

The Role of Nutrition and Gut Microbiota in Children's Inflammatory Bowel Disease

Pejman Rohani^{1*}, Amin Malek², Arian Kariman³, Shima Shojaee³,
Sara Ahmadi-Badi⁴

1. Assistant Professor, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. PhD student in Genetics, Department of Biochemistry, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.
3. General Medicine student, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. PhD in Microbiology, Department of Biochemistry, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

***Corresponding Author:** Pejman Rohani, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email: prohani@sina.tums.ac.ir

Received: 12 September 2023

Accepted: 15 October 2023

Published: 20 October 2023

How to cite this article:

Rohani P, Malek A, Kariman A, Shojaee Sh, Ahmadi-Badi S. The Role of Nutrition and Gut Microbiota in Children's Inflammatory Bowel Disease. *Salamat Ijtimai (Community Health)*. 2023; 10(4): 1-18.
DOI: <http://doi.org/10.22037/ch.v10i4.31661>.

Abstract

Gut microbiota can play a role in improving or aggravating diseases, including inflammatory bowel disease, by affecting intracellular signaling pathways. About 25% of cases of inflammatory bowel disease occur in children, and there are many similarities and differences between inflammatory bowel disease in children and adults. In children with inflammatory bowel disease, Enterococcus increases and Anaerostipes, Bluetia, Coprococcus, Faecalibacterium, Roseboria, Ruminococcus and Lachnospira decrease significantly. These findings suggest that the diet and resulting dysbiosis seen in adults with inflammatory bowel disease may develop during childhood. As a result, studying the microbiota profile of the digestive system and its relationship with diet in children with inflammatory bowel disease can play a role in their diagnosis, screening and treatment. In this article, the basic concepts related to the microbiota of children's gastrointestinal tract, and its relationship with diet in children's inflammatory bowel disease and their relationship with each other, and the intracellular mechanisms and the prospects of their use in the future have been reviewed.

Keywords: Gut microbiota, inflammatory bowel disease, Nutrition, Diet.

Conflict of Interest: None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Ethical publication statement: We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

نقش تغذیه و میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماری التهابی روده کودکان

پژمان روحانی^{۱*}، امین ملک^۲، آرین کریمان^۳، شیما شجاعی^۳، سارا احمدی بادی^۴

۱. استادیار گروه گوارش و کبد و تغذیه کودکان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد اطفال، مرکز پزشکی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. دانشجوی دکترای تخصصی ژنتیک، گروه بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران.
۳. دانشجوی دکترای عمومی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. دکترای تخصصی میکروبیولوژی، گروه بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: پژمان روحانی، گروه گوارش و کبد و تغذیه کودکان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد اطفال، مرکز پزشکی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

Email: prohani@sina.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: مهر ۱۴۰۲

تاریخ دریافت: شهریور ۱۴۰۲

چکیده

میکروبیوتای دستگاه گوارش می تواند با تأثیر بر مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی در بهبود یا تشدید بیماری ها از جمله بیماری التهابی روده نقش داشته باشد. در حدود ۲۵ درصد از موارد بیماری التهابی روده در کودکان رخ می دهد و شباهت ها و تفاوت های متعددی بین بیماری التهابی روده اطفال و بزرگسالان وجود دارد. در کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده انتروکوک افزایش و آنایروستیپس، بلوتیا، کوپروکوکوس، فکالیباکتریوم، رزبوریا، رومینوکوکوس و لاکنوسپیرا کاهش قابل توجهی می یابد. این یافته ها نشان می دهد که رژیم غذایی و دیسبیوزیس ناشی از آن که در بزرگسالان مبتلا به بیماری التهابی روده دیده می شود، ممکن است در طول دوره کودکی ایجاد شود. در نتیجه مطالعه پروفایل میکروبیوتای دستگاه گوارش و ارتباط آن با رژیم غذایی در کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده می تواند در تشخیص، غربالگری و درمان آنها نقش داشته باشد. در مقاله حاضر مفاهیم پایه مربوط به میکروبیوتای دستگاه گوارش کودکان، و ارتباط آن با رژیم غذایی در بیماری التهابی روده کودکان و ارتباط آنها با یکدیگر، و مکانیسم های داخل سلولی و دورنمای کاربرد آنها در آینده مرور شده است.

