

# Primjena živih organizama životinjskog podrijetla kao oblik bioterapije

---

**Braje, Marija; Barbarić, Monika**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 15 - 30**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:102609>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



# Primjena živih organizama životinjskog podrijetla kao oblik bioterapije

MARIJA BRAJE, MONIKA BARBARIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

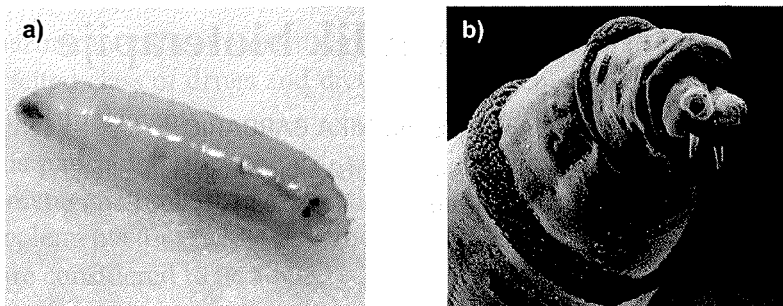
## UVOD

U današnje vrijeme, kada je ponovno prisutan velik interes za otkrivanjem lijekova iz prirodnih izvora, povećana je uporaba životinjskih organizama poput ličinki muha, pčela, pijavica, crijevnih glista i riba u medicinskoj praksi. Međunarodno društvo za bioterapiju IBS (engl. *Internacional Biotherapy Society*) osnovano 1996. godine ima namjeru podržati uporabu i razumijevanje djelovanja živih organizama u liječenju bolesti ljudi i životinja. IBS organizira međunarodne konferencije o temama kao što su *maggot* terapija, hirudoterapija, apiterapija i ihtioterapija (1). Bioterapija je danas brzorastuće multidisciplinarno područje u medicini čiji uspjeh je rezultat odabira specifičnih životinjskih organizama, posebice pripremljenih za terapiju specifičnih oboljenja, a temelji se na sve većem broju znanstvenih dokaza, ali je uporaba još uvijek u područjima nekonvencionalne (alternativne i/ili komplementarne) medicine. Osnovna teza u bioterapiji je da su svi živi organizmi na Zemlji međusobno povezani te da se ponekad ti odnosi mogu iskoristiti u terapijske svrhe.

## Terapija ličinkama muhe

Terapija ličinkama muhe ili *maggot* terapija već je stoljećima poznata u liječenju rana. Prvi put je primijenjena u SAD-u, 1931. godine gdje je rutinski korištena do sredine 1940. godine u više od 300 bolnica. Pojavom antibiotika terapija ličinkama muhe postala je rijetka, sve do ranih 1990-ih, kada je ponovno uvedena u SAD-u kao alternativna metoda liječenja (2). Danas se terapija ličinkama koristi u velikom broju zemalja širom svijeta u više od 3000 zdravstvenih ustanova, s više od 80 000 pacijenata liječenih u zadnjih 25 godina (2).

Terapija podrazumijeva primjenu živih ličinki muha na ranama tijela, s namjerom čišćenja, dezinfekcije i/ili iscjeljenja. U terapiji se najčešće upotrebljava ličinka muhe *Lucilia sericata* (slika 1a.) (3).



Slika 1. a) Ličinka *Lucilia sericata* (4); b) Bodlje ličinke *Lucilia sericata* (3)

### Način djelovanja

Tijekom terapije ličinke muhe čiste ranu uklanjanjem osušenog, nekrotičnog tkiva fizičkim i kemijskim postupkom. Svaka ličinka je sposobna ukloniti 25 mg tkiva iz rane u roku od 24 sata zahvaljujući malim bodljama pomoću kojih ličinke pužu (slika 1b.) (3, 5). Proteoliza probavnim enzimima koje luči ličinka uključena je u obnovu tkiva. Enzimi proteinaze (uglavnom matriksne metaloproteinaze, kao što je serin proteaza) su uključene u razgradnju kolagena, migraciju keratinocita i aktivaciju endotelnih stanica, fibroblasta i trombocita. Sekret iz ličinke sadrži i deoksiribonukleaze (DNAze) koje mogu razgraditi DNA mikroorganizama i ljudski DNA u nekrotičkom tkivu. DNAze su važne, ne samo u čišćenju rana, već i u inhibiciji rasta mikroorganizama (3).

Osim u čišćenju rane, ličinke muhe ranu i dezinficiraju. Prirodno stanište muhe *Lucilia sericata* su leševi, izmet, rane i slične raspadajuće organske tvari pa je jasno zašto su ličinke otporne na napad raznih mikroorganizama (5). Antimikrobno djelovanje potječe od spojeva u izlučevinama ličinke poput *p*-hidroksibenzojeve kiseline, *p*-hidroksifeniloctene kiseline, derivata prolina, dioksipiperazina i seraticina te peptida (defenzin, cecropin i diptericin) (6).

### Indikacije

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je 2004. odobrila korištenje ličinke muhe u medicinske svrhe kod čišćenja nekrotične kože i mekog tkiva rana, uključujući dekubituse, venske ulkuse, neuropatske ulkuse stopala te traumatske i poslijeoperativne rane. Terapija ličinkama koristi se i za liječenje

nekrotičnih, sasušanih rana povezanih s raznim patološkim procesima (uključujući i opekline, arterijske čireve, Burger-ovu bolest, celulitis, limfostazu, neuropatiju, osteomijelitis, mastoiditis, talasemiju, policitemiju i nekrotske tumore) (5).

