna skupina razvije teže komplikacije i bolesti donjeg dišnog sustava.

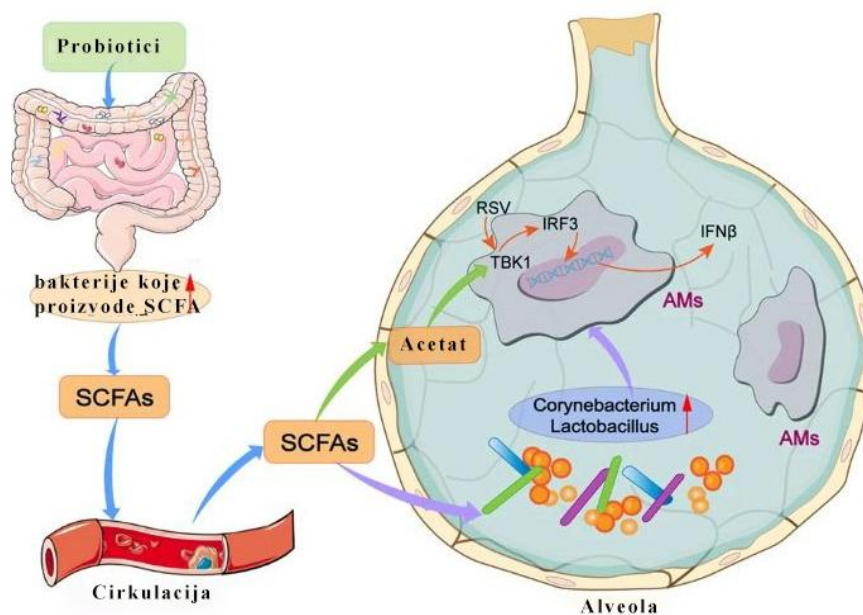
Studija iz Canade obuhvatila je 209 ispitanika, štićenika domova za starije i nemoćne, u ispitivanju utjecaja vrste *Lactobacillus rhamnosus* GG na virus gripe u usporedbi s placebo skupinom. Dobiveni podatci nisu imali dovoljno veliku težinu dokaza, a adherencija i povjerenje štićenika također nisu išli u prilog reprezentativnom ishodu studije (Wang, 2018).

Petomjesečna studija na 154 štićenika u Tokyuu pokazala je povoljan učinak fermentiranog mlijeka koje sadrži *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) te vrlo vjerojatno smanjenje trajanja URTI (Fujita, 2013).

4.5.1. LGG unutar probiotičke smjese

Respiratorni sincicijski virus (RSV) vodeći je uzročnik infekcija respiratornog trakta u ranom djetinjstvu. Noviji dokazi pokazuju da je disbioza crijeva uključena u patogenezu RSV infekcije. U jednom istraživanju ispitalo se učinak probiotičke smjese na miševe zaražene RSV-om. Ova probiotička smjesa sastojala se od vrsta *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Escherichia coli Nissle 1917* i *VSL#3*. *VSL#3* je jedina probiotička smjesa klasificirana kao medicinska hrana i indicirana je kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva i ulceroznim kolitisom, a sastoji se od osam odvojenih sojeva: četiri *Lactobacillus*, tri *Bifidobacterium* i jednog *Streptococcus* (Acker i Cash, 2017).

Pokazalo se da je primjena probiotika zaštitila od RSV-induciranog patološkog stanja provođenjem antivirusnog odgovora putem IFN- β izvedenog iz alveolarnog makrofaga. Nadalje, primjena probiotika poništila je crijevnu disbiozu i značajno povećala razinu bakterija koje proizvode SCFA (Slika 9) kod miševa zaraženih RSV-om, što je posljedično dovelo do povišene razine SCFA u serumu. Štoviše, davanjem probiotika obnovljena je plućna mikrobiota kod zaraženih miševa. Pokazalo se da se povećana proizvodnja IFN- β u alveolarnim makrofagima pripisuje povećanom acetatu u cirkulaciji i razinama sojeva *Corynebacterium* i *Lactobacillus* u plućima. Zaključak studije je da probiotici štite od RSV infekcije kod novorođenih miševa putem osi mikrobiota-alveolarni makrofagi, sugerirajući da bi probiotici mogli biti kandidat za prevenciju i liječenje RSV infekcije te da u budućnosti zaslužuju više istraživanja i razvoja.



Slika 9. Prikaz alveole i put SCFA (Ji, 2021).

