

# Patogeneza upalne bolesti crijeva u pasa i mačaka i sličnosti s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom u ljudi

---

**Pandžić, Marta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:223729>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Marta Pandžić

Patogeneza upalne bolesti crijeva u pasa i mačaka i sličnosti s  
Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom u ljudi

Diplomski rad

Zagreb, 2023.

Diplomski rad je izrađen na Zavodu za patološku fiziologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnica: Prof. dr. sc. Maja Belić

Mentorice: Prof. dr. sc. Maja Belić,

Prof. dr. sc. Mirna Robić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Romana Turk
2. Prof. dr. sc. Mirna Robić
3. Prof. dr. sc. Maja Belić
4. Prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas (zamjena)

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svojim mentoricama prof. dr. sc. Maji Belić i prof. dr. sc. Mirni Robić na savjetima i stručnom vodstvu pri izradi ovog rada.*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci tijekom cijelog studija i što su uvijek bili tu za mene.*

## KRATICE

GALT- gut associated lymphoid tissue

TLR- Toll like receptors

NF- $\kappa$ B- nuklearni faktor  $\kappa$ B

NOD 1- nucleotide oligomerization domain-containing protein 1

NOD 2- nucleotide oligomerization domain-containing protein 2

Th- T helper

IL-interleukin

INF- $\alpha$ - interferon  $\alpha$

INF- $\beta$ - interferon  $\beta$

INF- $\gamma$ - interferon  $\gamma$

TNF- $\alpha$ - tumorski faktor nekroze  $\alpha$

TGF- $\beta$ - transformirajući faktor rasta

MHC- major histocompatibility complex

Treg stanice- regulatory T cells

WSAVA GNC- World Small Animal Veterinary Association Global Nutrition Committee

## SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Pregleda rada dosadašnjih istraživanja .....	2
2.1. Anatomija, fiziologija i imunologija crijeva u pasa i mačaka .....	2
2.2. Patogeneza upalne bolesti crijeva u ljudi .....	7
2.3. Patogeneza upalne bolesti crijeva u pasa i mačaka .....	14
2.4. Usporedba patogeneze pasa i mačaka s patogenezom u ljudi .....	17
2.5. Klinička aspekti upalne bolesti crijeva .....	20
3. Zaključak.....	23
4. Literatura.....	24
5. Sažetak .....	35
6. Summary .....	36
7. Životopis .....	37

## 1. Uvod

Upalna bolest crijeva u ljudi je dobro poznata gastrointestinalna bolest, a sličan poremećaj pojavljuje se i u životinja (CERQUETELLA i sur., 2010.). Ovaj rad prikazat će patogenezu upalne bolesti crijeva u ljudi, pasa i mačaka te sličnosti i razlike među vrstama.

U ljudi se upalna bolest crijeva definira kao kronična multifaktorijalna bolest nepoznatog uzroka. Obuhvaća Crohnovu bolest (eng. Crohn's disease, CD) i ulcerozni kolitis (eng. ulcerative colitis, UC). Crohnova bolest obično zahvaća ileum i kolon, ali može i ostale dijelove probavnog sustava. Karakterizirana je stvaranjem granuloma u svim slojevima stijenke crijeva. Ulcerozni kolitis za razliku od Crohnove bolesti zahvaća samo površinske slojeve stijenke crijeva na kojoj se stvaraju ulceri (CERQUETELLA i sur., 2010.).

Upalna bolest crijeva u pasa i mačka zajednički je naziv za skupine poremećaja. Oni se manifestiraju simptomima gastrointestinalnog trakta, perzistentnog ili rekurentnog karaktera uz histološki prisutan upalni infiltrat u sluznici crijeva. Uzrok ove bolesti je nepoznat (JERGENS i SIMPSON, 2012.). Pod upalnom bolesti crijeva u pasa i mačaka, s obzirom na vrstu upalnog infiltrata, ubrajaju se limfocitno-plazmocitni enteritis i eozinofilni enteritis, koji zahvaćaju crijeva te eozinofilni gastroenteritis koji zahvaća i želudac (CERQUETELLA i sur., 2010.). Neke pasmine pasa imaju predispoziciju za razvoj specifičnog oblika upalne bolesti crijeva. Imunoproliferativna enteropatija javlja se u basenjija, enteropatija s gubitkom proteina u mekodlakog pšeničnog terijera, a granulomatozni kolitis u boksera (JERGENS i SIMPSON, 2012.). U mačaka je prepoznata predispozicija u sijamskih i drugih azijskih pasmina, no bolest se može javiti i u ostalih pasmina mačaka (JERGENS, A.E., 2012.). Najčešći oblici su limfocitno-plazmocitni enteritis i limfocitno-plazmocitni kolitis. Dva su identificirana eozinofilna oblika, eozinofilni enteritis i hipereozinofilni sindrom (TAMS, T.R., 1990.).

## 2. Pregled rada dosadašnjih istraživanja

### 2.1. Anatomija, fiziologija i imunologija crijeva u pasa i mačaka

#### *Anatomija*

Crijevo je kaudalni dio probavnog sustava koji počinje na pilorusu, a završava anusom. Podijeljeno je na tanko i debelo crijevo. Tanko crijevo pruža se od pilorusa do slijepog crijeva. Ono se dijeli na tri dijela, a to su duodenum, jejunum i ileum. Duodenum je prednji dio tankog crijeva koji počinje na pilorusu i pruža se do jejunuma. Jejunum je najduži dio tankog crijeva, ujedno i najpokretljiviji i najslobodniji dio crijeva zbog mezojejunuma na kojem visi s dorzalnog trbušnog zida. Ileum je kratki završni dio tankog crijeva koji završava na spoju slijepog crijeva i kolona. Debelo crijevo također se dijeli na tri dijela. Prvi je dio cekum odnosno slijepo crijevo. U psa je kratko i izgleda poput spirale, a u mačaka je kraće i oblika je zareza. Drugi dio je kolon koji se dijeli na uzlazni, poprečni i silazni kolon. Silazni kolon na ulazu u zdjeličnu šupljinu postaje rektum, a rektum se nastavlja u kratki analni kanal koji završava analnim otvorom (KONIG i LIEBICH, 2008.).

Stijenku crijeva čini više slojeva. Gledajući iznutra prema van to su: sluznica (*tunica mucosa*), submukoza (*tela submucosa*), mišićnica (*tunica muscularis*) i seroza (*tunica serosa*). Sluznicu pokriva jednoslojni visokoprizmatični epitel kojeg čine cilindrične stanice i razasute vrčaste stanice. Funkcija cilindričnih stanica je resorpcija dok vrčaste luče sluz. Kako bi uspješno provodilo svoju ulogu, tankom je crijevu potrebna velika površina. Tome pridonose nabori sluznice vidljivi golim okom te milijuni mikroskopskih resica koje strše oko 1 mm iznad površine u lumen. Svaka je resica prekrivena jednim slojem epitelnih stanica na čijoj membrani se nalaze tisuće tankih mikroresica. Između resica nalaze se mikroskopske crijevne žlijezde, kripte.

Sluznica debelog crijeva različita je od sluznice tankog crijeva. Ne sadrži resice, a žlijezde su joj bogatije vrčastim stanicama koje produciraju sluz radi olakšavanja prolaza crijevnog sadržaja (SJAASTAD i sur., 2010.). Sluznica sadrži tri sloja, epitel (*lamina epithelialis*), proprija (*lamina propria*) i mišićni sloj (*lamina muscularis*).

Submukozu čini rahlo vezivno tkivo s krvnim i limfnim žilama, limfnim čvorićima i živčanim spletom.

Mišićnicu čine tanki vanjski i deblji unutarnji sloj mišića, dok je na anusu unutarnji sloj modificirani u sfinkter.



Seroznu prevlaku čini visceralni list peritoneuma (KONIG i LIEBICH, 2008.).

### *Fiziologija*

Proces u kojem se različite tvari prenose iz lumena probavnog trakta u krvne ili limfne kapilare naziva se resorpcija. Neovisno o potrebama organizma, u tankom se crijevu resorbira najveći dio organskih hranjivih tvari - ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Neovisno se također resorbiraju i jednovalentni ioni -  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{J}^-$ ,  $\text{F}^-$  te fosfati. Dvovalentni ioni, kao i elementi u tragovima, u krvotok ulaze ovisno o potrebama životinje. Glavna zadaća debelog crijeva je resorpcija vode i iona. Ugljikohidrati i bjelančevine koji su izbjegli probavu i resorpciju u tankom crijevu, u debelom crijevu podliježu mikrobnj razgradnji kako bi se u konačnici resorbirali (SJAASTAD i sur., 2010.).

### *Mikroflora crijeva*

Gastrointestinalni sustav neonatalnih životinja je sterilan, ali nedugo nakon rođenja započinje proces kolonizacije mikroorganizmima koji postaju komenzali domaćinu. Komenzali u probavni sustav dospjevaju iz porođajnog kanala majke i njihove okoline (MINAMOTO i sur., 2012.).

U gastrointestinalnom traktu nalazi se kompleksni ekosustav. Pod pojmom mikrobiota podrazumijeva se taksonomska klasifikacija mikroorganizama, dok pojam mikrobiom označava njihovu funkciju u ekosustavu (SUCHODOLSKI, J.S., 2021.). Mikrobiom, načinjen od bakterija, arheja, virusa i eukariota, doprinosi metabolizmu domaćina, imunosnom sustavu te ga štiti od patogena unutar probavnog sustava. Najveći udio čine bakterije (PILLA i SUCHODOLSKI, 2021.). Duž probavnog trakta bakterije se mogu svrstati u jedan od sljedećih koljena: *Firmicutes*, *Fusobacteriota*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria*. Sastav i brojnost bakterija varira s obzirom na anatomsku lokaciju u crijevu kako bi se održavale fiziološke funkcije svakog segmenta. Na primjer, u tankom crijevu nalazi se kombinacija aerobnih i fakultativno anaerobnih bakterija, a dok u kolonu prevladavaju gotovo isključivo anaerobi (PILLA i SUCHODOLSKI, 2019.) U zdravih pasa dominiraju *Fusobacteriota*, *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. U manjem obujmu prisutni su *Proteobacteria* i *Actinobacteria* koje uglavnom koloniziraju tanko crijevo (PILLA i SUCHODOLSKI, 2021.). Red *Clostridiales*, najvećim brojem nalazi se u duodenumu i jejunumu

te ga u obilju ima u ileum i kolonu. Redovi *Fusobacteriales* i *Bacteroidales* također su najbrojniji u ileumu i kolonu. *Enterobacteriales* prisutni su uglavnom duž tankog crijeva, dok su *Lactobacillales* prisutni u svim dijelovima crijeva (DENG i SWANSON, 2014.). Za razliku od pasa, u crijevima mačaka dominantni su *Firmicutes*. U manjem postotku zatim redom dolaze *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* (PILLA i SUCHODOLSKI, 2021.). U mačjem jejunumu prevladavaju redovi *Clostridiales* te *Lactobacillales*, a u *Bacteroidales* u ileumu i kolonu (DENG i SWANSON, 2014.). U crijevima zdravih ljudi dominantne su one koljena *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, a u manjoj mjeri zastupljene su *Actinobacteria*, *Proteobacteria* te *Verrucomicrobia* (LYNCH i PEDERSEN, 2016.).