#### *Način primjene*

U terapiji se koriste samo dezinficirane ličinke muhe iz kontroliranog uzgoja da bi se izbjegao mogući nastanak sepse. Ličinke se primjenjuju pomoću zaštićene vrećice od polivinila (u dozi 5–10 ličinki/cm<sup>2</sup>), zajedno s prozračnom, mokrom gazom za pokrivanje

Uklanjanje ličinki s očišćene rane je jednostavno i brzo. Ličinke se mogu ukloniti s rane nakon kraćeg vremena u trajanju od 6–8 h, dok kod većih rana zaštićena vrećica s ličinkama može ostati na rani i do 48 h (5). Nakon uklanjanja zavoja, ličinke se nalaze na površini rane i dovoljno ih je isprati fiziološkom otopinom ili čistom vodom, a zdrava granulacija tkiva bit će jasno vidljiva (slika 2.). Ovisno od izgleda rane terapija se nakon najmanje 24 h pauze može ponoviti (7).



**Slika 2.** Zdravo, granularano tkivo nakon terapije ličinkama muhe (7)

#### *Kontraindikacije i neželjeni učinci*

Terapija ličinkama muhe je relativno sigurna, ali su moguće komplikacije. Najčešće neželjene reakcije su bol koja se javlja kod 6–40 % pacijenata kao rezultat kretanja ličinki po površini rane, ali i djelovanja izlučevina ličinki koje sadrže proteolitičke enzime koji mogu djelovati na živčane završetke u otvorenoj rani. Bol se umanjuje analgeticima, a u slučaju jake boli ličinke se uklanjaju. Nela-goda tijekom terapije ličinkama umanjuje se primjenom u kraćem vremenu

(npr. 6–8 h), na ograničenom području rane uz uporabu barijera i primjenom manjih i/ili manjeg broja ličinki (5). Oprez je potreban i u primjeni zavoja kojima se prekrivaju ličinke na rani kako ne bi »pobjegle« u skrovišta u prostoru iz kojih nakon jedan do dva tjedna izlaze kao odrasle jedinke (muhe).

Većina pacijenata s kroničnim ranama pristaje na terapiju ličinkama muhe usprkos prvotnoj odbojnosti. Kontraindicirana je kod pacijenata alergičnih na izlučevine ličinki, na medij i materijal zavoja koji se koristi. Nije preporučeno koristiti terapiju kod pacijenata s anaerobnim ili mješovito aerobno/anaerobnim infekcijama mekog tkiva. Odgovarajuće liječenje kod takvih ekstremnih i po život opasnih infekcija je neposredna kirurška drenaža i/ili resekcija. Terapija ličinkama muhe može biti koristan, pomoćni postoperativni tretman, ali se ne smije primjenjivati dok sve hitne kirurške intervencije nisu poduzete (5).

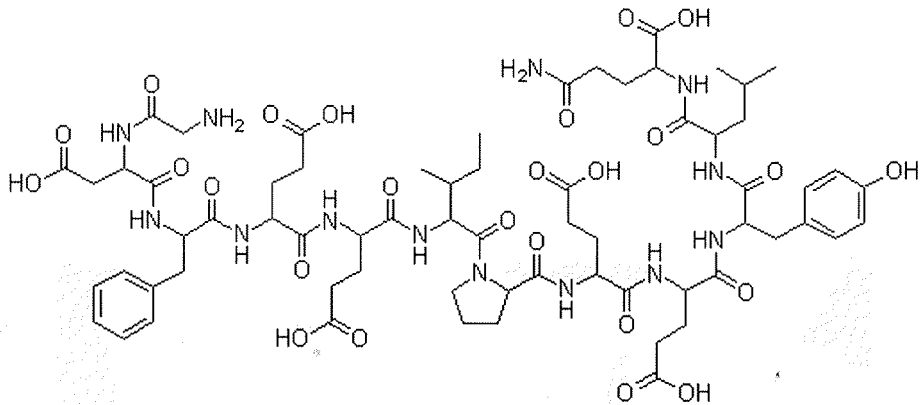
### Terapija pijavicama

Terapija medicinskim pijavicama ili hirudoterapija koristi se za liječenje u humanoj medicini još od vremena starog Egipta. Galen je koristio pijavice za puštanje krvi, što je temeljio na uvjerenju da će uklanjanje krvi bolesnika ispraviti neravnotežu u tijelu i vratiti dobro zdravlje. U 18. i 19. stoljeću popularnost puštanja krvi dosegla je svoj vrhunac u Europi. FDA je 2004. odobrila liječenje pijavicama (obično *Hirudo medicinalis* ili *Hirudo verbana*) (8, 9).

### Način djelovanja

Medicinska pijavica *Hirudo medicinalis* isisava krv kroz kožu čovjeka dok se potpuno ne zasiti i zatim otpadne s domaćina. Velika pijavica može isisati oko 15 g krvi. Količina isisane krvi tijekom jednog obroka izglednije pijavice iznosi 6–9 puta više od njene težine (8). Trajanje terapije pijavicama ovisi o količini krvi tijekom faze isisavanja i izlučivanju biološki aktivnih tvari iz sline. Slina pijavica sadrži više od 100 bioaktivnih tvari, uključujući inhibitore koagulacije, inhibitore agregacije trombocita, vazodilatatore i anestetizirajuće, antimikrobne i protuupalne tvari. Jedna od najvažnijih tvari koju izlučuju pijavice je hirudin (slika 3.), antikoagulacijska tvar koju je J. B. Haycarft otkrio 1884. godine (5).