4.6. Izabrani specifični probiotički sojevi

Analiza iz 2018. godine navodi dvadeset studija koje su uključile ukupno 3653 djece, podijeljene kao skupina koja je uzimala probiotike i 3433 djece kojima je dan placebo. Kvaliteta dokaza varirala je od solidne do dobre. Djeca koja su uključena u studiju starosti su od 7 dana pa sve do 12 godina (najveći dio djece je starosti od 1-6 godina).

Sojevi *Lactobacillus reuteri* i *Lactobacillus acidophilus* pokazali su superiornost naspram ostalih sojeva kada se govori o smanjenju trajanja URTI. Također, uspoređujući s placebo, u prevenciji URTI korist je primijećena kod sojeva *L. rhamnosus GG*, *L. casei* i *BB12*.

U smanjenju ponovnih epizoda URTI i trajanju infekcije, korisnim su se pokazali sojevi *L. rhamnosus GG* i *L. reuteri*.

U smanjenju upotrebe antibiotika, dva soja su pokazala učinak nad placebo i ostalim sojevima: *L. reuteri RR* i *L. acidophilus RR*.

Sumirajući ispitane sojeve, može se zaključiti kako vrh ljestvice u prevenciji URTI zauzimaju specifični sojevi *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri* i *BB12*.

Razmatrajući ekonomski utjecaj, upotrebu antibiotika i njihovih nuspojava, probiotici kod djece s URTI trebaju biti razmotreni kao strategija liječenja budući da su sigurne alternative koje dokazano smanjuju intenzitet i trajanje URTI (Gutierrez-Castrellon i sur., 2018).

Studija na 231 studentu u kojih se razvio URTI uslijed nedovoljnog sna, stresa, i skućenog studentskog života u domovima, koristila je formulaciju *Lactobacillus rhamnosus GG* i *Bifidobacterium animalis ssp. lactis (BB-12)* tijekom 12 tjedana. U odnosu na placebo skupinu, pokazan je benefit u smanjenju trajanja infekcije te povećanju kvalitete života za vrijeme trajanja same infekcije (Smith, 2013).

4.7. Probiotici i COVID-19

Statistički podatci iz svibnja 2020. općenito pokazuju da prema tadašnjim podacima, 80,9 % pacijenata zaraženih koronavirusom razviju srednje tešku infekciju, 13,8 % razvije tešku pneumoniju, 4,7 % zatajenje pluća, septički šok ili višestruko otkazivanje organa, a 3 % tih slučajeva završi fatalno (Contini i sur., 2020).

U utrci farmaceutske industrije i državnih vlada u nalaženju lijeka, cjepiva, isplativih nefarmakoloških mjera, pokušalo se s puno toga i vidljiv je znatan doprinos znanstvene zajednice diljem svijeta. Jedan od lijekova koji se istaknuo nad drugima je antivirusik Remdesivir.

Izvorno je razvijen prije više od deset godina za liječenje hepatitisa i respiratornog sincicijskog virusa. Pokazao se učinkovitim kod nekih vrsta virusa iz porodice koronavirusa. Bilo je samo pitanje vremena kada će se povući linija između Remdesivira i Sars-Cov-2 virusa. Mehanizam djelovanja svodi mu se na interferenciju razmnožavanja virusa putem ometanja enzima koji su virusu potrebni za replikaciju (Contini i sur., 2020).

Nije se pokazao djelotvornim u liječenju COVID-19 infekcije, ali se pokazao od velike pomoći kod pacijenata koji su hospitalizirani i koji su završili na kisiku. Smanjuje mortalitet i koristi u prevenciji progresije stanja u ozbiljnije respiratorne incidente (<https://www.nih.gov>).

U ovome radu naglasak je na prevenciji i terapiji probioticima. Kao što se povukla paralela između Remdesivira i virusa na koje ima farmakološki učinak te s COVID-19 infekcijom, tako se većina istraživanja, analiza i članaka bazirala na usporedbi probiotika u terapiji i prevenciji virusnih infekcija dišnog sustava i njihovog mogućeg djelovanja na COVID-19.

Jedna analiza medija u Turskoj, koja se bazirala na mogućim dobitima KAM-a kod COVID-19 infekcije, od svih terapija, metoda i modaliteta KAM-a najviše povjerenja i šanse dala je upravo skupini probiotika, vitamina i dodataka prehrani (77,5 % članaka i vijesti preporučuje ili kritizira ovu skupinu KAM područja) (Konakci, 2020).