### *Imunološki sustav crijeva*

Gastrointestinalni trakt sadrži raznoliku mikrobiotu koja svojim funkcijama pružna organizmu esencijalne beneficije za normalno funkcioniranje. Uzimajući u obzir navedeno, imunološki sustav crijeva mora adekvatno odreagirati na korisnu mikrofloru dok istovremeno aktivno štiti od patogena koji iz lumena dospijevaju do crijevne sluznice. Bilo kakvo narušavanje ovakve homeostaze dovodi do patoloških stanja, uključujući i upalnu bolest crijeva (MÖRBE i sur., 2021.).

Najveći sustav organiziranog limfnog tkiva u organizmu naziva se GALT (eng. Gut associated lymphoid tissue). Ono je podijeljeno na efektorska mjesta što su crijevni epitel i lamina proprija te induktivna mjesta, koja se sastoje od Peyerovih ploča, izoliranih limfoidnih folikula i mezenterijalnih limfnih čvorova (FORCHIELLI i WALKER, 2005.).

Epitelne stanice, osim svoje uloge u probavi, služe i kao barijera između mikroorganizama u lumenu crijeva i lamine proprije. Obložene su slojem sluzi koji je prva prepreka mikroorganizmima do sluznice. Između epitelnih stanica formirani su tijesni spojevi koji zatvaraju intercelularne prostore i onemogućuju prodor antigena u laminu propriju (MALDONADO-CONTRERAS i MCCORMICK, 2010.). Epitelne stanice doprinose crijevnom imunom sustavu velikim brojem transmembranskih proteina- receptori slični Toll-u (engl. Toll-like receptors, TLR), koji služe za prepoznavanje antigenog epitopa, te tako odgovaraju na patogene mikroorganizme održavajući pri tome toleranciju na komenzale. U pasa, najveću ekspresiju pokazuju TLR 2, TLR 4, TLR 5 i TLR 9 (REINEKING i sur., 2018.). U mačaka dominantni su TLR 5 i TLR 9 (IGNACIO i sur., 2005.). TLR 1-9 rasprostranjeni su po probavnom traktu ljudi

no kao najvažniji za crijeva istaknuti su TLR 1, TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 6, TLR 9 (BURGUEÑO i ABREU,2023.). Receptori slični Toll-u u interakciji s bakterijskim antigenima aktiviraju unutarstaničnu signalizaciju preko NF- $\kappa$ B molekula (nuklearni faktor  $\kappa\beta$ ), čime se aktivira produkcija mnogih molekula potrebnih za upalni odgovori, citokina, antimikrobnih peptida te se pokreće i kemotaksija stanica nespecifične imunosti i humoralni IgA odgovor (FUKATA i sur., 2009.).

Također su značajni i receptori slični Nod-u, NOD 1 i NOD 2. Oni su senzori koji prepoznaju komponente bakterijskih peptidoglikana te na taj način reguliraju obranu sluznice (MUKHERJEE i sur., 2018.).

Receptori slični Toll-u i receptori slični Nod-u imaju sposobnost nespecifičnog anti-infekcijskog, antitumorskog i imunoprotektivnog djelovanja, a nalaze se i na stanicama koje sudjeluju u nespecifičnoj imunosti poput neutrofila, makrofaga, dendritičkih stanica, Panethovih stanica, na endotelnim i raznim drugim stanicama (LI i WU, 2021., FUKATA i sur., 2009.).

U sluznici, između epitelnih stanica nalaze se tzv. intraepitelni limfociti, uglavnom heterogene populacije CD8+. Intraepitelni limfociti imaju citolitičku aktivnost i proizvode citokine čime nadziru i održavaju homeostazu sluznice (ETTINGER, S.J., 2005.).

Važnu ulogu imaju Panethove stanice koje proizvode antimikrobne peptide, a na aktivaciju ih stimuliraju interleukin-22, receptori slični Toll-u i NOD2. Panethovih stanica ima samo u tankom crijevu, na ileumu, a smještene su na bazama kriпти (MOWAT i AGACE, 2014.).

Lamina proprija mjesto je proliferacije i diferencijacije B limfocita, a prisutne su i memorijske stanice. Smatra se komunikacijom efektorske i induktivne komponente GALT-a (DOGI i sur., 2010.). U lamini propriji nalaze se makrofagi, limfociti, mastociti, eozinofili, neutrofilite dendritičke stanice. Dendritičke stanice skupina su antigen prezentirajućih stanica i zadužene su za aktivaciju naivnih T limfocita i naivnih B limfocita u B limfocite koje proizvode IgA. One hvataju antigene mikroorganizama i druge antigene, izlažu ih limfocitima kako bi došlo do proliferacije i diferencijacije limfocita. Različite skupine limfocita razlikuju se po površinskim bjelančevinama koje se nazivaju CD molekule ili CD biljezi. Sposobnost predočavanja antigena limfocitima imaju i molekule glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (eng. Major histocompatibility complex, MHC), MHC I i MHC II. MHC I se nalaze na svim stanicama s jezgrom i aktiviraju CD8+ citotoksične T limfocite, a MHC II su prisutni na dendritičkim stanicama, makrofagima, B limfocitima i malom broju drugih stanica (ABBAS i sur., 2018.). U

pasa u lamini propriji prevladavaju CD4+ limfociti, a u mačaka CD8+ limfociti (ETTINGER, S.J. 2005.).

Peyerove ploče smještene su u sluznici i u submukozi (MÖRBE i sur., 2021.). Morfološki su podijeljene u tri glavne domene: folikularnu, interfolikularnu i kupolasti ili folikularni epitel. U njima se nalaze makrofagi, dendritičke stanice, B limfociti, T limfociti. Diferencirane podskupine limfocita proizvode citokine (ABBAS i sur., 2018.). U kupolastom ili folikularnom epitelu nalaze se M stanice koje prepoznaju antigene iz lumena pomoću površinskih receptora, “progutaju” ih, te procesom transcitoze dovedu do makrofaga, dendritičkih stanica i B limfocita u subepitelnoj domeni Peyerovih ploča stimulirajući tako specifični imunski odgovor (KOBAYASHI i sur., 2019.).

Dendritičke stanice i makrofagi potiču odgovor zaštitnih izvršnih T limfocita ili pak mogu potaknuti regulacijske T limfocite (Treg stanice, engl. regulatory T cells) na potiskivanje imunskog odgovora na unesene antigene ili komenzalne organizme. Regulacijski T limfociti sprječavaju upalne procese usmjerene protiv crijevnih komenzalnih mikroorganizama lučenjem imunosupresijskog citokina IL-10 (GAMULIN i sur., 2011.).

Za odgovor na antigene koji u crijevo dopijevaju gutanjem, najzaslužnija su IgA protutijela. Zbog toga se selektivno proizvode plazma stanice koje ga izlučuju. One se u konačnici nakupljaju uz epitel koji potom preuzima izlučena IgA protutijela i prenosi ih u lumen crijeva. Manje količine IgG i IgM protutijela također se izlučuju u lumen crijeva. Unutar lumena protutijela se vežu za antigene te ih neutraliziraju i sprječavaju vezanje za receptore na stanicama (ABBAS i sur., 2018.).

## 2.2. Patogeneza upalne bolesti crijeva u ljudi

### *Crohnova bolest*

Iako je točna patogenezna Crohnove bolesti još uvijek nejasna, nekoliko je poznatih imunoloških, genetskih i okolišnih faktora koji doprinose nastanku bolesti. Uglavnom se odnose na narušavanje tolerancije na komenzalne bakterije, antigene iz hrane i imunološki odgovor na patogene, a značajnu ulogu u genetski predisponiranih pojedinaca ima disregulacija imunskog odgovora sluznice crijeva (LAASS i sur., 2014.).

Crohnova bolest može zahvatiti sve dijelove probavnog sustava, ali najčešće se razvija na završnom dijelu ileuma i kolonu. Upalom su obuhvaćeni su svi slojevi stijenke crijeva, a s vremenom se mogu razviti strikture, fistule i apscesi (TORRES i sur., 2017.).

Mukozni sloj i epitelne stanice prva su fizička i kemijska barijera između lumena crijeva i imunskog sustava crijeva. Defekti mukozne barijere mogu nastati zbog vanjskih utjecaja ili infekcije. To omogućuje antigenima dolazak do epitelne stanice. Epitelne stanice osoba oboljelih od Crohnove bolesti imaju mutacije gena koji su bitni u sintezi proteina neophodnih za održavanje integriteta stanice, dok je istovremeno u tim stanicama smanjeno izlučivanje antimikrobnih peptida. Narušeno stanje mukozne barijere i epitelne stanice omogućuje antigenima lakši pristup imunskom sustavu, odnosno stanicama urođene imunosti koje se nalaze odmah ispod epitela, u lamini proprijji. U lamini proprijji su i dendritičke stanice koje predstavljaju vezu između urođene i stečene imunosti. Na djelovanje dendritičkih stanica utječu epitelne stanice proizvodnjom retinoične kiseline, timičnog stromalnog limfopoetina i TGF- $\beta$ . Dendritičke stanice tada promoviraju pretvorbu naivnih T pomoćničkih limfocita u Treg stanice. Treg stanice izlučuju IL-10 protuupalnog djelovanja. Međutim, kako su epitelne stanice oštećene, smanjeno je izlučivanje navedenih molekula, a time, u konačnici, i IL-10 (AHLUWALIA i sur, 2018).