Istraživanjima je dokazano da je hirudin učinkovitiji od heparina u prevenciji duboke venske tromboze i kod ishemije u pacijenata s nestabilnom anginom pektoris (11). Krema koja sadrži hirudin primjenjuje se za smanjenje hematoma uzrokovanih mikrokirurškim ozljedama (12). Količina sline unesena u kožu tijekom hranjenja krvlju jedne pijavice dovoljna je za sprječavanje koagulacije 50–100 ml ljudske krvi. Hirudin djeluje na način da izravno inhibira djelovanje trombina (aktiviranog faktora II), najvažnijeg koagulacijskog faktora u



Slika 3. Strukturna formula hirudina (10)

procesu zgrušavanja krvi. Primjena ljekovitih pijavica olakšava protok krvi na dva načina: izravno, tijekom aktivnog isisavanja i neizravno, pasivnim otjecanjem krvi čak 48 h nakon što su pijavice uklonjene (5). U posljednjih nekoliko godina otkriven je i niz antimikrobnih tvari i vazodilatatora u slini pijavica, što je izazvalo ponovni interes za korištenjem pijavica na dijelovima tkiva kojima prijeti venska kongestija i opstrukcija, osobito nakon plastičnih i rekonstrukcijskih operacija.

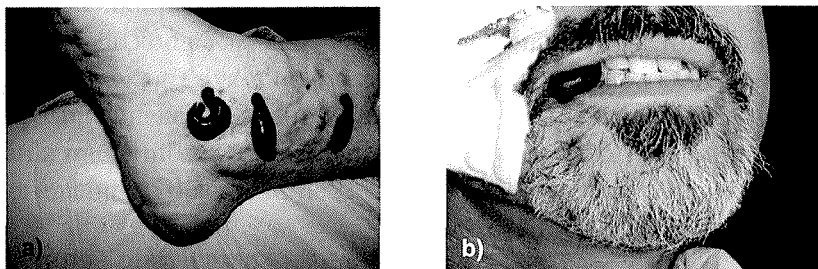
### Indikacije

Medicinske pijavice koriste se u spašavanju tkiva zahvaćenog venskom kongestijom, osobito u kritičnom postoperativnom razdoblju kada venski odljev krvi ne može odgovarati arterijskom priljevu, što se klinički identificira po tamno ljubičastom izgledu kože. Danas se hirudoterapija sve više koristi u rekonstrukcijskoj plastičnoj kirurgiji, u očuvanju mikrovaskulature tkiva presađenih prstiju, ušiju, usana i nosa (5, 13).

Hirudoterapija se primjenjuje i kod bolesti zglobova kao što je reumatizam, giht i razne upale, zatim kod pacijenata s različitim flebitičkim poremećajima (slika 4a.). U prošlosti pijavice su se koristile za liječenje arterijske hipertenzije i bile su gotovo jedini način smirivanja hipertenzivne krize. Kardiovaskularni poremećaji česti su u pacijenata s dijabetesom te je primjena pijavica česta i u takovih pacijenata, posebice kod liječenja dijabetičkog stopala (5, 13).

Hirudoterapija se prema preporukama ruskih oftalmologa može koristiti kod pacijenata s upalnim bolestima oka, ozljedama oka, kataraktom i glaukomom te kao dijagnostičko sredstvo kod edema makule koji se ponekad pojavljuje poslije operacije katarakte (5).

Neke studije opisuju primjenu pijavica i u stomatologiji (slika 4b.), zatim u liječenju tinitusa, akutnog i kroničnog otitisa, te u ginekologiji pri liječenju mastitisa i vanjske genitalne endometrioze. U novijim istraživanjima pokazano je da u kombinaciji s karboplatinom slina pijavica djeluje sinergistički, što govori i o mogućem antitumorskom djelovanju (5, 11).



**Slika 4.** Primjena medicinske pijavice *Hirudo medicinalis*  
a) u liječenju venske insuficijencije (14); b) u stomatologiji (15)

#### *Način primjene*

Prirodni izvori pijavica su praktički iscrpljeni u mnogim zemljama te se danas pijavice uzgajaju u laboratorijima ili biofarmama. Uzgojene pijavice isporučuju se u posebnim spremnicima volumena 3 l gdje je smješteno 50 pijavica. Spremnik s pijavicama treba staviti na tamno i hladno mjesto, bez oštirih mirisa i vibracija i pod tim uvjetima pijavice mogu preživjeti i do 18 mjeseci (5).

Pijavica se može samo jednom koristiti u terapijske svrhe na jednom pacijentu kako bi se spriječile infekcije. Tretman traje oko 30–90 min, ovisno o mjestu primjene. Na početku liječenja primjenjuju se dva tretmana dnevno, a terapija obično traje 2 do 6 dana. Pijavica uklonjena s pacijenta treba biti eutanizirana. U nekim zemljama (npr. Njemačka) proizvođač nakon uporabe, pijavice vraća u kontrolirani prirodni vodeni okoliš do njihove prirodne smrti (5).