In vivo/in vitro ispitivanja na životinjskim i humanim modelima do sada su pokazala antivirusni, protuupalni učinak probiotika na neke virusne infekcije. Do sada nijedna objavljena studija nije pokazala uporabu probiotika kao dodatne terapije u liječenju bolesti COVID-19 kao potpuno

opravdanu i učinkovitu. No, diljem svijeta u tijeku su razna istraživanja i proučavanje veze između mikrobioma i osjetljivosti na COVID-19.

Prema podacima iz jedne analize, trenutno se u Belgiji istražuje potencijal specifičnih sojeva *Lactobacillus* u smanjenju virusne aktivnosti u nazofarinksu i orofarinksu te mogućem smanjenju rizika od sekundarnih bakterijskih infekcija kod pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti.

U Velikoj Britaniji je u tijeku faza II randomiziranog, dvostruko slijepog, kontroliranog ispitivanja *Bifidobacterium breve* kod hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 infekcijom.

U SAD-u se provodi multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje korištenja *Lactobacillus rhamnosus GG* u odnosu na placebo kako bi se ustanovila sposobnost smanjenja infekcije COVID-19 i poboljšanja ishoda liječenja (Akour, 2020).

Na temelju dostupnih dokaza, moguće koristi od primjene probiotika u okviru infekcije COVID-19 mogu biti uglavnom posljedica njihovih učinaka na urođenu i adaptivnu imunost. Probiotičko djelovanje, poput utjecaja na proizvodnju citokina u crijevnim epitelnim stanicama, stimulacija sekrecije IgA, aktivacija fagocitoze i proizvodnja makrofaga, modulacija razina i funkcije regulatornih stanica te indukcija sazrijevanja dendritičkih stanica, vjerojatno utječu na sistemsku upalu. Osim toga, sve veći broj dokaza podupire vezu između crijeva i pluća, stoga bi se trebalo pozabaviti daljnjim studijama kako bi se istražila potencijalna uloga probiotika u ublažavanju COVID-19 bolesti, bilo imunomodulatornim djelovanjem na sistemsku upalu, ili izravnom interakcijom s plućima. No, nisu svi probiotici jednakog djelovanja i podrijetla, stoga je potreban usmjereniji pristup analizi specifičnih svojstava probiotika na razini različitih sojeva kako bi se dao bolji uvid u potencijalnu primjenu probiotika kod infekcije COVID-19 i popratnih komorbiditeta (Mahooti i sur., 2020).

5. ZAKLJUČAK

U današnje moderno doba, uz brzi životni ritam, većina ljudi hrani se nezdravo i neuravnoteženo te ima loše životne navike, uključujući sve stresniji potrošački način življenja i manjak vremena. To se, naravno, odražava i na zdravlje populacije. Tijekom posljednjih desetljeća mikrobiota crijeva sve je više prepoznata kao jedan od glavnih čimbenika sve veće prevalencije poremećaja povezanih s imunitetom, poput upale, atopije, astme, mišićno-koštanog poremećaja, fibroze jetre, dijabetes melitusa tipa 2, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, neurodegenerativnih bolesti, ateroskleroze i karcinoma. Poseže se za novim trendovima i terapijama, za raznim „organskim namirnicama“, posebnim dijetama, „zdravoj prehrani“, te korištenju dodataka prehrani, poput prebiotika, probiotika, vitamina i minerala čija je upotreba u stalnom porastu, kako bi se privremeno „pokrpao“ imunitet i nastavilo biti produktivan i aktivan u poslovnom i privatnom životu. Probiotici su mikroorganizmi koji imaju imunomodulatorni učinak na organizam te se može reći i svoj poseban način podrške imunitetu, a to je jako važno budući da se sve više novih istraživanja okreće povezanosti crijevne mikrobiote s ostatkom organizma: kožom, dišnim sustavom, mozgom.

Disbioza se javlja kada je bakterijska homeostaza poremećena uslijed neravnoteže u sastavu mikrobiote. Dolazi do promjena u metaboličkim putevima te raspodjeli bakterija u crijevima; gubi se broj korisnih bakterija i raznolikost bakterijskih kultura, a dolazi i do porasta potencijalno patogenih bakterija. Klasični primjer disbioze je upotreba antibiotika koja uzrokuje poremećaj regulacije normalne bakterijske flore, što dovodi do prekomjernog rasta potencijalno patogenih i toksičnih mikroorganizama te sveopće neravnoteže u crijevima.