Za nastanak Crohnove bolesti ključni su receptori za prepoznavanje obrazaca, ponajprije receptori slični Toll-u i receptori slični Nod-u. Za razliku od zdravih ljudi, oni s Crohnovom bolesti imaju hiperekspresiju TLR 2 i TLR 4, ponajviše na dendritičkim i epitelnim stanicama. Defekti ovih receptora mogu biti u njihovim genima ili u poremećaju puta aktivacije koji dovode do njihovog lošeg utjecaja na imunski sustav. Sposobnost prepoznavanja antigena, odnosno komenzala od patogena, na ovim je receptorima narušena te reagiraju na oboje. Posljedično tome aktiviraju se

dendritičke stanice, na kojima se nalaze, koje pojačano izlučuju proupalne citokine koji će potaknuti pretvorbu naivnih T pomoćničkih limfocita u Th1 podskupinu (HART i sur., 2005., LU i sur., 2018.). Drugi receptori promijenjenog djelovanja su receptori slični Nod-u. Mutacija gena u NOD 2 dovodi do njegove smanjene funkcije zbog čega slabo prepoznaju produkte mikroorganizama uopće. Mikroorganizmi zbog toga lako prilaze stijenci crijeva, invadiraju je i pokreću kroničnu upalu. Zbog disfunkcije receptora sličnih Toll-u i receptora sličnih Nod-u poremećena je aktivacija NF- $\kappa$ B upalnog puta (GEREMIA i sur., 2013., DUDZINSKA i sur., 2018.). NF- $\kappa$ B potiče upalu sluznice tako što potiče proizvodnju proupalnih citokina IL-1 i TNF (JERGENS i SIMPSON, 2012.).

Glavna podskupina T pomoćničkih limfocita u Crohnovoj bolesti su Th1 stanice koje izlučuju citokine INF- $\gamma$  i IL-12 (BRAND, S., 2009.).

INF- $\gamma$  aktivira makrofage i potiče fagocitozu, pojačava djelovanje antigen prezentirajućih stanica i potiče diferencijaciju CD4+ T limfocita u Th1 podskupinu što pojačava upalni odgovor.

IL-12 pojačava proizvodnju INF- $\gamma$ . Sve to rezultira stalnom stvaranju upale (ABBAS i sur., 2018.).

Još je nekoliko citokina i koje proizvode ostale imunosne stanice važno za patogenezu. IL-18, koji pripada porodici IL-1, pojačava Th1 odgovor i inhibira imunosupresivno djelovanje IL-10. TNF- $\alpha$  aktivira neutrofile, potiče upalnu reakciju u endotelnim stanicama krvnih žila.

U lamini propriji ljudi s Crohnovom bolesti smanjene su razine TGF-1 $\beta$  koji je zadužen za održavanje homeostaze na način da pospješuje diferencijaciju T limfocita u Treg stanice (LEE i sur., 2018.).

Još jedna karika u nastanku Crohnove bolesti je crijevna mikrobiota. Najistaknutije bakterije u Crohnovoj bolesti jesu *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* i *E.coli*. Razni čimbenici utječu na poremećaj crijevne mikroflore, a neki od njih su lijekovi, hospitalizacija, ostale bolesti, operativni zahvati, alkohol, pušenje, procesuirana hrana i kronični stres (CAPARRÓS i sur., 2021.). Crijevna mikrobiota glavni je modulator imunosnog sustava u crijevima te uvelike utječe na receptore (CORETTI i sur., 2017.).

Zanimljivo je da ova bolest može razviti i neke ekstraintestinalne komplikacije čija patogeneza nije do kraja razjašnjena, kao ni patogeneza same bolesti. Postoje, za sada, dva objašnjenja kako nastaju ekstraintestinalne komplikacije. Prvo objašnjenje govori o nastavku imunosnog odgovora

iz crijeva. Ono govori o ektopičnoj ekspresiji specifičnih kemokina i adhezijskih molekula, inače postojećih u crijevima, koje dovode T limfocite do tkiva izvan crijeva. Osim ovih molekula specifičnih za crijeva, postoje i one nespecifične na drugim stanicama koje doprinose da limfociti iz crijeva dopru do njih.

Drugo objašnjenje govori o nezavisnim upalnim događajima u drugim dijelovima organizma i crijevima. Upala u crijevima i disbioza povećavaju rizik od nastanka upale dalje u organizmu. Upalni medijatori čija je koncentracija u krvi pacijenata povećana kao i povećana epitelna propusnost mogu dovesti do stvaranja i poticanja upale u udaljenim dijelovima (HEDIN i sur., 2018.).

## *Ulcerozni kolitis*

Nastanku ulceroznog kolitisa doprinose razni čimbenici, kako okolišni tako i oni od strane domaćina. Bolest trigeriraju razni događaji koji uključuju oštećenje mukozne barijere, disbiozu te narušavanje homeostaze u regulaciji crijevne imunosti (PORTER i sur., 2020.).

Upala u ulceroznom kolitisu uglavnom započinje u rektumu te se širi na proksimalni dio kolona i zahvaća samo sluznicu. Stvaraju se ulkusi, a katkad može doći do perforacije (ORDAS i sur., 2012.).

Kao i kod Crohnove bolesti, prvi problem u patogenezi ulceroznog kolitisa je narušavanje funkcije prve barijere između lumena crijeva i imunskog sustava, odnosno mukoznog sloja koji prekriva epitel. Sinteza i izlučivanje mukoznog sloja su poremećeni.

Mucin 2 glavna je sekretorna molekula u kolonu čovjeka, a u aktivnoj fazi bolesti njegova je sinteza smanjena, vjerojatno zbog greške u translaciji gena. Epitel postaje izložen antigenima, a time oni imunskom sustavu (DU i HA, 2020., NIV, Y., 2016., VAN KILKEN i sur., 1999.). Aktiviraju se stanice imunskog sustava i dendritičke stanice, kao poveznica urođene i stečene imunosti te počinju proizvoditi citokine koji će rezultirati Th2 odgovorom. Povećane ekspresije MHC I i II molekula na stanicama crijeva u ulceroznom kolitisu predstavljaju jednak problem kao u Crohnovoj bolesti (KAŁUŻNA i sur., 2022., BÄR i sur., 2013.).

I u ovoj bolesti, problematičnim se pokazuju receptori slični Toll-u i receptori slični Nod-u. Narušena je signalizacija Toll-u sličnih receptora i uz to gubitak sposobnosti prepoznavanja komenzala što dovodi do stalne aktivacije upalnih puteva preko NF- $\beta$ , citokina i aktivacije T limfocita.

Za razliku od Crohnove bolesti, u ulceroznom se kolitisu spominju peroksimski proliferativni aktivirani receptori. Oni se inače nalaze u kolonocitima te prigušuju aktivaciju NF- $\beta$  upalnog puta i citokine i na taj način suprimiraju upalu. Međutim, u ovoj bolesti njihov je broj smanjen i funkcija oslabljena. Uzrok ovome nije razjašnjen, ali smatra se da je tako zato što komenzalne bakterije djeluju na te receptore (DUBUQUOY i sur., 2003., FAN i LIU, 2014.). U oboljelih od ulceroznog kolitisa ekspresija TLR 2, TLR 4 i TLR 9 u epitelu i dendritičkim stanicama veća je nego u zdravih osoba. Za TLR 5 smatra se da ima protektivnu ulogu (ALSHIMERRY i sur., 2021.). Nod-u slični receptori također su poremećene funkcije što je vezano za mutaciju gena koji predstavlja rizik i za ulcerozni kolitis i za Crohnovu bolest (GEREMIA i sur., 2013.).



Dominantna podskupina T pomoćničkih limfocita koja se veže uz ulcerozni kolitis je Th 2 podskupina. Limfociti ove podskupine izlučuju proupalne citokine IL-4, IL-5, IL-13, IL-21, koji su povezani s nastankom kronične upale i fibroze. IL-13 doprinosi narušavanju integriteta crijevne stijenke promovirajući apoptozu kolonocita i inhibirajući reparaciju (KAŁUŻNA i sur., 2022.).

Ostali citokini koji posreduju u patogenezi ulceroznog kolitisa su IL-1 $\beta$ , IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ . IL-1 $\beta$  stimulira proliferaciju T limfocita i aktivira ostale proupalne citokine te prolongira preživljavanje T limfocita. IL-33 potiče razvoj Th2 stanica. TNF- $\alpha$  pojačava djelovanje IL-1 $\beta$ , IL-33 i proupalnog IL-6. TGF- $\beta$  pak ima suprimirajući učinak na IL-33 (LEE i sur., 2018.).

Što se mikrobioma tiče, u oboljelih od ulceroznog kolitisa također dolazi do disbalansa crijevnih bakterija. Smanjena je populacija koljena *Firmicutes*, a brojnije postaju *Bacteroides* (BASHA i sur., 2022.).

### *Suvremeni čimbenici kao rizik*

Prehrana je jedan od važnih faktora upletenih u patogenezu ovih bolesti. Ovisno o hrani koja se konzumira, mijenja se i kompozicija crijevne mikroflore. Tako suvremeni način prehrane dovodi do disbioze i porasta štetnih bakterija. Osim što utječe na sastav bakterija, alterira i s imunskim sustavom u crijevima. Može doći do povećane permeabilnosti crijevne stijenke, smanjenja Treg stanica u debelom crijevu, povećanja proupalnih medijatora (SCHREINER i sur., 2019.). Studije su pokazale da konzumacija jednostavnih šećera, naročito gaziranih pića i čokolade, povoljno djeluje na nastanak Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Kolesterol i masti životinjskog podrijetla sadrže linoleičnu kiselinu, a ona je prekursor arahidonske kiseline od koje nastaju proupalni medijatori. Pacijenti s upalnom bolesti crijeva pokazuju deficijenciju vitamina D, A te cinka (OWCZAREK i sur., 2016.).

Stres kao neizbježan faktor današnjice, narušava homeostazu cijelog organizma pa tako i crijeva. Stres negativno djeluje na gastrointestinalni sustav, povećava permeabilnost sluznice djelujući na imunološki, endokrini i živčani sustav (ROZICH i sur., 2020.). Mozak i gastrointestinalni sustav komuniciraju preko autonomnog živčanog sustava kojeg čine simpatikus i parasimpatikus (*n. vagus*). Stres umanjuje učinak parasimpatikusa, a stimulira simpatikus, na način da stimulira srž nadbubrežne žlijezde koja proizvodi katekolamine noradrenalin i adrenalin. Katekolamini, djelujući preko  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičnih receptora, induciraju proizvodnju proupalnih citokina i aktiviraju NF- $\kappa$ B upalni put (BONAZ i BRENSTEIN, 2013.). Mastociti su u bliskom kontaktu sa simpatikusom i vagusom te nadražajem dolazi do neurogene upale. Oslobođanjem kortikotropin oslobađajućeg hormona i prema tome kortizola, dolazi do povećane permeabilnosti crijevne stijenke, pogotovo tankog crijeva (VANUYTSEL i sur., 2013.).