واژگان کلیدی: اوقات فراغت، عوامل اجتماعی فرهنگی، شایستگی اجتماعی، مهارت ارتباطی.

بیماری التهابی روده شامل بیماری‌های گوارشی مزمن در ارتباط با اختلال در عملکرد به سیستم ایمنی بدن است که شروع آن می‌تواند در کودکی یا بزرگسالی باشد. شروع این بیماری در ۱۰ الی ۲۰ درصد از بیماران در زمان کودکی رخ می‌دهد. بیماری التهابی روده شامل دو بیماری اصلی به نام های کرون و کولیت اولسراتیو می‌شود. تشخیص بیماری التهابی روده در افرادی که علائم خطر مانند وجود خون در مدفوع، کاهش وزن پاتولوژیک و بیماری‌های پری‌آنال دارند به صورت آندوسکوپی مستقیم و در دیگر بیماران به وسیله مجموعه از شرح حال بیمار و آزمایش خون و مدفوع است (۱، ۲). درمان بیماری التهابی روده در اطفال برای متخصصان چالش برانگیزتر از بزرگسالان است، چرا که در سیر درمان باید بروز مشکلات جانبی مثل مشکل رشد، مشکل در جذب مواد مغذی، اختلالات روانی و اجتماعی را در نظر داشته باشند (۳).

در ایجاد بیماری التهابی روده عوامل ژنتیکی و محیطی دخالت دارند. امروزه مشخص شده است که میکروبیوتای دستگاه گوارش به عنوان یک عامل مهم محیطی در شروع و پیشرفت این بیماری نقش بسزایی دارد. این جامعه متنوع و پیچیده میکروبی، از میکروارگانیسم‌های مختلف از جمله، باکتری، قارچ، پروتوزا، آرکی و ویروس تشکیل شده است. میکروبیوتای دستگاه گوارش به طور مداوم با میزبان در حال میان کنش است و نقش مهمی در تعیین وضعیت سلامت و بیماری انسان دارد. این جامعه میکروبی عملکردهای مختلف فیزیولوژیک، از قبیل سیستم ایمنی، متابولیسم، اپی ژنتیک و حتی کارکرد دیگر اندام های بدن را تنظیم می‌کند. عملکرد سد گوارشی که از اجزای مختلفی مانند لایه سلول‌های اپیتلیال، لایه مخاطی، ترکیبات ضد میکروبی و ایمنی تشکیل شده است، تعیین کننده نوع میان کنش بین میزبان و میکروبیوتای دستگاه گوارش است. علاوه بر این، نوع ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش و مشتقات حاصل از آن، در تنظیم عملکرد سد گوارشی نقش پررنگی دارند (۴). به طوری که مطالعات بیانگر اختلال عملکرد سد گوارشی در حالت دیسبیوزیس (اختلال در همزیستی میکروبیوتای دستگاه گوارش با میزبان و تغییر ترکیب آن) می‌باشد.