#### *Kontraindikacije i neželjeni učinci*

Kontraindikacije povezane s hirudoterapijom uključuju hemofiliju, hemoragiju, hematološke maligne bolesti, tešku anemiju, tešku hipotenziju, sepsu, HIV-infekcije, dekompenzirane oblike hepatobilijarne bolesti i individualnu intoleranciju na pijavice. Terapija pijavicama se ne preporuča tijekom trudnoće i dojenja, kod djece mlađe od 10 godina, pacijenata s prije zabilježenom alergijom na pijavice, teškom arterijalnom insuficijencijom, kao i kod

pacijenata koji koriste antikoagulanse, imunosupresive i neke vazoaktivne lijekove (npr. ekstrakt *Ginko biloba*) (5).

Suvremena terapija pijavicama je priznata kao relativno siguran i dobro podnošljiv način liječenja. Najčešća neželjena reakcija je blagi, lokalizirani svrbež od ugriza koji nestaje za nekoliko sati do najviše 3 dana. Moguća je pojava alergijskih reakcija, uključujući i anafilaksiju. U 2–36 % pacijenata moguća je pojava infekcije, pneumonije, nekroze mišića i septikemije. Potrebno je i poduzeti sve mjere kako pijavice ne bi pobjegle u otvore tijela te je stoga obvezna uporaba zavoja oko rane. (5, 16).

### Terapija pčelinjim otrovom

Terapija pčelinjim otrovom ili apitoksinoterapija uključuje terapiju pčelinjim ubodom ili pčelinjim otrovom. Terapija pčelinjim ubodom koristi žive pčele sa žaokama, dok terapija pčelinjim otrovom primjenjuje otrov u obliku injekcijskih otopina. Otrovi se različitim metodama dobiva iz pčela u košnicama. Hipokrat, grčki liječnik, otac zapadne medicine, bio je prvi koji je primjenjivao terapiju pčelinjim proizvodima. Od antičkih vremena do danas na područjima Afrike, Azije, Europe i Amerike zabilježena je primjena pčelinjeg uboda za širok spektar bolesti. U Južnoj Koreji, pčelinji otrov u obliku injekcijskih otopina odobrila je korejska Agencija za lijekove i hranu, a u SAD-u se još čeka odobrenje FDA (5).

### Način djelovanja

Glavna komponenta pčelinjeg otrova je peptid melitin koji djeluje antibakterijski, antivirusno, protuupalno i antitumorski (17). Pčelinji otrov sadrži i druge peptide kao što su apamin, adolapin i dr., zatim enzime hijaluronidazu i fosfolipazu, te amine poput histamina, dopamina, noradrenalina i dr. (5).

### Indikacije

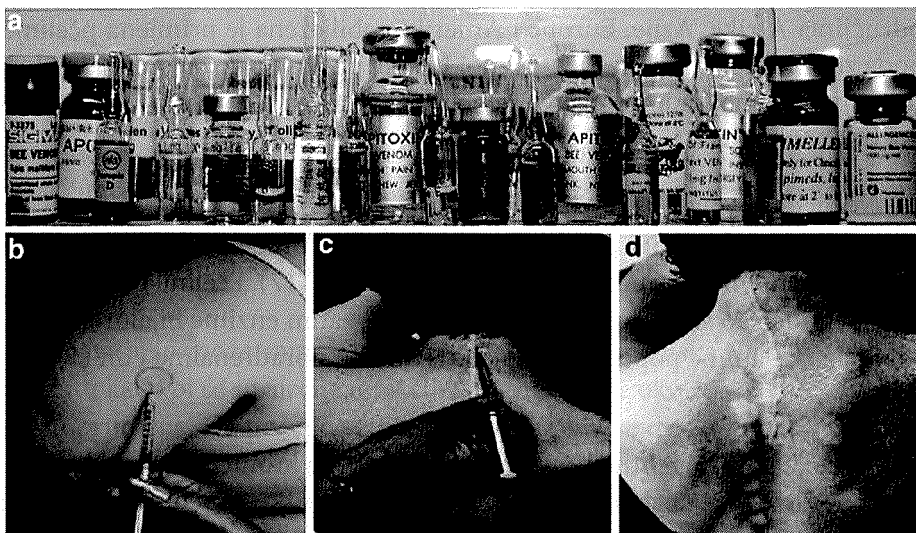
Terapija pčelinjim otrovom koristi se u liječenju kronične boli kod reumatizma i artritisa, pri upalama i degeneraciji vezivnog tkiva, neurološkim poremećajima kao što su migrena, periferni neuritis i kronična bol u leđima, u liječenju autoimunih bolesti kao što su multipla skleroza i lupus, dermatoloških stanja kao što su ekcemi, psorijaza i herpes, a odnedavno i u liječenju zloćudnih bolesti (5).