Probiotici bi trebali ispunjavati sljedeće kriterije: moraju preživjeti u gastrointestinalnom traktu i biti sposobni za proliferaciju u crijevima; svojom aktivnošću trebaju koristiti domaćinu; trebaju biti nepatogeni i netoksični, sigurni za upotrebu. Probiotički mikroorganizmi postoje u više rodova, vrsta i sojeva. Iako nedavni dokazi ukazuju na to da imaju neke uobičajene zajedničke zdravstvene učinke, oni imaju mnoge zdravstvene učinke specifične za određeni soj. Najčešći probiotički organizmi su bakterije iz rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. *Lactobacillus rhamnosus*, *LGG*, sa svojim mehanizmima djelovanja zaslužuje glavno mjesto u prevenciji i liječenju uzroka disbioze (povoljno djeluje na epitelnu barijeru, povećava adheziju crijevne sluznice, inhibira adheziju patogenih organizama, proizvodi antimikrobne tvari te na poseban način modulira imunost sustav). *LGG* je jedan od najispitivanijih sojeva, ima jako

bogatu *evidence-based* pozadinu te široku primjenu i klinički značaj. U cijeloj priči probiotika i znanstveno pridruženih indikacija, tendencija treba biti na izradi kvalitetnih probiotičkih sojeva koji odgovaraju dobroj proizvođačkoj praksi i regulativi, na dobrobit korisnika.

Akutne virusne infekcije gornjih dišnih putova imaju visoku incidenciju i jedan su od najčešćih zdravstvenih problema. Nepotrebno propisivanje antibiotika u svrhu liječenja URTI skupo je i povećava rizik razvoja rezistencije na antibiotike, razlog više za usmjeravanje napora u otkrivanje svih ostalih sojeva koji bi mogli biti efikasni u terapiji i prevenciji URTI.

Dokazano je da mikrobiota crijeva utječe na zdravlje pluća kroz fenomen „Os pluća-crijeva“, a studije pokazuju promjene i disbiozu crijeva tijekom respiratornih virusnih infekcija. Predloženi mehanizmi navedene pojave uključuju uglavnom imunosne stanice te crijevnu mikrobiotu i njezine metaboličke produkte. Stoga, poboljšanje mikrobiološke raznolikosti crijeva već dostupnim probioticima kao dodacima prehrani, a u svrhu prevencije i dodatnog tretmana u terapiji URTI može pomoći u borbi protiv virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava.

Koronavirus SARS-Cov-2 napada stanice domaćina, i inficira, preko receptora enzima koji konvertira angiotenzin tipa 2 (ACE2), a osim u plućima, srcu i bubrezima, ACE2 kao membranski protein možemo naći i u crijevima. Informacije koje dobivamo zadnjih godinu dana jasno pokazuju povezanost infekcije COVID-19 te simptoma poput proljeva i abdominalne boli. Podvučemo li crtu pod pojmove COVID-19, popratnu disbiozu crijeva, URTI, os crijeva-pluća i probiotike, jasno je zašto su probiotici dobili svoju ulogu u razmatranju djelotvornosti kod COVID-19 infekcije. Iako je trenutni fokus na cjepivima i proizvodnji antivirotika, brojne studije unazad godinu dana već su uključile probiotike te ispitivanje njihove uloge i koristi kod terapije COVID-19 bolesti.

6. LITERATURA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. Batinić D, Lukinović-Škudar V, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2018, str. 289-311.
- Acker BW, Cash BD. Medicinal Foods for Functional GI Disorders. *Current Gastroenterol Reports*, 2017, 19, 1-8.
- Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol*, 2020, 71, 229-234.
- An R, Wilms E, Masclee AAM, Smidt H, Zoetendal EG, Jonkers D. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut*, 2018, 67, 2213-2222.
- Baza podataka, repozitorij.pharma.unizg.hr/, pristupljeno 10. siječnja 2021.
- Baza podataka, repozitorij.mef.unizg.hr/, pristupljeno 10. siječnja 2021.
- Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*, 2018, 1-12.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, 8.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*, 2006, 83, 1256-64; quiz 1446-1447.
- Bukovčan T. 'Želim odabrati koga ću voljeti i kamo ići na liječenje' – aktivizam u istraživanju komplementarne i alternativne medicine u Hrvatskoj. *Etnološka istraživanja/Ethnological Researches*, 2008, 1, 63-76.
- Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53, S1-S41.
- Claes IJ, Schoofs G, Regulski K, Courtin P, Chapot-Chartier MP, Rolain T, Hols P, von Ossowski I, Reunanen J, de Vos WM, Palva A, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC,

Lebeer S. Genetic and biochemical characterization of the cell wall hydrolase activity of the major secreted protein of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PLoS One*, 2012, 7, 1-8.