دیسبیوزیس به معنای عدم تعادل بین انواع ارگانیسم‌های موجود در میکروبیوتای طبیعی یک فرد، به ویژه در دستگاه گوارش می‌باشد. دیسبیوزیس ممکن است منجر به افزایش نفوذپذیری سد گوارشی، اختلال در تولید و ترشح مخاط یا افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی شود. دیسبیوزیس دستگاه گوارش می‌تواند افزایش جمعیت باکتری‌های بیماری‌زایی مثل اشرشیاکلاهی و کاهش باکتری‌های Commensal را در پی داشته باشد که این امر در نهایت به کاهش تنوع میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌انجامد. تغییرات عمده در نسبت بین سویه‌های Commensal و بیماری‌زا و یا رشد باکتری‌های جدید، هم‌مستاز دستگاه گوارش را مختل می‌کند (۵). مطالعات در مورد تأثیر دیسبیوزیس بر سلامت دستگاه گوارش در حال انجام است، با این حال، کثرت و تنوع سویه‌های باکتریایی ساکن در دستگاه گوارش انسان این مطالعات را دشوار می‌کند (۵). امروزه مشخص شده است که دیسبیوزیس نقش اساسی در ایجاد یا شدت بخشیدن به بیماری التهابی روده دارد و می‌توان در پیشگیری، تشخیص و حتی درمان این بیماری از آن استفاده کرد (۶).

در این مقاله مروری، نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش و تغییرات آن در بیماری التهابی روده اطفال بررسی شده است و همچنین کاربرد میکروبیوتای دستگاه گوارش در پیشگیری، تشخیص و یا درمان بیماری التهابی روده در اطفال مورد بحث قرار گرفته است.

بیماری کرون و کولیت اولسراتیو

اگر چه دو بیماری کولیت اولسراتیو و بیماری کرون تشکیل دهنده بیماری التهابی روده هستند، ولی تفاوت‌های زیادی با یکدیگر دارند. این تفاوت‌ها می‌تواند در موارد مختلفی از جمله مشکلاتی که بیمار با آن مراجعه می‌کند، لایه‌های تشکیل دهنده لومن دستگاه گوارشی درگیر در این بیماری‌ها، یافته‌های آندوسکوپی و پاتولوژیکی از بیوپسی باشد. برای مثال در بیماران کولیت اولسراتیو بیشتر از بیماران کرون اسهال با یا بدون خونریزی در قسمت های تحتانی گوارشی رخ می‌دهد و یکی از مشکلات اصلی که بیماران کولیت اولسراتیو چه بزرگسالان و چه اطفال با آن مراجعه می‌کنند اسهال با یا بدون دل درد و خونریزی گوارشی است که آزمایش کشت مدفوع آن منفی باشد. در صورتی که، علائم در بیماری کرون خود را بیشتر به شکل دل درد و مشکلات مقعدی مانند فیشر، فیستول، آبسه مقعدی نشان می‌دهد. برخلاف این که بیماری کولیت

اولسراتیو معمولا در روده یا کولون محدود می‌شود و به صورت یک دست از رکتوم به سمت قسمت های ابتدایی تر دستگاه گوارشی تا خود دهان را درگیر می‌کند، بیماری کرون می‌تواند به صورت مقطعی سرتاسر دستگاه گوارش از دهان تا روده را درگیر کند. در نتیجه مشکلات دهان مانند زخم و گاستریت می‌تواند در بیمار مبتلا به کرون به وجود بیاید (۷، ۸). در پاتولوژی بیماری کولیت اولسراتیو لایه درگیر به لایه موکوزال و ساب موکوزال محدود می‌شود برخلاف بیماری کرون که می‌تواند تمام لایه‌های تشکیل دهنده لومن (مخاطی، زیرمخاطی، عضله و سروز) روده را درگیر کند. یافته‌های کولونوسکوپی در بیماران کولیت اولسراتیو درگیری یکدست رکتوم تا قسمت‌های بالاتر مانند دهان تا دستگاه گوارشی را نشان می‌دهد. برخلاف نشانه‌های کولونوسکوپی در بیماری کرون که می‌تواند درگیری متعدد دستگاه گوارشی به صورت مقطعی و علائم دیگر مانند تنگی و زخم ایلئوم، نمای سنگ فرشی و مشکلات مقعدی داشته باشد (۹).