### Način primjene

U pacijenata se može primijeniti pčelinji otrov subkutanom ili intradermalnom injekcijama. Pčela sadrži 0,1–0,3 mg otrova u svojim žlijezdama. Koncentrirani otrov je proziran, jakog mirisa i gorkog okusa. Dehidracija otrova



traje oko 10 dana i ne utječe na potenciju otrova. Dehidrirani otrov stabilan je za uporabu i do nekoliko godina. Prije prvog tretmana pčelinjim otrovom pacijentu je nužno napraviti alergijski test intradermalnim injiciranjem pčelinjeg otrova na površini podlaktice. Ozbiljnost reakcije se prati prema veličini hematoma, veličini eritema i pojavi bilo kakvih vidljivih brzo širećih reakcija na injiciranom području. Test se smatra negativnim ako kod pacijenta nema nikakvih sistemskih reakcija tijekom 15–30 minuta nakon uboda. Budući da se osjetljivost na otrov kod ljudi razlikuje, nije moguće propisati režim doziranja koji bi bio primjenjiv za sve pacijente. Preporučuju se dva tretmana tjedno, a doza pčelinjeg otrova se treba povećavati sa svakim tretmanom, npr. 3, 5, 7 i do 20 injekcija tijekom jednog tretmana. Ukupni broj injekcija može biti i veći od 20, ovisno o stručnosti i iskustvu liječnika (slika 5.). Da bi se postigli maksimalni rezultati, potrebno je u prosjeku 12–20 tretmana za većinu kroničnih upalnih bolesti. Kronična stanja, poput reumatoidnog artritisa i multiple skleroze mogu zahtijevati i dulje razdoblje liječenja (5).



Slika 5. a) Uzorci pčelinjeg otrova za injekcije; b) Mjesto injektiranja; c) Prije injekcije; d) Poslije nekoliko injekcija (5)

Terapija ubodom živih pčela je metoda kojom se žive pčele pomoću pincete stavljaju na dio tijela i puštaju da ubodu pacijenta. Prije početka liječenja, pacijent se testira na pčelinji otrov kako bi se izbjegla pojava alergije. Test se obično primjenjuje na podlaktici, prisiljavanjem pčele na ubod i uklanjanjem žalca nakon jedne minute. Najsigurnije je započeti s 1–2 uboda tijekom prvog

dana tretmana. Ubod pčele najbolje djeluje kada su pogođene tzv. »okidačke« točke koje su usklađene s određenim akupresurnim točkama na tijelu. Nakon nekoliko tretmana pacijent postaje neosjetljiv na pčelinji otrov i prestaje oticanje pri ubodu te se tada liječenje obično prekida (5).

Postoje i drugačiji načini primjene pčelinjeg otrova, poput inhalacije u aromatiziranoj vodi i iontoforeze koja se primjenjuje u slučajevima nemogućnosti primanja injekcija. Pčelinji otrov pacijenti mogu primjenjivati i u obliku masti, ali ovaj način primjene može dovesti do lezija i iritacija na velikim površinama kože i manje je učinkovit od intradermalne injekcije (5).

#### *Kontraindikacije i neželjeni učinci*

Slučajevi alergije na otrov su česti. Gotovo nikad se ne javljaju na početku liječenja, ali ako se i pojave terapeut ih lako uoči, a terapija se obično nastavlja korištenjem manjih količina otrova s postupnim povećanjem broja injiciranja. Pri provođenju terapije nužno je u blizini imati lijekove za terapiju anafilaktičke reakcije (5).

#### **Terapija ribama**

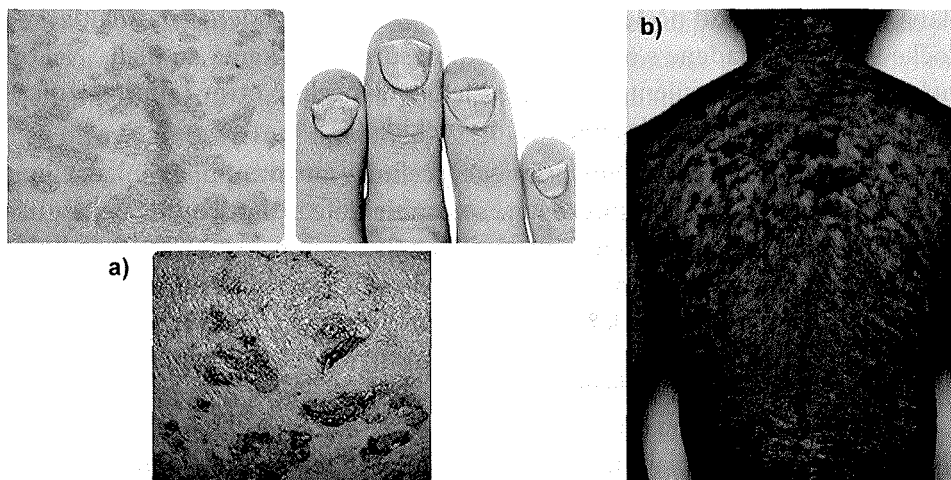
Terapija ribama ili ihtioterapija koristi se kod bolesti kože, kao što su psorijaza i ihtioza pomoću riba *Cyprinion macrostomus* i *Garra rufa* (18). Ihtioterapija je prvi put primijenjena 1989. u vrućim bazenima Kangala (Turska), gdje su fitoplanktoni i zooplanktoni vrlo rijetki te se ribe hrane viškom kože kupaća, što ublažava simptome bolesti kao što su psorijaza i atopijski dermatitis (19).

#### *Način djelovanja*

Jedan od načina provođenja ove terapije je fizički kontakt s ribom koja se hrani deskvamoznom kožom, pri čemu pacijenti imaju osjet ugodne mikro-masaže. Ribe više vole hiperkeratinoznu kožu od zdrave, vjerojatno zbog lakšeg pristupa i uklanjanja. Drugačiji način uključuje izlaganje kože ultraljubičastom zračenju (UV) u kombinaciji s ihtioterapijom u pacijenata s raširenim psorijatičnim lezijama. Tada je uklanjanje ljuskica kože pomoću riba olakšano prodorom UV zraka u kožu. Oralne izlučevine ribe imaju također i protuupalni učinak, a poboljšavaju i ljuštenje kože (5, 19, 20).