Clark SE. Commensal bacteria in the upper respiratory tract regulate susceptibility to infection. *Curr Opin Immunol*, 2020, 66, 42-49.

Contini C, Enrica Gallenga C, Neri G, Maritati M, Conti P. A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application. *Med Hypotheses*, 2020, 144, 1-30.

Cussotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front Neuroendocrinol*, 2018, 51, 80-101.

Čulo F, Batinić, D. Stanice, tkiva i organi imunskog sustava. Taradi M, urednik, *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, str. 50-7.

Definicija probiotika, 2002., <https://www.who.int/>, pristupljeno 25.siječnja 2021.

De Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17,809-817.

Dokazi i recenzije komplementarne i alternativne medicine, 2020., <https://cam.cochrane.org>, pristupljeno 10. siječnja 2021.

Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, 1.

Đurek, Mirjana. "Primjena probiotika u dermatofarmaciji." Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2019.

Ernst E, *Alternative Medicine: A critical assessment of 150 modalities*, Switzerland, Springer Nature AG, 2019, str. 13-37.

Ernst E, *SCAM: So-called alternative medicine*, Exeter UK, Imprint Academic, 2018, str. 1-17.

Fendrick AM, Saint S, Brook I, Jacobs MR, Pelton S, Sethi S. Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clinical Therapeutics*, 2001, 23, 1683-1706.

Floch MH, Walker WA, Ringel Y. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology: Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics and Dysbiosis, Floch MH, Walker WA, Ringel Y, urednici, Academic Press, 2017, str. 1-56.

Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, Qamar AA, Miloh TA, Guarino A, Guslandi M, Dieleman LA, Ringel Y, Quigley EM, Brandt LJ. Recommendations for Probiotic Use-2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49 S69-73.

Fujita R, Iimuro S, Shinozaki T, Sakamaki K, Uemura Y, Takeuchi A, Matsuyama Y, Ohashi Y. Decreased duration of acute upper respiratory tract infections with daily intake of fermented milk: a multicenter, double-blinded, randomized comparative study in users of day care facilities for the elderly population. *Am J Infect Control*, 2013, 41, 1231-1235.

Goanta CM, Cirpaci D, Tusaliu M, Georgescu M, Ditu LM, Budu VA. Probiotics as a therapeutic option to reduce the duration of upper respiratory tract infections in children, University of Bucharest, 2017, 1239-12333.

Gutierrez-Castrellon, P.; Weizman, Z.; Cruchet, S.; Dinleyci, E.C.; Jimenez-Gutierrez, C.; Lopez-Velazquez, G. Role of Probiotics to Prevent and Reduce the Duration of Upper Respiratory Infections in Ambulatory Children: Systematic Review with Network-Meta Analysis. *Preprints*, 2018, 1-23.

Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.

Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. 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.

Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, Pettoello-Mantovani M, Kolaček S. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*, 2018, 107, 927-937.

Ji JJ, Sun QM, Nie DY, Wang Q, Zhang H, Qin FF, Wang QS, Lu SF, Pang GM, Lu ZG. Probiotics protect against RSV infection by modulating the microbiota-alveolar-macrophage axis. *Acta Pharmacol Sin*, 2021.

Kassel JC, King D, Spurling GK. Salinen as alirrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 3.

Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 2018, 64, 513-520.

Konakci G, Ozgursoy Uran BN, Erkin O. In the Turkish News: Coronavirus and "Alternative & complementary" medicine methods. *Complement Ther Med*, 2020, 53, 1-8.

Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, 4.

Lee KH, Gordon A, Foxman B. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia: An ecological perspective. *Evol Med Public Health*, 2016, 1, 95-109.

Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 2016.

Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102, 13-23.

Micozzi MS, Fundamentals of Complementary and Alternative Medicine, Micozzi Ms, urednik, Elsevier Health Sciences, 2011, str. 3-12.

Murdoch B, Carr S, Caulfield T. Selling false hoods? A cross-sectional study of Canadian naturopathy, homeopathy, chiropractic and acupuncture clinic website claims relating to allergy and asthma, *BMJ Open*, 2016, 6, 1-8.

- Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: A hint for COVID-19 treatment?. *Microb Pathog*, 2020, 148, 1-9.
- Mairesse J, Rodenas C, Silletti V et al. Lactobacillus Reuteri DSM 17938 and Bifidobacterium Longum ATCC BAA-999 Normalize Sleep Patterns in Prenatal Stress Rats. *Pediatr Res*, 2011, 70-797.
- Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22, 7404-7413.
- Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12, S150-6.
- Mayank V, Bassam H. Respiratory Disease and Infection – A New Insight, Mayank V, urednik, IntechOpen, 2013.
- Miller H, Zhang J, Kuolee R, Patel GB, Chen W. Intestinal M cells: the fallible sentinels? *World J Gastroenterol*, 2007, 13, 1477-86.
- Probiotici i sve što treba znati, 2016., <https://www.nccih.nih.gov/>, pristupljeno 15. siječnja 2021.
- Randić M. Narodna medicina: liječenje magijskim postupcima. *Sociologija sela*, 2003, 41, 67-85.
- Randall TD. Structure, Organization, and Development of the Mucosal Immune System of the Respiratory Tract. *Mucosal Immunology*, 2015, 43-61.
- Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy-a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*, 2009, 101, 1722-1726.
- Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2003, 37, 105-18.

Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 738, 525-533.

Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 2016, 164, 337-340.

Szántó M, Dózsa A, Antal D, Szabó K, Kemény L, Bai P. Targeting the gut-skin axis- Probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol*, 2019, 28, 1210-1218.

Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, Sarna S, Valtonen V, Järvinen A. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *Clin Infect Dis*, 2002, 35, 1155-1160.

Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG-host interactions. *Microb Cell Fact*, 2014, 13, S7.

Smith TJ, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R. Effect of Lactobacillus rhamnosus LGG® and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr*, 2013, 109, 1999-2007.

Venugopalan V, Shriner KA, Wong-Beringer A. Regulatory oversight and safety of probiotic use. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16, 1661-1665.

Wieland LS, Manheimer E, Berman BM. Development and classification of an operational definition of complementary and alternative medicine for the Cochrane collaboration. *Altern Ther Health Med*, 2011, 17, 50-59.

Wiesner A. Osteopathic intravaginal treatment in pregnant women with low backpain. *IUGA Academy*, 2017, 28, S115

Wang B, Hylwka T, Smieja M, Surette M, Bowdish DME, Loeb M. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66, 1346-1352.

7. KRATICE

ACE2: eng. Angiotensin-Converting Enzyme 2; angiotenzin konvertirajući enzim

ATCC: eng. American Type Culture Collection; američka neprofitna organizacija za prikupljanje, skladištenje i distribuciju mikroorganizama i staničnih linija

BALT: eng. Bronchus-Associated Lymphoid Tissue; limfno tkivo pridruženo bronhijima

BB12: bakterijski soj *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*

C-JUN: protein koji kod ljudi kodira JUN gen

CCL-28: eng. Chemokine Ligand 28; epitelni kemokin

CCR-10: eng. C-C Motif Chemokine Receptor 10; kemokin koji kod ljudi kodira gen CCR10

CFU: eng. A Colony Forming Unit; jedinica za stvaranje kolonija

COVID-19: eng. Corona Virus Disease; kratica za bolest uzrokovanu koronavirusom

DC: eng. Dendritic Cell; dendritička stanica

DSMZ: njem. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH; njemački institut za zbirku mikroorganizama i staničnih kultura

EFSA: eng. European Food Safety Authority; Europska agencija za sigurnost hrane

EGF-R: eng. Epidermal Growth Factor Receptor; receptor za epidermalni faktor rasta

ESPGHAN: eng. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; Europsko udruženje za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

GALT: eng. Gut-Associated Lymphoid Tissue; limfno tkivo pridruženo crijevima

GIT: gastrointestinalni trakt

HLA-DR: MHCII stanični receptor prisutan na stanicama koje prezentiraju antigen

HB-EGF: eng. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor Receptor; heparin-vezujući epidermalni faktor rasta

IEC: eng. Intestinal Epithelial Cells; crijevne epitelne stanice

IL: interleukin

IFN: interferon

KAM: eng. Complementary and Alternative Medicine/CAM; komplementarna i alternativna medicina

LcS: bakterijski soj *Lactobacillus casei* subsp. *Shirota*

LGG: bakterijski soj *Lactobacillus rhamnosus* GG

MALT: eng. Mucosis-Associated Lymphoid Tissue; limfno tkivo pridruženo sluznici

MAPK: eng. Mitogen-Activated Protein Kinase; protein kinaza specifična za aminokiseline serin i treonin

NALT: eng. Nasal-Associated Lymphoid Tissue; limfno tkivo pridruženo nazofarinksu