Pušenje povećava rizik od nastanka Crohnove bolesti dok za ulcerozni kolitis ima protektivni učinak i manje je oboljelih među pušačima. Nikotin potiče sintezu mucina, a to je važno za ulcerozni kolitis kod kojeg je njegova proizvodnja poremećena. Rizik od Crohnove bolesti ovisi o količini cigareta i povećava se njihovim brojem. Najviše doprinosi nastanku ilealnog oblika bolesti, a mali učinak ima na oboljenje kolona. Duhan sadrži različite spojeve koji djeluju na crijevo i njegov imunski sustav. Pušači imaju smanjene koncentracije IL-1b i IL-8, dolazi do deficijencije makrofaga koji ne odgovaraju dobro na bakterijske antigene te smanjen odgovor proupalnih citokina čime se ne postiže primjeren imunski odgovor (CARBONNEL i sur., 2009.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju djelovanje ciklooksigenaze 2 i ciklooksigenaze 1 te tako suprimiraju proizvodnju prostaglandina E2 koji je potreban za proizvodnju sluzi u cijelom gastrointestinalnom sustavu. Rezultat toga je oštećenje stijenke, nastanak upale, erozija i ulkusa u tankom i debelom crijevu (HABIB i sur., 2014.). Antibiotici izmjenjuju crijevnu mikrofloru te ekspresiju gena, što, iako kratkoročno, može potaknuti imunosni odgovor u genetski predisponiranih pojedinaca. Veza između penicilina, cefalosporina i Crohnove bolesti pokazala se pozitivnom. Izlaganje tetraciklinima pak može rezultirati s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom kao i metronidazolu i tetraciklinima (THEOCHARI i sur., 2017.).

Moguća je povezanost zagađenog zraka s nastankom upalne bolesti crijeva. Pojedinci koji obitavaju u područjima s više dušikovog dioksida imaju veću vjerojatnost nastanka Crohnove bolesti, a oni koji žive u područjima s više sumporovog dioksida predisponirani su za ulcerozni kolitis. Nije među svim dobnim skupinama isti rizik. Prema tome, oni mlađi od 25 godina u većoj su opasnosti od oboljenja od ulceroznog kolitisa (ANANTHAKRISHNAN i sur., 2017., KAPLAN i sur., 2010.).

### 2.3. Patogeneza upalne bolesti crijeva u pasa i mačaka

Patogeneza upalne bolesti crijeva u pas i mačaka uključuje razne čimbenike, ali nije do kraja razjašnjena. Među glavnim čimbenicima koji potenciraju razvoj upalne bolesti crijeva su bakterijski i okolišni utjecaj, genetska predispozicija pojedinih pasmina, gubitak tolerancije na endogene i egzogene antigene te antigene iz hrane (MALEWSKA i sur., 2011.).

Blaga ozljeda sluznice crijeva ili poremećaj sluznične barijere različite etiologije podražiti će limfno tkivo crijeva što rezultira imunskim odgovorom i preplavlivanjem sluznice upalnim stanicama (ETTINGER, S.J., 2005.).

Kao u ljudi, i u pasa je važno da imunski sustav crijeva bude tolerantan na komenzalne bakterije i bezopasne antigene. Dendritičke stanice pasa s upalnom bolesti crijeva ukazuju na postojan defekt zbog kojeg pretjerano reagiraju na komenzalne bakterije te dolazi do kroničnih upala. Jedan od razloga može biti pretjerana ekspresija MHC II molekule na dendritičkim stanicama, ali i u ostalim stanicama sluznice, a najviše u ileumu (JUNGINGER i sur., 2013., GERMAN i sur., 1997.). Gubitak tolerancije i u upalnoj bolesti crijeva pasa vezan je za receptore za prepoznavanje obrazaca (CERQUETELLA i sur., 2010.). Studije rađene na njemačkim ovčarima ukazale su na povećanu ekspresiju TLR 2, TLR 4 i TLR 9 dok je brojnost TLR 5 smanjena. Na TLR 4 i TLR 5 nađene su mutacije gena. TLR 4 ima četiri mutirana gena koji su značajni za razvoj upalne bolesti crijeva. Na TLR 5 samo je jedan gen povezan s razvojem upalne bolesti crijeva dok se za dva smatra da imaju čak protektivnu ulogu (KATHRANI i sur., 2010.). Na receptorima sličnim Nod-u, NOD 2, isto su utvrđene mutacije gena, ali nisu isti geni mutirani kod svih pasmina (HEILMANN i ALLENSPACH 2017.). Bakterije u crijevima najviše aktiviraju ove receptore prolazeći kroz oštećenu epitelnu barijeru, a kako je njihov sustav raspoznavanja komenzala narušen, pokreće se njihova proupalna aktivnost. Aktivacijom ovih receptora i stanica lamine proprije, ponajprije dendritičkih stanica i makrofaga, pokreće se upalna kaskada pri kojoj se proizvode citokini i stimuliraju T limfociti (OGAWA i sur., 2018., CATCHPOLE i ALLENSPACH, 2012.).

U upalnoj bolesti crijeva pasa javlja se miješani Th1 i Th2 odgovor (JUNGINGER i sur., 2013., KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA i sur., 2013.). Osim citokina karakterističnih za podskupine ovih T pomoćničkih limfocita, u sluznici crijeva pasa povećane su razine proupalnih IL-1, IL-4, IL-12, TNF- $\alpha$  (KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA i sur., 2013.).

U bakterijskoj populaciji, naspram zdravih pasa, prevladavaju *E. coli* i *Enterobacteriaceae*, a populacija *Faecalibacterium* spp je smanjena (GIARETTA i sur., 2020.).

Kao i kod pasa, u mačaka, mutacija gena na receptorima sličnim Toll-u i receptorima sličnim Nod-u povezane su s nastankom upalne bolesti crijeva. Miješani Th1 i Th2 odgovor također se javlja i u mačaka (JERGENS, A.E., 2012.). Malo je studija koje su istražile dominirajuće citokine u sluznici bolesnih mačaka. Biopsijom sluznice bolesnih mačaka pokazalo se da u njoj ima puno više IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  i TGF- $\beta$  nego u sluznici zdravih mačaka. Između ostalog, u većoj mjeri prisutan IL-23 koji potiče diferencijaciju naivnih T pomoćničkih limfocita u Th17 (HEILMANN i SUCHODOLSKI, 2015.).

U mačka se kao mogući okidač za razvoj upalne bolesti crijeva razmatra mačji trijaditis. On objedinjuje pankreatitis, kolangitis te upalnu bolest crijeva. Jedan od mogućih scenarija je taj da upala počinje u gušterači te zbog njene direktne komunikacije s crijevima inducira disbiozu i upalu u crijevima (SIMPSON, K.W., 2014.).

U bakterijskoj flori mačaka s upalnom bolesti crijeva prevladavaju *Enterobacteriaceae* i *Clostridium* spp. te *Desulfovibrio* (ČERNÁ i sur., 2020.).

Hrana može imati direktan učinak na gastrointestinalni sustav mijenjajući mikrobiom, djelujući na imunski sustav, na ekspresiju gena, epitelnu barijeru ili na motilitet crijeva. Nažalost, nema puno studija koje bi razjasnile uloge pojedinih nutrijenata u patogenezi, međutim WSAVA dala je smjernice za hranidbu pasa i mačaka (KATHRANI, A., 2020.). Hrana bogata mastima mogući je uzrok povećane ekspresije NOD 2, TLR 5 te TLR 4 u pasa i mačaka jer je tako utvrđeno na svinjama kao modelima (YULAN i sur., 2012.).

Također, zbog smanjene probave masti tijekom bolesti, ona dospijeva u debelo crijevo što pogoduje disbiozi.

Mačke i psi s kroničnim gastrointestinalnim bolestima u plazmi imaju smanjene koncentracije esencijalne aminokiseline triptofana. Studije na miševima i svinjama pokazuju da triptofan ima protupalne učinke, smanjuje djelovanje proupalnih citokina te smanjuje propusnost crijevne stijenke. Vlakna djeluju blagotvorno na probavni sustav. Smanjuju proljeve i služe kao prebiotici koji doprinose dobrim bakterijama. Deficit vitamina B<sub>12</sub> zapažen je u oboljelih pasa i mačaka te je negativan prognostički čimbenik (KATHRANI, A., 2020.).

### *Najčešći oblici upalne bolesti crijeva pasa i mačaka*

Limfocitno-plazmocitni enteritis i eozinofilni oblik (eozinofilni enteritis, eozinofilni gastroenteritis, eozinofilni kolitis) najčešća su dva oblika upalne bolesti crijeva u pasa i mačaka. Ostali oblici smatraju se veoma rijetkima (ETTINGER., S.J., 2005.).

Limfocitno-plazmocitni enteritis karakteriziran je infiltracijom sluznice crijeva upalnim infiltratom koji je bogat limfocitima i plazma stanicama.

Uzrok limfocitno-plazmocitnog enteritisa je nerazjašnjen, međutim jedan od najvjerojatnijih razloga je oštećena barijera sluznice crijeva i oštećen epitel te prodor antigena do imunskog sustava.

U sluznici crijeva dolazi do povećanja razine T limfocita, a posebice CD4+, CD8+ T limfocita te plazma stanica. Promjene u sastavu citokina potiču diferencijaciju u Th1 i Th2 podskupine.

Znatno se poveća razina plazma stanica koje proizvode IgA, IgM i IgG, a stoga i samih imunoglobulina. Imunoglobulini proizvedeni u lamini propriji mogu biti usmjereni na velik broj antigena koji prolaze kroz lumen, ali za limfocitno-plazmocitni enteritis smatra se da su antigeni bakterija i hrane najvažniji (ETTINGER, S.J., 2005., KOBAYASHI i sur., 2007., PETERSEN, G.V., 1991.).

Eozinofilni enteritis drugi je najčešći oblik upalne bolesti crijeva. Često su u ovom obliku zahvaćeni sluznice želuca i kolona. Karakteriziran je upalnim infiltratom u kojem dominiraju eozinofili.

Razni poremećaji u histološkoj arhitekturi sluznice su prisutni i nadražen je imunski sustav, a infiltracija sluznice eozinofilima je u upalnoj bolesti crijeva nepoznata. Do preplavlivanja sluznice eozinofilima dovode i preosjetljivost na hranu te parazitarne invazije, ali one moraju isključene pri dijagnostici eozinofilnog oblika upalne bolesti crijeva.