#### *Indikacije*

Indikacije za primjenu ihtioterapije su psorijaza (slika 6a.) i ihtioza (slika 6b.). Psorijaza je kronična bolest koja pogađa 2–3 % svjetskog stanovništva. Karakteriziraju je eritematozne ljuskice koje se obično vide na vlasištu, licu, rukama i nogama. Pacijenti s psorijazom imaju smanjenu kvalitetu života te je stoga nužna i zadovoljavajuća terapija (21).



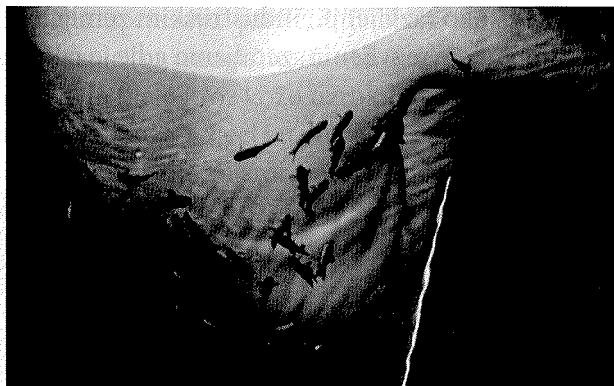
Slika 6. a) Oblici psorijaze (22); b) ihtioza (23)

Ihtioza je oboljenje u kojem dolazi do vidljivog ljuštenja/hiperkeratinizacije kože. Ova etiološka i fenotipski heterogena skupina stanja uzrokovana je mutacijama različitih gena važnih za diferencijaciju keratinocita (24). Osim brojnih medicinskih komplikacija, kao što su infekcije, dehidracija, kronično pregrijavanje i brzi gubitak kalorija, pacijenti s ihtiozom imaju i psiholoških problema poput depresije (25). Ihtioterapija se primjenjuje i u liječenju dijebećkog stopala i atopijskog dermatitisa. U neterapeutske svrhe kao *wellness* primjenjuje se u pedikuri gdje je potreban oprez zbog mogućeg širenja različitih infekcija (5, 26).

#### *Način primjene*

U liječenju se koriste ribe dugačke barem 3 cm, u dobi od oko 1,5 godine. Pacijent se smješta u kabinu s kadom u kojoj se nalazi od 250 do 400 riba, ovisno o veličini i ozbiljnosti oštećenja kože (slika 7.). U idealnim uvjetima, kade su opremljene s dobro razrađenim sustavom za slatku vodu, kako bi se osigurala zdrave, aktivne ribe i sigurnost pacijenta. U kadi treba biti ugodna temperatura, oko 36 °C (5).

Dnevni tretmani u trajanju od 1–2 h čine ihtioterapiju prihvatljivom za većinu pacijenata. Ako psorijaza zahvaća kožu na pacijentovoj glavi, prije liječenja pacijent se obrije, a zatim mu se glava uranja u vodu a pacijent diše kroz disalice. Osjetljiva područja kože mogu biti odjevena ili oblijepljena trakom da bi se izbjegle iritacije (5, 19).



**Slika 7.** Pacijent sjedi u kadi tijekom ihtioterapije s ribama vrste *Garra rufa* (19)

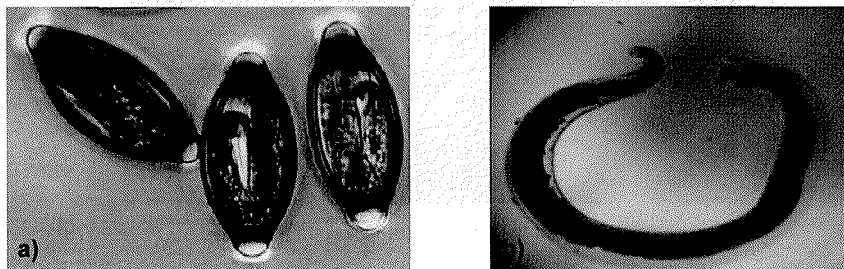
### *Kontraindikacije i neželjeni učinci*

S obzirom na nedostatak znanstvenih studija o ihtioterapiji, postoji premalo podataka za donošenje zaključaka o mogućim neželjenim reakcijama i njihovoj učestalosti. Na temelju dosadašnjih iskustava uočeno je mnogo više prednosti u odnosu na neželjene učinke koji su do sada primijećeni. Za neke skupine pacijenata s ozbiljno oslabljenim imunološkim sustavom, povećan je rizik od infekcija. Ribe upotrijebljene kod pacijenata s poznatim virusnim infekcijama, kao što su hepatitis B i C te HIV treba isključiti iz ponovne uporabe kod sljedećeg pacijenta. Ispucala koža, rane koje krvare, kožne zarazne bolesti također se smatraju kontraindikacijom. Prijenos zaraznih kožnih infekcija (bakterijske infekcije kože, herpes virus i bradavičasti papiloma virus) putem riba nije poznat, ali osobe s ovim infekcijama ne bi trebale ulaziti u zajedničke bazene zbog rizika za druge pacijente i ribe. Rizik od infekcija može se smanjiti uporabom zdravih riba uzgojenih u kontroliranim uvjetima prema visokim standardima uzgoja (5).