NSAID: eng. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; nesteroidni protuupalni lijekovi

PAMPs: eng. Pathogen-Associated Molecular Patterns; molekularni obrasci specifični za pojedine patogene

PI3K: eng. Phosphoinositide 3-Kinase; fosfatidilinozitol-3-kinaze

PKC: eng. Protein Kinase C; protein kinaza C

RCT: eng. Randomized Controlled Clinical Trial; randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje

RSV: eng. Respiratory Syncytial Virus; respiracijski sincicijski virus

SARS-Cov-2: eng. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; akutni respiratorni sindrom uzrokovan koronavirusom

SCFA: eng. Short-Chain Fatty Acids; kratkolančane masne kiseline

STAT4: eng. Signal Transducer and Activator of Transcription 4; transkripcijski faktor iz porodice STAT proteina

SZO: eng. WHO-World Health Organization; Svjetska zdravstvena organizacija

TLR: eng. Toll-Like Receptor; površinski receptori slični Tollu

TGF: eng. Transforming Growth Factor; transformirajući faktor rasta

UN: Ujedinjeni narodi

URTI: eng. Upper Respiratory Tract Infections; infekcije gornjeg dišnog sustava

VSL#3: posebno formulirana mješavina bakterijskih sojeva

8. SAŽETAK

Diplomski rad uključuje recentna saznanja o djelovanju probiotika na akutne virusne infekcije gornjeg dišnog sustava, kao što su prehlada, sinusitis, faringitis, laringotraheobronhitis, epiglotitis, rinosinusitis, akutna upala srednjeg uha itd. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, probiotici su živi mikroorganizmi koji, kada se koriste u odgovarajućoj dozi, pružaju domaćinu zdravstvenu korist. Upotreba probiotika predlaže se već dugo za sve više indikacija. No, uslijed sve većeg interesa, dostupnosti i različitosti konačnih proizvoda, postoji zabrinutost da se prihvaćaju bez kritičke ocjene, kvalitetne regulatorne kontrole, te bez dovoljno dokumentiranih znanstvenih dokaza za zdravstvenu korist kod pojedinih patoloških stanja i za pojedine probiotičke formulacije. Probiotici imaju svoju indikaciju i pri njihovoj upotrebi važno je koristiti soj i dozu CFU sukladno kliničkim studijama i preporukama nadležnih tijela. *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) jedan je od najispitivanijih probiotičkih sojeva na svijetu, čija je učinkovitost i sigurnost klinički potvrđena te se prema europskim i svjetskim smjericama kao stupanj preporuke A preporučuje u prevenciji proljeva izazvanog antibioticima, prevenciji kolika kod dojenčadi, terapiji akutnog proljeva i prevenciji respiratornih infekcija kod djece. Klinička ispitivanja pokazala su značajno smanjenje trajanja i učestalost pojave virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava pri primjeni LGG kulture, a sve više ispitivanja istražuje i potencijalnu korist kod ostalih indikacija vezanih za dišni sustav (astma, alergijski rinitis itd.). Učinkovitost LGG-a u prevenciji respiratornih infekcija ima pozadinu u složenom imunomodulacijskom učinku te posljedično usklađenoj imunskoj komunikaciji crijevne mikroflore i sluznice dišnog sustava.

SUMMARY

The thesis includes the latest findings on the effect of probiotics on acute viral infections of the upper respiratory tract, such as cold, sinusitis, pharyngitis, laryngotracheobronchitis, epiglottitis, rhinosinusitis, otitis media, etc. According to the definition of the World Health Organization, probiotics are living microorganisms that, when used in the appropriate dose, provide the host with health benefits. The use of probiotics has long been proposed for more and more indications, but due to the growing interest, availability and diversity of final products, there are concerns that they are accepted without critical evaluation, quality regulatory control, and sufficiently documented scientific evidence for health benefits in certain pathological conditions and probiotic formulations. Probiotics have their own indication and when using them it is important to use a strain and a CFU dose in accordance with clinical studies and the recommendations of representative authorities. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) is one of the most tested probiotic strains in the world whose efficacy and safety have been clinically confirmed and is recommended according to European and world guidelines as a grade of recommendation A in the prevention of antibiotic-induced diarrhea, prevention of colic in infants, treatment of acute diarrhea, and prevention of respiratory infections in children. Clinical trials have shown a significant reduction in the duration and incidence of upper respiratory tract viral infections with use of LGG culture, and more and more trials are investigating the potential benefit of other respiratory indications (asthma, allergic rhinitis, etc.). The effectiveness of LGG in the prevention of respiratory infections has a background in a complex immunomodulatory effect and consequently coordinated immune communication of the intestinal microflora and the mucous membranes of the respiratory system.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Analitiku lijekova
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Komplementarna i alternativna medicina: probiotici kao modalitet u prevenciji i tretmanu virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava

Hrvoje Banožić

SAŽETAK

Diplomski rad uključuje recentna saznanja o djelovanju probiotika na akutne virusne infekcije gornjeg dišnog sustava, kao što su prehlada, sinusitis, faringitis, laringotraheobronhitis, epiglotitis, rinosinusitis, akutna upala srednjeg uha itd. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, probiotici su živi mikroorganizmi koji, kada se koriste u odgovarajućoj dozi, pružaju domaćinu zdravstvenu korist. Upotreba probiotika predlaže se već dugo za sve više indikacija. No, uslijed sve većeg interesa, dostupnosti i različitosti konačnih proizvoda, postoji zabrinutost da se prihvaćaju bez kritičke ocjene, kvalitetne regulatorne kontrole, te bez dovoljno dokumentiranih znanstvenih dokaza za zdravstvenu korist kod pojedinih patoloških stanja i za pojedine probiotičke formulacije. Probiotici imaju svoju indikaciju i pri njihovoj upotrebi važno je koristiti soj i dozu CFU sukladno kliničkim studijama i preporukama nadležnih tijela. *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) jedan je od najispitivanijih probiotičkih sojeva na svijetu, čija je učinkovitost i sigurnost klinički potvrđena te se prema europskim i svjetskim smjernicama kao stupanj preporuke A preporučuje u prevenciji proljeva izazvanog antibioticima, prevenciji kolika kod dojenčadi, terapiji akutnog proljeva i prevenciji respiratornih infekcija kod djece. Klinička ispitivanja pokazala su značajno smanjenje trajanja i učestalost pojave virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava pri primjeni LGG kulture, a sve više ispitivanja istražuje i potencijalnu korist kod ostalih indikacija vezanih za dišni sustav (astma, alergijski rinitis itd.). Učinkovitost LGG-a u prevenciji respiratornih infekcija ima pozadinu u složenom imunomodulacijskom učinku te posljedično usklađenoj imunskoj komunikaciji crijevne mikroflore i sluznice dišnog sustava.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 53 stranice, 9 grafičkih prikaza i 63 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: probiotici, URTI, COVID-19, *Lactobacillus*

Mentor: **Dr. sc. Renata Grubešić Jurišić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Renata Grubešić Jurišić** redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Živka Juričić, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Travanj 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Analysis
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Complementary and Alternative Medicine: Probiotics as a Modality in Prevention and Treatment of Viral Infections of the Upper Respiratory Tract

Hrvoje Banožić

SUMMARY

The thesis includes the latest findings on the effect of probiotics on acute viral infections of the upper respiratory tract, such as cold, sinusitis, pharyngitis, laryngotracheobronchitis, epiglottitis, rhinosinusitis, otitis media, etc. According to the definition of the World Health Organization, probiotics are living microorganisms that, when used in the appropriate dose, provide the host with health benefits. The use of probiotics has long been proposed for more and more indications, but due to the growing interest, availability and diversity of final products, there are concerns that they are accepted without critical evaluation, quality regulatory control, and sufficiently documented scientific evidence for health benefits in certain pathological conditions and probiotic formulations. Probiotics have their own indication and when using them it is important to use a strain and a CFU dose in accordance with clinical studies and the recommendations of representative authorities. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) is one of the most tested probiotic strains in the world whose efficacy and safety have been clinically confirmed and is recommended according to European and world guidelines as a grade of recommendation A in the prevention of antibiotic-induced diarrhea, prevention of colic in infants, treatment of acute diarrhea, and prevention of respiratory infections in children. Clinical trials have shown a significant reduction in the duration and incidence of upper respiratory tract viral infections with use of LGG culture, and more and more trials are investigating the potential benefit of other respiratory indications (asthma, allergic rhinitis, etc.). The effectiveness of LGG in the prevention of respiratory infections has a background in a complex immunomodulatory effect and consequently coordinated immune communication of the intestinal microflora and the mucous membranes of the respiratory system.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 53 pages, 9 figures, and 63 references. Original is in Croatian language.

Keywords: probiotics, URTI, COVID-19, *Lactobacillus*

Mentor: **Renata Grubešić Jurišić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Renata Grubešić Jurišić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: April 2021