Eozinofilna infiltracija može biti rezultat lokalne produkcije citokina proizvedenih od stanica Th 2 podskupine pomoćničkih limfocita. IL-4 stimulira akumulaciju eozinofila, a IL-5 njihovu diferencijaciju i proliferaciju. TNF- $\alpha$  promovira razvoj upale, a eozinofili ispuštaju enzime koji oštećuju strane molekule i tkivo domaćina (ETTINGER, S.J., 2005., SATTASATHUCHARA i STEINER, 2014.).

## 2.4. Usporedba patogeneze u pasa i mačaka s patogenezom u ljudi

Zajedničko upalnoj bolesti crijeva u ljudi i životinja je patogeneza koja nije do kraja razjašnjena, ali su čimbenici poput okoliša, narušene tolerancije na komenzale i antigene iz hrane te genetska predispozicija i disregulacija imunskog odgovora, prihvaćeni kao čimbenici vezani za nastanak i tijek bolesti ljudi i životinja (LAASS i sur., 2014., MALEWSKA i sur., 2011.). Bolesti imaju nekoliko svojih različitosti, ali dijele i značajne sličnosti (CERQUETELLA i sur., 2010.). Tablica 1 daje prikaz usporedbe upalne bolesti crijeva kod ljudi i životinja.

Mucin 2 glavna je sekretorna molekula u kolonu čovjeka čija je funkcija u aktivnoj fazi ulceroznog kolitisa smanjena (VAN KILKEN i sur., 1999.). Za razliku od ulceroznog kolitisa, kod Crohnove bolesti i upalne bolesti crijeva pasa i mačaka, Mucin 2 se ne spominje kao problem, ali problem svakako je oštećena crijevna barijera. Zajednička je i poremećena sposobnost prepoznavanja štetnih antigena od bezopasnih, počevši od antigen prezentirajućih stanica. Neke studije smatraju da je povećana ekspresija MHC molekula povezana s nastankom neadekvatnog imunskog odgovora, u ljudi je povećane ekspresija MHC I i MHC II, a u pasa MHC II molekule (GERMAN i sur., 1997., BÄR i sur., 2013.).

Toll-like receptori značajna su stavka u patogenezi i u ljudi i u životinja. U obje vrste tijekom bolesti pokazuju odstupanja od fiziološke funkcije. Istaknuti TLR su TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 9. U Crohnovoj bolesti veća je ekspresija TLR 2 i TLR 4 dok je u ulceroznom kolitisu i upalnoj bolesti crijeva životinja, uz navedene receptore, veća ekspresija još i TLR 9 (HART i sur., 2005., ALSHIMERRY i sur., 2021., HEILMANN i ALLENSPACH, 2017.). Svi oni neadekvatno reagiraju na antigene, doprinose nastanku proupalnih citokina i održavanju upale (HART i sur., 2005., CATCHPOLE i ALLENSPACH, 2012.). U ulceroznom kolitisu i upalnoj bolesti crijeva pasa i mačaka primijećeno je kako TLR 5 ima zaštitnu ulogu od razvoja upalne bolesti crijeva (ALSHIMERRY i sur., 2021., KATHRANI i sur., 2010.). Od značenja su također i NOD 2 receptori, koji više dolaze do izražaja u patogenezi Crohnove bolesti dok kod životinja njihova disfunkcija ovisi o obliku bolesti (GEREMIA i sur., 2013., HEILMANN i ALLENSPACH, 2017.). U ljudi se kao važan promotor upale i njenog konstantnog održavanja pokazao NF- $\kappa$ B, a isto se javlja i u životinja (DUDZINSKA i sur., 2018., CERQUETELLA i sur., 2010 ).

Važan utjecaj na razvoj i održavanje bolesti imaju i različite populacije T limfocita što se vidi po dominaciji određenih podskupina limfocita i aktivnosti različitih citokina karakterističnih za

pojedinu Th populaciju (BRAND, S., 2009., KALUŽNA i sur., 2022., KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA i sur., 2013.).

U crijevu postoje fiziološki prisutne bakterija, čiji sastav i brojnost ovise o lokaciji unutar crijeva (PILLA i SUCHODOLKSI, 2019.). U upalnoj bolesti crijeva u ljudi i životinja dolazi do disbioze koja doprinosi neadekvatnoj aktivaciji receptora, stvaranju proupalnih citokina te opetovanom nastanku upale (CORETTI i sur., 2017., OGAWA i sur., 2018.).

U ljudi, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis razvijaju ekstraintestinalne komplikacije složenom patogenezom u kojoj se upalni medijatori šire krvlju do drugih dijelova organizma. Specifični i nespecifični kemokini, integrini i stanični receptori doprinose širenju T limfocita u udaljena mjesta (HEDIN i sur., 2018.).

U ljudi su istraženi razni vanjski čimbenici kao rizik od nastanka upalne bolesti crijeva dok je za veterinarsku medicinu potrebno više istraživanja rizičnih faktora. Tako se kod ljudi kao rizični faktori smatraju prehrana, stres, pušenje (na ulcerozni kolitis pak ima protektivno djelovanje), nesteroidni protuupalni lijekovi i antibiotici, a moguća je poveznica nastanka bolesti i zagađen zrak (SCHREINER i sur., 2019., ROZICH i sur., 2020., CARBONNEL i sur., 2009., HABIB i sur., 2014., THEOCHARI i sur., 2017., ANANTHAKRISHNAN i sur., 2017.). U veterinarskoj medicini, istaknuta je prehrana kao vanjski faktor. Taj faktor povezuje ljude i životinje, s obzirom da su komponente hrane direktno u crijevu te djeluju na mikrobiom, imunski sustav, motilitet i epitelnu barijeru. Hrana bogata mastima i bjelančevinama doprinosi nastanku bolesti (KATHRANI, A., 2020.).



Tablica 1: Usporedba opisanih bolesti s obzirom na zahvaćeni dio probavnog sustava i stijenke crijeva, patogenezu, kliničku sliku i specifičnosti.

	CROHNOVA BOLEST	ULCEROZNI KOLITIS	UPALNA BOLEST CRIJEVA U PASA I MAČAKA
ZAHVAĆENI DIO PROBAVNOG SUSTAVA I STIJENKE CRIJEVA	Svi dijelovi probavnog sustava-od usta do anusa  Najčešće-završni dio ileuma i kolon  Svi slojevi stijenke crijeva	Rektum, proksimalni dio kolona  Samo sluznica	Želudac  Tanko crijevo- duodenum, jejunum, ileum  Debelo crijevo-kolon  Sluznica, svi slojevi stijenke crijeva
PATOGENEZA	Oštećenje mukoznog sloja i epitela Disfunkcija dendritičkih stanica MHC I i MHC II TLR2, TLR4 NOD2 Th1 Disbioza	Oštećenje mukoznog sloja i epitela-smanjena sinteza Mucina 2 Disfunkcija dendritičkih stanica MHC II TLR2, TLR4, TLR9 TLR5-protektivna uloga NOD2 Th2 Disbioza	Oštećenje mukoznog sloja i epitelnih stanica Disfunkcija dendritičkih stanica MHC II TLR2, TLR4, TLR9 TLR 5-protektivna uloga NOD2 Th1 i Th2 Disbioza Hrana kao rizik
KLINIČKA SLIKA	Kronična bolest Abdominalna bol Proljev Gubitak tjelesne mase Znakovi opstrukcije crijeva Kaheksija Apscesi	Kronična bolest Abdominalna bol Krvava stolica Proljev Inkontinencija Gubitak tjelesne mase Slabost	Kronična bolest Abdominalna bol Proljev Povraćanje Gubitak apetita Gubitak tjelesne mase Letargija
SPECIFIČNOSTI	Granulomi Suvremeni čimbenici kao rizik Ekstraintestinalne komplikacije	Ulceri Suvremeni čimbenici kao rizik Ekstraintestinalne komplikacije	Upalni infiltrat u sluznici crijeva i podjela s obzirom na vrstu stanica koje prevladavaju  Pasmanske predispozicije  Mačji trijaditis kao mogući uzrok

## 2.5. Klinički aspekt upalne bolesti crijeva

### *Klinička slika*

Crohnova bolest je doživotna, kronična bolest koja je karakterizirana nepredvidivim egzacerbacijama i remisijama (VELOSO, F.T. 2016.). Bolest može postati klinički manifestna u bilo kojoj životnoj dobi počevši od ranog djetinjstva sve do odrasle dobi. Ipak, najčešće se dijagnosticira prije 40. godine starosti. Simptomi mogu perzistirati mjesecima ili čak godinama prije nego se bolest dijagnosticira, a mogu se javiti samostalno ili u kombinaciji. Abdominalna bol, proljev i gubitak tjelesne mase najčešći su simptomi koji se pojavljuju u gotovo polovice pacijenata. Bolest gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava može se pojaviti s bolesti crijeva, a rijetko čak i zasebno (FREEMAN, H.J. 2014.). Bolest je kategorizirana u blagi stupanj, srednji stupanj te teški stupanj. U blagom nema povišene tjelesne temperature, znakova crijevne opstrukcije, osjetljivosti abdomena ili palpatorno postojanja masa. Srednji stupanj označava povremeno povraćanje, gubitak manje od 10 % tjelesne mase te osjetljivost abdomena. Perzistentni simptomi koji se na liječenje ne povlače, kaheksija, opstrukcija crijeva te apscesi prisutni su u teškom obliku (GAJENDRAN i sur.,2018.). Rizik od progresije i komplikacija varira s obzirom na lokaciju koju zahvaća bolest. Oni kojima je zahvaćen ileum imaju veći rizik od nastanka perforacija, a bolest kolona nosi veći rizik od ekstraintestinalnih manifestacija bolesti. Ekstraintestinalne komplikacije uključuju artritis, nodozni eritem, gangrenoznu piodermiju te primarni sklerozni kolangitis (ATREYA i SEIGMUND, 2021.). Crohnova bolest i ulcerozni kolitis mogu imati slične simptome, ali obje bolesti mogu imati simptome koji nalikuju iritabilnoj bolesti crijeva, alergijskom ili infektivnom gastroenteritisu (YU i RODRIGUEZ, 2017.).