### *Terapija crijevnim glistama*

Terapija crijevnim glistama ili *helminth* terapija koristi gliste za stimulaciju imunološkog odgovora domaćina, što bi se moglo iskoristiti za ublažavanje određenih upalnih i/ili autoimunih bolesti. U medicinskoj primjeni su dvije vrste crijevnih glista; svinjska glista (*Trichuris suis*) (slika 8a.) i rudarska glista (*Necator americanus*) (slika 8b.). Klinička ispitivanja sa svinjskom glistom odobrila je FDA u SAD-u, a u Australiji i Velikoj Britaniji u ispitivanjima se koristi rudarska glista (27). Smatra se da je manja izloženost crijevnim glistama zbog suvremenog načina života i veće higijene, uzrok mnogih autoimunih bolesti

koje pogađaju ljude u visoko razvijenim industrijskim zemljama, dok se rijetko pojavljuju u tropskim, manje razvijenim zemljama gdje je izloženost crijevnim glistama uobičajena (5).



**Slika 8.** a) Jajašca s embrijem svinjske gliste (*Trichuris suis*) (28);  
b) Rudarska glista (*Necator americanus*) (29)

#### *Način djelovanja*

Živi organizmi moraju brzo reagirati na izazove u mikro- i makro-okolišu da bi preživjeli. Crijevne gliste trebaju živjeti sa svojim domaćinom uzrokujući što manje štete, te se prilagoditi na povećani imunološki odgovor u domaćina (5, 28, 30).

#### *Indikacije*

Pretpostavka je da bi se mnoge autoimmune bolesti, odnosno imunološki posredovane upalne bolesti mogle liječiti crijevnim glistama. Jajašca svinjske gliste, *Trichuris suis* ispituju se kod alergija, upalnih bolesti crijeva, multiple skleroze, reumatoidnog artritisa, psorijaze i autizma, a jajašca rudarske gliste, *Necator americanus* kod rinitisa, astme, celijakije i multiple skleroze. Studije na životinjama pružaju snažne dokaze da crijevne gliste mogu biti korisne u smanjivanju imunološkog odgovora domaćina (31).

#### *Način primjene*

Svinjska glista mora se uzgajati u posebnoj vrsti svinja da bi se mogla koristiti u terapijske svrhe, pri čemu se proizvode značajne količine zrelih jajašaca. Jajašca s embrijem se lako izoliraju u čistom obliku iz zaraženih svinja, stabilna su pa se mogu jednostavno skladištiti i distribuirati. Svinjska glista se ne razmnožava u svom domaćinu, što omogućuje točnost doziranja. Jajašca s embrijem svinjske gliste primjenjuju se oralno svaka 2 do 3 tjedna radi održavanja učinka (5, 32).

Rudarska glista sprječava pretjerano aktiviranje imunološkog sustava domaćina, što ukazuje na mogućnost ublažavanja imunološkog odgovora. Rudarska glista ulazi u tijelo kroz kožu uzrokujući svrbež. Nakon što se nastani u koži, rudarska glista može prijeći i u pluća pri čemu postoji opasnost od oštećenja pluća pa tretman ovom glistom mora biti kratak. Nakon što se nađe u crijevima, rudarska glista se hrani sluznicom tkiva i krvlju, stoga se tretmani ovom glistom provode u kratkom vremenu (12 tjedana) i s malim brojem jajašaca gliste (5, 32).

#### *Kontraindikacije i neželjeni učinci*

Terapija svinjskom glistom kontraindicirana je kod pacijenata s patogenim, intestinalnim bakterijskim infekcijama (*Clostridium difficile*, *E. coli* O157, *Klebsiella oxytica*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*). Uporaba lijekova nije kontraindikacija jer su crijevne gliste otporne na većinu antibiotika i većinu ostalih lijekova. Neželjene reakcije nisu zabilježene pri primjeni svinjske gliste kod Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa. Istraživanja kod alergijskog rinitisa i multiple skleroze pokazuju da se kod nekih pacijenata pojavio proljev koji s vremenom bez ukidanja primjene jajašaca gliste nestaje (5, 33).

Rudarska glista može izazvati grčeve u trbuhu i proljev, osobito tijekom akutne faze infekcije jajašcima. Moguća je pojava dugotrajne infekcije povezane s anemijom zbog manjka željeza, pogotovo kod pothranjene djece (32).

## ZAKLJUČAK

Ljudi su oduvijek u prirodi tražili lijekove za razna oboljenja. Živi organizmi poput ličinke muhe, pijavica, pčela, crijevnih glista i riba koriste se za razne vrste liječenja od davnina i u današnje vrijeme pokazali su se korisnima kod mnogih kroničnih oboljenja kod kojih konvencionalni načini liječenja nisu uspješni. Liječenje životinjama u različitim fazama razvoja ili njihovim produktima ima određene prednosti jer nisu zabilježene značajnije kontraindikacije i neželjene reakcije, toksičnih i alergijskih reakcije gotovo da i nema, a broj indikacija za koje se mogu koristiti svakim danom raste. Jedan od problema je uzgoj živih organizama u kontroliranim uvjetima te zahtjevan način primjene pojedinih životinjskih organizama u ljudi. Pozitivni rezultati proizašli iz provedenih istraživanja dovode do njihove sve češće primjene u različitim oblicima liječenja u gotovo svim dijelovima svijeta.