Ulcerozni kolitis najčešće se manifestira krvavom stolicom, proljevom, inkontinencijom, slabosti i abdominalnom boli. Mogu se pojaviti i povećana tjelesna temperatura i gubitak tjelesne mase (ARMUZZI i LIGUORI, 2021.). S obzirom na formiranost stolice, krv u stolici te hitnost stanja i biokemijske parametre, ulcerozni kolitis grupiran je na blagi, srednji i teški oblik, uz postojanje remisija između simptoma, ali točna definicija za pojedine stupnjeve ne postoji (PABLA i SCHWARTZ, 2020.). U nekim slučajevima moguća je pojava fibroze i striktura crijeva te disfunkcije rektuma (CLEVELAND i sur., 2022.). U ulceroznom se kolitisu javljaju uglavnom iste ekstraintestinalne komplikacije. Najčešće su to poliartritis, primarni sklerozni kolangitis, nodozni eritem te gangrenozna pioderma. Za razliku od Crohnove bolesti, ovdje mogu nastati još i

rekurentni aftozni stomatitis, bubrežne, plućne i vaskularne komplikacije. Kao i kod Crohnove bolesti, od jačih oblika bolesti i komplikacija veći rizik ima mlađa populacija (GAJENDRAN i sur., 2019.). .

Upalna bolest crijeva u pasa je perzistentna i rekurentna. Obilježena je konstantnim gastrointestinalnim simptomima kao što su proljev, povraćanje, gubitak apetita uz mršavljenje te letargiju. Istraživanja ukazuju da je dob u kojoj psi obolijevaju od ove bolesti uglavnom između 3. i 5. godine života. Značajne razlike u jačini simptoma s obzirom na dob nema. Istraživanje je pokazalo da su pasmine pasa sklonije obolijevanju norveški lovac na patke, minijaturni pudl, graničarski terijer, rotvajler, bokser, francuski bulldog, šetlandski ovčar, kavalijerski španijel kralja Charlesa (HOLMBERG i sur., 2022.). Upalna bolest crijeva u mačaka prezentira se, kao i kod pasa, promjenama apetita, gubitkom tjelesne mase, letargijom, povraćanjem i proljevom (GIANELLA i sur., 2017.).

### *Dijagnostika*

Trenutno, standardizirane dijagnostičke metode za upalnu bolest crijeva nema. Dijagnostika se oslanja na skupljanje kliničkih, radioloških, endoskopskih i drugih metoda slikovne dijagnostike te patohistoloških nalaza. Međutim, ni svi nalazi ovih dijagnostičkih postupaka nisu uvijek dovoljni za konačnu dijagnozu Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Svjetska gastroenterološka organizacija propisala je smjernice za dijagnostiku upalne bolesti crijeva. Nadalje, ustanovljen je sustav bodovanja težine bolesti koji prati kliničke znakove i biokemijske parametre (M'KOMA, A.E. 2022.). Ni u veterinarskoj medicini nema adekvatnog dijagnostičkog testa koji bi postavio točnu dijagnozu. Klinički pregled, anamneza, slikovna dijagnostika niti patohistološki nalaz nisu dovoljni. U dijagnostici se zahtijeva isključivanje svih poznatih uzroka proljeva, kao što su hrana, antibiotici, paraziti, neoplazije itd., uz histološki dokaz upalne infiltracije mukoze, promjene strukture i/ili promjena na epitelu. Ipak, histološki nalazi često su subjektivni ,a citološki nalaz limfocita i plazma stanica može bit i normalan nalaz u mukozi jer fiziološki su tamo prisutni. I u pasa i u mačka može biti teško razlikovan i lako zamijenjen citološki nalaz limfoma i limfocitno-plazmocitnog enteritisa (NELSON i COUTO, 2020.).

## *Liječenje*

Terapija Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa prilagođava se težini bolesti. Blaži oblici se ne terapiraju, ali pacijentima se prati stanje. Koriste se protuupalni lijekovi za smanjenje upale te lijekovi koji ciljaju određene molekule i receptore. Kao najkasnija opcija preostaje kirurška metoda, odnosno resekcija crijeva (AGRAWAL i sur., 2021.).

U pasa upalna bolest crijeva uglavnom dobro odgovara na hranidbeni režim i antibiotike koji se kombiniraju s protuupalnim lijekovima ili imunomodulatorima. Prvi od odabira je prednizolon. Ukoliko je životinja intolerantna na prednizolon, pokušati se može s budenozidom. U slučaju da prednizolon ne izaziva poboljšanje, uvode se ciklosporini. Ukoliko pas ne reagira na pojedini pristup bolesti ili kombinacije, vrlo je vjerojatno da je dijagnoza krivo postavljena. Za mačke se često koriste kortikosteroidi, prednizolon i metilprednizolon. Ukoliko mačka ne podnosi prednizolon, indiciran je budenozid. Klorambucil koristi se za teški oblik bolesti u mačaka koje ne reagiraju na niti jednu drugu danu terapiju (NELSON i COUTO, 2020.).

### 3. Zaključak

Upalna bolest crijeva sve se češće javlja u ljudi i životinja. To je kronična idiopatska bolest koja se s obzirom na dio zahvaćenog gastrointestinalnog sustava u ljudi očituje kao Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis. U pasa i mačaka klasificira se s obzirom na vrstu upalnog infiltrata u sluznici crijeva. Limfocitno-plazmocitni enteritis, eozinofilni enteritis, eozinofilni gastroenteritis, limfocitno-plazmocitni kolitis, eozinofilni kolitis, histiocitni ulcerozni kolitis te granulomatozni kolitis javljaju se u pasa, dok su u mačaka zabilježeni limfocitno-plazmocitni enteritis, benigni limfocitni enteritis, i limfocitno-plazmocitni kolitis, eozinofilni enteritis i hipereozinofilni sindrom. Uzrok i patogeneza bolesti, u ljudi i životinja, nisu do kraja razjašnjene što ostavlja prostora za daljnja istraživanja. Smatra se da postoje ključni čimbenici za pojavu bolesti i održavanje ponavljajuće upale, kao na primjer genetika, disbioza, gubitak tolerancije na komenzale, prehrana i pasmina. Razvoju bolesti doprinose bakterijska disbioza i nepravilnosti komponenti imunskog sustava. Crijeva genetski predisponirane jedinke neadekvatno reagiraju imunskim odgovorom na crijevne bakterije i antigene iz hrane što u konačnici vodi do upala koje se iznova javljaju, a koje su karakteristika bolesti. Mutacije gena na Toll-like i NOD 2 receptorima pokazali su se istaknutim problemom u patogenezi bolesti u ljudi i životinja. Uz ove receptore, važni su defekti antigen prezentirajućih stanica te aktivacija T limfocita i stvaranje proupalnih medijatora. Populacija Th 1 limfocita najbrojnija je u Crohnovoj bolesti za razliku od ulceroznog kolitisa u kojoj prevladavaju Th 2 stanice. Kod pasa i mačaka nema isticanja pojedine populacije, već se javlja miješani Th 1 i Th 2 stanični odgovor. U ljudi se javljaju ekstraintestinalne komplikacije čija se patogeneza istražuje dok u pasa i mačaka u dostupnoj literaturi ne postoje dokazi komplikacija. U ljudi su znatno više istraženi različiti okolišni faktori koji povećavaju rizik od obolijevanja. Neodgovarajuća je prehrana, prema dosadašnjim spoznajama u pasa i mačaka glavni rizični čimbenik. Upalna bolest crijeva manifestira se kroničnim gastrointestinalnim poremećajima s epizodama egzacerbacije i remisije. Standardizirane dijagnostičke metode za UBC trenutno nema niti u humanoj niti veterinarskoj medicini te su zadane posebne smjernice. Kao terapija, ovisno o stupnju bolesti, u ljudi koriste se protuupalni lijekovi i lijekovi koji ciljaju određene molekule i receptore, a zadnja je opcija kirurška resekcija crijeva. Psi i mačke uglavnom dobro reagiraju na terapiju antibioticima, kortikosteroidima i hranidbeni režim.

#### 4. Literatura

1. ABBAS, A.K., A.H. LICHTMAN, S. PILLAI (2018.): Diferencijacija i uloge izvršnih CD4+ stanica T; Urođena imunost; Molekule glavnog kompleksa tkivne podudarnosti i predočavanje antigena limfocitima T. U: Stanična i molekularna imunologija. 8. izdanje. (D. Batinić, V. Lukinović-Škudar, Ur.). Medicinska naklada, Zagreb, S. 214.-228., 300.-301., 54.-58., 116.-117.
2. AGRAWAL, M., E.A. SPENCER, J.F. COLOMBEL, R.C. UNGARO (2021): Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 161(1)., 47.-65.
3. AHLUWALIA, B., L. MORAES, M.K. MAGNUSSON, L. ÖHMAN (2018): Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand. J. Gastroenterol*. 53(4)., 379.-389.
4. ALSHIMERRY, A. F., R. GHALIB FARHOOD, H. HASAN SHAKIR (2021): Role of Toll-like Receptor 5 in the Development of Ulcerative Colitis. *Arch. Razi. Inst*. 76(6)., 1639.-1643.
5. ANANTHAKRISHNAN, A.N., C.N. BERNSTEIN, D. ILIOPOULOS, A MACPHERSON, F.M. NEURATH, R.A. RAJA ALI, S.R. VAVRICKA, C. FIOCCHI (2017): Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 15(1)., 39-49.
6. ARMUZZI, A., G.LIGUORI (2021): Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig. Liver Dis*. 53(7)., 803.-808.
7. ATREYA, R., B. SEIGMUND (2021): Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 18(8)., 544.-558.
8. . BASHA, O. M., R.A. HAFEZ, S.M. SALEM, R.H. ANIS, A.S. HANAFY (2022.): Impact of gut Microbiome alteration in Ulcerative Colitis patients on disease severity and outcome. *Clin. Exp. Med*. 23(5)., 1763.-1772.

9. BONAIZ, B.L., C.N. BERNSTEIN (2013): Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 144(1)., 36.-49.
10. BRAND, S. (2009): Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 58(8)., 1152.-1167.
11. BURGUEÑO, J.F., M.T. ABREU (2020): Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 17(5)., 263.-278.
12. BÄR, F., C. SINA, G. HUNDORFEAN, R. PAGEL, H. LEHNERT, K. FELLERMANN, J. BÜNING (2013.): Inflammatory bowel diseases influence major histocompatibility complex class I (MHC I) and II compartments in intestinal epithelial cells. *Clin. Exp. Immunol*. 172 (2), 280.-9.
13. CAPARRÓS, E., R. WIEST, M. SCHARL, G. ROGLER, A. GUTIÉRREZ CASBAS, B. YILMAZ, M. WAWRZYNIAK, R. FRANCÉS (2021): Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut. Microbes*. 13(1)., 1949096.
14. CARBONNEL, F., P. JANTCHOU, E. MONNET, J. COSNES (2009): Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update Place des facteurs environnementaux dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 33., 145.-157.
15. CATCHPOLE, B., K. ALLENSPACH (2012): Canine inflammatory bowel disease: Does innate immunity fail to discriminate between friend and foe? *Vet. J*. 194(1)., 7.-8.
16. CERQUETELLA, M., A. SPATERNA, F. LAUS, B. TESEI, G. ROSSI, E. ANTONELLI, V. VILLANACCI, G. BASSOTTI (2010): Inflammatory bowel disease in the dog: Differences and similarities with humans. *World J. Gastroenterol*. 16(9)., 1050.-1056.

17. CLEVELAND, N.K., J. TORRES, D.T. RUBIN (2022): What Does Disease Progression Look Like in Ulcerative Colitis, and How Might It Be Prevented? *Gastroenterology*. 162(5)., 1396.-1408.
18. CORETTI, L., A. NATALE, M. CUOMO, E. FLORIO, S. KELLER, F. LEMBO, F. CHIARIOTTI, R. PERO (2017): The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease. *Mediators Inflamm*. 8392523.
19. ČERNÁ, P., S. KILPATRICK, G.A. GUNN-MOORE (2020): Feline comorbidities What do we really know about feline triaditis? *J. Feline Med. Surg*. 22(11)., 1047.-1067.
20. DENG, P., K.S. SWANSON (2014): Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *Br. J. Nutr*. 113 Suppl., S6.-S17.
21. DOGI, C.A., F. WEILL, G. PERDIGÓN (2010): Immune response of non-pathogenic Gram(+) and Gram(-) bacteria in inductive sites of the intestinal mucosa Study of the pathway of signaling involved. *Immunobiology*. 215(1)., 60.-69.
22. DU, L., C. HA (2020): Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 49(4)., 643.-654.
23. DUBUQUOY, L., E. A. JANSSON, S. DEEB, S. RAKOTOBÉ, M. KAROUI, J.F. COLOMBEL, J. AUWERX, S. PETTERSSON, P. DESREUMAUX (2003): Impaired Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 124(5)., 1265.-1276.
24. DUDZINSKA, E., M. GRYZINSKA, J. KOCKI (2018): Single Nucleotide Polymorphisms in Selected Genes in Inflammatory Bowel Disease. *Biomed. Res. Int*. 2018:6914346.



25. ETTINGER, S. J. (2005): Inflammatory bowel disease. U: Textbook of Veterinary Medicine. Diseases of the Dog and Cat. 6th ed. (L. Fatham, J. Gower, L., McKinely, E. Kunkelmann, J. Dummitt, eds.). Elsevier, Philadelphia, S. 1367.-1374.
26. FAN, Y., B. LIU (2014): Expression of Toll-like receptors in the mucosa of patients with ulcerative colitis. *Exp. Ther. Med.* 9(4)., 1455.-1459.
27. FORCHIELLI, M.L., W.A. WALKER (2005): The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br. J. Nutr.* 93 Suppl 1., 41.-48.
28. FREEMAN, H. J. (2014): Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 20(1)., 31.-36.
29. FUKATA, M., A.S. VAMADEVAN, M.T. ABREU (2009): Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin. Immunol.* 21(4)., 242.-253.
30. GAJENDRAN, M., P. LOGANATHAN, A.P. CATINELLA, J.G. HASHASH (2018): A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis. Mon.* 64(2)., 20.-57.
31. GAJENDRAN, M., P. LOGANATHAN, G. JIMENEZ, A.P. CATINELLA , N. NG, C. UMAPATHY, N. ZIADE, J.G. HASHASH (2019): A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis. Mon.* 65(12)., 100851.
32. GAMULIN, S., M. MARUŠIĆ, Z. KOVAČ I SURADNICI (2011): Patogenetski učinci citokinskog usmjeravanja imunoreaktivnosti. U: Patofiziologija-udžbenik. 7.izdanje. (S. Gamulin, M. Marušić, Z. Kovač i suradnici, urednici). Medicinska naklada, Zagreb. S. 496.-498.
33. GEREMIA, A., P. BIANCHERI, P. ALLAN, G.R. CORAZZA, A. DI SABATINO (2013): Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel diseases. *Autoimmun. Rev.* 13(1)., 3.-10.

34. GERMAN, A.J., P.W. BLAND, E.J. HALL, M.J. DAY (1997): Expression of major histocompatibility complex class II antigens in the canine intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 61(2-4), 171.-80.
35. GIANELLA, P., M. PIETRA, P.E. CRISI, P.F. BERGAMINI, F. FRACASSI, M. MORINI, A. BOARI (2017): Evaluation of clinicopathological features in cats with chronic gastrointestinal signs. *Pol. J. Vet. Sci.* 20(2), 403.-410.
36. GIARETTA, P.R., J.S. SUCHODOLSKI, A.E. JERGENS, J.M. STEINER, J.A. LIDBURY, A.K. COOK, M. HANIFEH, T. SPILLMANN, S. KILPINEN, P. SYRJA, R.R. RECH (2020): Bacterial Biogeography of the Colon in Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy. *Vet. Pathol.* 57(2), 258.-265.
37. HABIB, I., A. MAZULIS, G. ROGINSKY, E.D. EHRENPREIS (2014): Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Clinical Associations. *Inflamm. Bowel. Dis.* 20(12), 2493.-2502.
38. HART, A.L., H.O. AL-HASSI, R.J. RIGBY, S.J. BELL, A.V. EMMANUEL, S.C. KNIGHT, M.A. KAMM, A.J. STAGG (2005): Characteristics of Intestinal Dendritic Cells in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 129(1), 50.-65.
39. HEDIN, C.R.H., S.R. VAVRICKA, A.J. STAGG, A. SCHOEPFER, T. RAINE, L.PUIG, U. PLEYER, A.NAVARINI, A.E. VAN DER MEULEN, J. MAUL, K. KATSANOS, A. KAGRAMANOVA, T. GREUTER, Y. GONZALEZ LAMA, F. VAN GAALEN, P. ELLUL, J. BURISCH, D. BETTENWORTH, M.D. BECKER, G. BAMIAS, F. RIEDER (2018): The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD research, diagnosis and therapy. *J. Crohns Colitis.* 13(5), 541.-554.
40. HEILMANN, R.M., K. ALLENSPACH (2017): Pattern-recognition receptors: Signaling pathways and dysregulation in canine chronic enteropathies—brief review. *J. Vet. Diagn. Inves.* 29(6), 781.-787.

41. HEILMANN, R.M., J.S. SUCHODOLSKI (2015): Is inflammatory bowel disease in dogs and cats associated with a Th1 or Th2 polarization? *Vet. Immunol. Immunopathol.* 168 (3-4)., 131.-134.
42. HOLMBERG, J., J. PELANDER, I. LJUNGVAL, C. HARLOS, T. SPILLMANN, J. HÄGGSTRÖM (2022): Chronic Enteropathy in Dogs—Epidemiologic Aspects and Clinical Characteristics of Dogs Presenting at Two Swedish Animal Hospitals. *Animals (Basel)*. 12(12)., 1507.
43. IGNACIO, G., S. NORDONE, K.E. HOWARD, G.A. DEAN (2005): Toll-like receptor expression in feline lymphoid tissues. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 106(3-4)., 229.-237.
44. JERGENS, A. E. (2012): Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: What we know and what remains to be unraveled. *J. Feline Med. Surg.* 14(7)., 445.-458.
45. JERGENS, A. E., K. W. SIMPSON (2012): Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Front. Biosci. (Elite Ed)* 4(4)., 1404.-1419.
46. JUNGINGER, J., F. LEMENSIECK., P.F. MOORE, U. SCHWITTLICK, I. NOLTE, M. HEWICKER-TRAUTWEIN (2013): Canine gut dendritic cells in the steady state and in inflammatory bowel disease. *Innate. Immun.* 20(2)., 145.-160.
47. KAŁUŻNA, A., P. OLCZYK, K. KOMOSIŃSKA-VASSEV (2022): The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Pathogenesis and Development of the Inflammatory Response in Ulcerative Colitis. *J. Clin. Med.* 11(2)., 400.
48. KAPLAN, G.G., J. HUBBARD, J. KORZENIK, B.E. SANDS, R. PANACCIONE, S. GHOSH, A.J. WHEELER, P.J. VILLENEUVE (2010): The Inflammatory Bowel Diseases and Ambient Air Pollution: A Novel Association. *Am. J. Gastroenterol.* 105(11)., 2412.-2419.

49. KATHRANI, A., A. HOUSE, B. CATCHPOLE, A. MURPHY, A. GERMAN, D. WERLING, K. ALLENSPACH (2010): Polymorphisms in the Tlr4 and Tlr5 Gene Are Significantly Associated with Inflammatory Bowel Disease in German Shepherd Dogs. PLoS. One. 5(12)., e15740.
50. KATHRANI A. (2020): Dietary and Nutritional Approaches to the Management of Chronic Enteropathy in Dogs and Cats. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 51(1)., 123.-136.
51. KOBAYASHI, S., K. OHNO, K. UETSUKA, K. NAKASHIMA, A. SETOGUCHI, Y. FUJINO, H. TSUJIMOTO (2007): Measurement of Intestinal Mucosal Permeability in Dogs with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis. J. Vet. Med. Sci. 69(7)., 745.-749.
52. KOBAYASHI, N., D. TAKAHASHI, S. TAKANO, S. KIMURA, K. HASE (2019): The Roles Of Peyer Patches And Microfold Cells In The Gut Immune System Relevance To Autoimmune Disease. Front. Immunol. 9(10)., 2345.
53. KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA , A., A. RYCHLIK A, A. DEPTA, M WADOWIAK, M. NOWICKI, M KANDER (2013): Cytokines in canine inflammatory bowel disease. Pol. J. Vet. Sci. 16(1)., 165.-171.
54. KONIG, H.E., H.G. LIEBICH (2009): Crijevo (*intestinum*) (srednje, stražnje i završno crijevo). U: Anatomija domaćih sisavaca. ( M.K. Zobundžija, K. Babić, V. Gjurčević Kantura, Ur). Naklada slap, Zagreb, S. 353.-366.
55. LAASS, M.W., D. ROGGENBUCK, K. CONRAD (2014): Diagnosis and classification of Crohn's disease. Autoimmun. Rev. 13(4-5)., 467.-471.
56. LEE, S.H., E.J. KWON, M. CHO (2018): Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intest. Res. 16(1)., 26.-42.
57. LI, D., M. WU (2021): Pattern recognition receptors in health and diseases. Signal. Transduct. Target. Ther. 6(1)., 291.