## Use of living animals to treat diseases as a form of biotherapy

M. Braje, M. Barbarić

### *Abstract*

For centuries people have been looking for cures for various diseases in the nature. Living organisms have been used for various types of treatment since ancient times. Special kinds of worms, leeches, bees, earthworms gut, and fish have proven their usefulness in many chronic diseases. Treatment with respective animals or their products have a lot of advantages because they cause minimal side effects, toxic and allergic reactions are rare; contraindication for their use are well-known; and consequently a number of indications is growing. However, there are some problems regarding the cultivation process of the living organisms and the complicated method of their application in humans. Positive results from investigations of the application of living organisms in different chronic diseases lead to an increased application of this form of treatment in all parts of the world.

### Literatura – References

1. <http://biotherapysociety.org/>, datum pristupa 3.9.2018.
2. <http://biotherapysociety.org/maggot-debridement-therapy-mdt/>, datum pristupa 3.9.2018.
3. Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: what do we know, and where do we go from here? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 592419:1–25.
4. <http://www.bugguide.net/node/view/315038/bgpage>, datum pristupa 3.9.2018.
5. Grassberger M, Gileva OS, Mumcuoglu KY, Sherman RA, Kim CMH. *Biotherapy-History, principles and practice.* London: Springer, 2013
6. Čerovský V, Bém R. Lucifensins, the insect defensins of biomedical importance: The story behind Maggot Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014; 7:251–264.
7. Ruiz, JC, Muñoz AF, Sarusiento-Jimenez HE. Clinical practice guideline for the treatment of acute and chronic wounds with maggot debridement therapy. *Mexican Association for Wound Care and Healing.* 2010; 1–44.
8. Rasi A, Faghihi A, Aziz Jalali M, Zamanian A, Ghaffarpour G. Leech therapy for epidermoid cysts and review of the literature. *Adv Biomed Res.* 2014; 3:1–8.
9. Mumcuoglu KY, Huberman L, Cohen R, Temper V, Adler A, Galun R and Block C. Elimination of symbiotic *Aeromonas* spp. from the intestinal tract of the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*, using ciprofloxacin feeding. *Clin Microbiol Infec.* 2010; 16:563–567.

10. <https://www.chemblink.com/products/113274-56-9.htm>, datum pristupa 3.9.2018.
11. Abdulkader AM, Ghawi AM, Merzouk A. Leech therapeutic applications. *Indian J Pharm Sci.* 2013; 75:127–137.
12. Cherniack EP. Bugs and drugs, part two: worms, leeches, scorpions, snails, ticks, centipedes and spiders. *Altern Med Rev.* 2011; 16:50–58.
13. Mumcuoglu K. Recommendations for the use of leeches in reconstructive plastic surgery. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; Article ID 205929: 1–7.
14. <http://www.hirudofarmamb.com/?the-use-of-medicinal-leech>, datum pristupa 3.9.2018.
15. <http://www.amazingleeches.com/gum-diseases.html>, datum pristupa 3.9.2018
16. Abdullah S, Latief MD, Rashid A, Tewari. Hirudotherapy/Leech therapy: Applications and indications in surgery. *Arch Clin Exp Surg.* 2012;1:172–180.
17. Zhang H, Zhao B, Huang C, Meng X-M, Bian E-B, et al. Melittin restores PTEN expression by down-regulating HDAC2 in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *PloS One.* 2014; 9; e95520.
18. Majtán J, Černý J, Ofúkaná A, Takáč P, Kozánek M. Mortality of therapeutic fish *Garra rufa* caused by *Aeromonas sobria*. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012; 2:85–87.
19. Grassberger M, Hoch W. Ichthyotherapy as alternative treatment for patients with psoriasis: A pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006; 3:483–488.
20. Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, M. Le Maître M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012; 26:1–10.
21. Zhao Y, Lai W. Patient considerations and targeted therapies in the management of psoriasis in Chinese patients: role of ustekinumab. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8:865–872.
22. <http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/2634/>, datum pristupa 3.9.2018.
23. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ichthyosis-vulgaris/symptoms-causes/syc-20373754>, datum pristupa 3.9.2018.
24. Schmuth M, Martinz V, Gruber R. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21:123–133.
25. <http://www.firstskinfoundation.org/what-is-ichthyosis>, datum pristupa 3.9.2018.
26. Katta R, Schlichte M. Diet and dermatitis: Food triggers. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014; 7:30–36.
27. <http://www.bterfoundation.org/helminthic-therapy/>, datum pristupa 7.12.2018.
28. Elliott DE, Weinstock JV. Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1247:83–96.
29. <https://www.studyblue.com/notes/note/n/parasitology-lab-practical/deck/10345392>, datum pristupa 3.9.2018.



30. Jouvid MH, Kinet JP. Trichuris suis ova: testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130:3–10.
31. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological and clinical consideration. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14:1150–1162.
32. Elliott DE, Weinstock JV. Translatability of helminth therapy in inflammatory bowel diseases. *Int J Parasitol.* 2013; 43:245–251.
33. Bager P, Kapel C, Melbye M. Symptoms after ingestion of pig whipworm *Trichuris suis* eggs in a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *PLoS One.* 2011; 6: e22346.

*Primljeno 3. rujna 2018.*