58. LU, Y., X. LI, S. LIU, Y. ZHANG, D. ZHANG (2018): Toll like receptors and inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 9., 72.
59. LYNCH, S.V., O. PEDERSEN (2016): The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N. Engl. J. Med.* 375(24)., 2369.-2379.
60. M'KOMA, A.E. (2022): Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina (Kaunas)*. 58(5)., 567.
61. MALDONADO-CONTRERAS, A.L., B.A. McCORMICK (2010): Intestinal epithelial cells and their role in innate mucosal immunity. *Cell. Tissue Res.* 343(1)., 5.-12.
62. MALEWSKA, K., A. RYCHLIK, R. NIERADKA, M. KANDER (2011): Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats. *Pol. J. Vet. Sci.* 14(1)., 165.-171.
63. MINAMOTO, Y., S. HOODA, K.S. SWANSON, J.S. SUCHODOLSK (2012): Feline gastrointestinal microbiota. *Anim. Health Res. Rev.* 13(1)., 64.-77.
64. MÖRBE, U.M., P.B. JØRGENSEN, T.M FENTON, N. VON BURG, R.B. RIIS, J. SPENCER, W.W. AGACE (2021): Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *W. Mucosal Immunol.* 14 (4)., 793.-802.
65. MOWAT, A.M., W.W. AGACE (2014): Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 14(10)., 667.-685.
66. MUKHERJEE, T., E.S. HOVINGH, E.G. FOERSTER, M. ABDEL-NOUR, D.J. PHILPOTT, S.E. GIRARDIN (2018): NOD1 and NOD2 in inflammation, immunity and disease. *Arch. Biochem. Biophys.* 30;670., 69.-81.

67. NELSON, R.W., C.G. COUTO (2020): Small intestinal „Inflammatory bowel disease“ (Chronic enteropathy). U: Small Animal Internal Medicine. 6th edition (R.W. Nelson, C.G. Couto) Elsevier, Canada, S. 493.-494.
68. NIV, Y. (2016): Mucin gene expression in the intestine of ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 28(11)., 1241.-1245.
69. OGAWA, M., H. OSADA, A. HASEGAWA., H. OHNO, N. YANUMA, K .SASAKI, M.SHIMODA, J. SHIRAI, H. KONDO, K. OHMOR (2018): Effect of interleukin-1b on occludin mRNA expression in the duodenal and colonic mucosa of dogs with inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 32(3)., 1019.-1025.
70. ORDAS, I., L. ECKMANN, M. TALAMINI, D. DAUMGART, W. SANDBORN (2012): Ulcerative colitis. *Lancet.* 380(9853)., 1606.-1619.
71. OWCZAREK, D., T. RODACK, R. DOMAGAŁA-RODACKA, D. CIBOR, T. MACH (2016): Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 22(3)., 895.-905.
72. PABLA, B.S., D.A. SCHWARTZ (2020): Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 49(4)., 671.-688.
73. PETERSEN, G.V. (1991): Canine lymphocytic plasmocytic enteritis: an immunopathological investigation of intestinal plasma cells. *Acta. Vet. Scand.* 32(2)., 221.-232.
74. PILLA, R., J.S SUCHODOLSKI (2019): The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Front. Vet. Sci.* 6:498.
75. PILLA, R., J.S. SUCHODOLSKI (2021): The gut microbiome of dogs and cats, and the influence of diet. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 51(3)., 605.-621.

76. PORTER, R.J., R. KALLA, G. HO (2020): Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res.*, 9, F1000 Faculty Rev-294
77. REINEKING, W., J. JUNGINGER, R. MISCHKE, M. HEWICKER-TRAUTWEIN (2018): Canine primary jejunal and colonic epithelial cells predominantly express TLR5 and TLR9 but do not change TLR expression pattern after stimulation with certain Toll-like receptor ligands. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 206., 16.-24.
78. ROZICH, J.J., A. HOLMER, S. SINGH (2020): Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am. J. Gastroenterol.* 115(6)., 832.-840.
79. SATTASATHUCHANA, P., M. STEINER (2014): Canine eosinophilic gastrointestinal disorders. *Anim. Health. Res. Rev.* 15(1)., 76.-86.
80. SCHREINER, P., M. MARTINHO-GRUEBER, D. STUDERUS, S.R. VAVRICKA, H. TILG, L. BIEDERMANN (2019): Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.*, 101 Suppl 1, 120.-135.
81. SIMPSON, K. W. (2014): Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *J. Small. Anim. Pract.* 56(1)., 40.-49.
82. SJAASTAD, Ø.V., O. SAND, K. HOVE (2010): Probava u tankom crijevu. U: *Fiziologija domaćih životinja.* ( S. Milinković Tur, M. Šimpraga, Ur.). Naklada slap, S. 596.-600.
83. SUCHODOLSKI, J.S. (2021): Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Vet. Clin. Pathol.* 50 Suppl 1(Suppl 1), 6.-17.
84. TAMS, T. R. (1990): Feline inflammatory bowel disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 23(3)., 569.-586.

85. THEOCHARI, N.A., A. STEFANOPOULOS, K.S. MYLONAS, K.P. ECONOMOPOULOS (2017): Antibiotics exposure and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Scand. J. Gastroenterol.* 53(1), 1.-7.
86. TORRES, J., S. MEHANDRU, J.F. COLOMBEL, L. PEYRIN-BIROULET (2016): Crohn's disease. *Lancet.* 389(10080), 1741.-1755.
87. VAN KILKEN, B.J., J.W. VAN DER WAL, A.W. EINERHAND, H.A. BÜLLER, J. DEKKER (1999): Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut.* 44(3), 387.-393.
88. VANUYTSEL, T., S. VAN WANROOY, H. VANHEEL, C. VANORMELINGEN, S. VERSCHUEREN, E. HOUBEN, S. SALIM RASOEL, J. TóTH, L. HOLVOET, R. FARRÉ, L. VAN OUDENHOVE, G. BOECKXSTAENS, K. VERBEKE, J. TACK (2013): Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut.* 63(8), 1293.-1299.
89. VELOSO, F.T. (2016): Clinical predictors of Crohn's disease course. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 28(10), 1122-1125.
90. YU, Y.R., J.R. RODRIGUEZ (2017): Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin. Pediatr. Surg.* 26(6), 349.-355.
91. YULAN, L., F. CHEN, J. ODLE, X. LIN, S.K. JACOBI, H. ZHU, Z. WU, Y. HOU (2012.): Fish oil enhances intestinal integrity and inhibits TLR<sub>4</sub> and NOD<sub>2</sub> signaling pathways in weaned pigs after LPS challenge. *J. Nutr.* 142(11), 2017.-24.



## 5. Sažetak

Patogeneza upalne bolesti crijeva u pasa i mačaka i sličnosti s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom u ljudi

Marta Pandžić

Upalna bolest crijeva u ljudi i životinja kronična je bolest nepoznatog uzroka koja se sve češće javlja. Kod ljudi su poznate Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, koje se prvenstveno razlikuju po dijelu probavnog sustava koji je zahvaćen upalom. U pasa i mačaka upalna bolest crijeva naziva se prema upalnom infiltratu nađenom u sluznici crijeva.

Upalna bolest crijeva ljudi i životinja pokazuju određene sličnosti i razlike, a glavna poveznica im je da patogeneza, kao ni uzrok bolesti, nije do kraja poznata. Među najvažnijim problemima ističu se disbioza, mutacije gena na Toll-like i NOD 2 receptorima, defekti antigen prezentirajućih stanica, ovisno o vrsti i bolesti prevladavajuće Th 1 ili Th 2 populacije stanica te produkcija proupalnih medijatora. Sve ove nepravilnosti zajedno doprinose nastajanju i kontinuiranom pokretanju upale iznova. Neki vanjski faktori, kao na primjer genetika, disbioza, gubitak tolerancije na komenzale, prehrana i pasmina, znatnije istraženi u ljudi, prepoznati su kao rizik od oboljenja. Zbog sve većeg broja pacijenata s upalnom bolesti crijeva, javlja se potreba za istraživanjem i razjašnjavanjem nepoznanica ove bolesti u veterinarskoj medicini.

Upalna bolest crijeva manifestira se kroničnim gastrointestinalnim simptomima s epizodama egzacerbacije i remisije s mogućim ekstraintestinalnim komplikacijama u ljudi. Dijagnostika bolesti je problematična te nema standardizirane metode. Ovisno o stupnju bolesti u ljudi, od lijekova se upotrebljavaju kortikosteroidi ili imunomodulatori, inhibitori TNF te antagonisti integrinskih receptora. Psi i mačke većinom pokazuju dobre reakcije na kortikosteroide, imunomodulatore, antibiotike te pravilnu hranidbu.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, psi, mačke, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis

## 6. Summary

Pathogenesis of inflammatory bowel disease in dogs and cats and similarities with Crohn's disease and ulcerative colitis in humans

Marta Pandžić

Inflammatory bowel disease in humans and animals is a chronic condition of unknown origin that is becoming increasingly common. In humans, it is known as Crohn's disease and ulcerative colitis, which primarily differ in the part of the digestive system affected by inflammation. In dogs and cats, inflammatory bowel diseases are named based on the inflammatory infiltrate found in the intestinal mucosa.

Inflammatory bowel diseases in humans and animals exhibit certain similarities and differences, with the main connection being that the pathogenesis, as well as the cause of the disease, is not fully understood. Among the most important issues, dysbiosis, gene mutations in Toll-like and NOD2 receptors, defects in antigen-presenting cells, depending on the type and prevailing disease, Th1 or Th2 cell populations, and the production of pro-inflammatory mediators, are highlighted. All of these irregularities contribute to the onset and continuous reactivation of inflammation. Some external factors, more extensively studied in humans, have been identified as risk factors for the disease. Due to the increasing number of patients with inflammatory bowel disease, there is a need for research and clarification of the unknowns of this disease in veterinary medicine.

Inflammatory bowel disease manifests as chronic gastrointestinal symptoms with episodes of exacerbation and remission with possible extraintestinal complications in humans. Diagnosis of the disease is problematic and there is no standardized method. Depending on the severity of the disease in humans, medications such as corticosteroids, immunomodulators, TNF inhibitors and integrin receptor antagonists are used. Dogs and cats mostly respond well to corticosteroids, immunomodulators, antibiotics and proper nutrition.

Key words: inflammatory bowel disease, dogs, cats, Crohn's disease, ulcerative colitis

## 7. Životopis

Rođena sam 13. 09. 1998. godine u Osijeku, Republika Hrvatska. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završila sam u Našicama. Nakon položene državne mature upisala sam Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu akademske godine 2017./2018. Na petoj godini fakulteta odabrala sam usmjerenje „Kućni ljubimci“. Stručnu praksu odradila sam u Specijalističkoj veterinarskoj ambulanti Marković.