بر اساس مطالعات انجام شده در آمریکا روی نژادهای مختلف شیوع بیماری التهابی روده در اطفال حدود ۱۰۰ از هر ۱۰۰۰۰۰ بیمار بوده و وقوع آن در سال ۲۰۰۶، ۹/۶ بوده که حدود ۲ برابر وقوع در سال ۱۹۹۵ می‌باشد. همچنین در نژاد آسیایی و اسپانیایی وقوع بیماری کولیت اولسراتیو بیشتر از بیماری کرون بوده است (۱۰، ۱۱). تقریباً ۲۰-۲۵٪ از مبتلایان به بیماری التهابی روده قبل از ۲۰ سالگی به بیماری مبتلا شده اند که از این تعداد مبتلایان ۴٪ از افراد قبل از سن ۵ سالگی و ۱۰٪ از افراد قبل از سن ۱۰ سالگی به بیماری التهابی روده مبتلا شده اند (۱۲). کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده به جز این بیماری و مشکلات گوارشی که برای آنها وجود دارد در بلندمدت در معرض عوارض خارج از اختلالات سیستم گوارشی نیز قرار دارند. به طوری که می‌تواند زندگی بزرگسالی این بیماران را تحت تأثیر قرار دهد. برای مثال، بیماری التهابی روده می‌تواند بر روی وضعیت روحی و اجتماعی بیماران تأثیرگذار باشد به طوری که افزایش وقوع اضطراب و در موارد شدیدتر بیماری، افزایش ابتلا به افسردگی را در پی دارد. مصرف داروی درمانی anti TNF می‌تواند تأثیر محافظتی در برابر این بیماری‌ها داشته باشد (۱۳، ۱۴). مشکل در رشد کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده به صورت به تأخیر افتادن رشد این بیماران و اختلال رشد یکی دیگر از عوارض بلند مدت این بیماری است که می‌تواند به دلایل مختلف از جمله اختلال در جذب مواد مغذی التهاب سیستم گوارش و به تبع آن التهاب سیستمیک باشد. یکی دیگر از دلایل احتمالی اختلال رشد در کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده که در مطالعات اخیر اثبات نشده، استفاده از درمان‌های مختلف مانند کورتیکواستروئیدها و ... می‌باشد (۱۵، ۱۶). همچنین بر اساس مطالعات انجام شده درصد ابتلا به سرطان‌های مربوط به سیستم گوارشی و سرطان‌های دیگر در مبتلایان به بیماری التهابی روده بیشتر بوده است (۱۷، ۱۸). طبق یک مطالعه کوهورت انجام شده مرگ و میر بلند مدت در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده بالاتر از جمعیت عادی گزارش شده و هرچه تشخیص بیماری در سنین پایین‌تر باشد این احتمال بیشتر است (۱۹)، اگرچه مطالعاتی وجود دارند که درصد مرگ و میر در این بیماران را متناسب با افراد سالم گزارش کردند (۱۷). بیماری التهابی روده در اطفال با بسیاری از مشکلات دیگر می‌تواند در ارتباط باشد که به دلیل بار بیماری کم سبب به بیماری افسردگی مطالعات کمی روی آنها صورت گرفته، به عنوان مثال در کودکان ایرانی که مبتلا به بیماری التهابی روده هستند شیوع آلرژی به غذا به خصوص حساسیت به شیر گاو دیده شده است (۲۰). با در نظر گرفتن افزایش بیماری التهابی روده در اطفال در گذشت زمان و مشکلاتی که می‌تواند زندگی بیماران را از کودکی تا بزرگسالی تحت تأثیر قرار دهد، به مطالعات جدید نیاز است تا بتوان در حوزه روش‌های تشخیصی، غربالگری و درمانی بیماری التهابی روده در اطفال به استراتژی‌های جدید دست یافت.

میکروبیوتای دستگاه گوارش

در گذشته، باور بر این بود که کلونیزاسیون میکروارگانیسم‌ها در دستگاه گوارش انسان بلافاصله پس از تولد شروع می‌شود و دستگاه گوارش تا قبل از آن استریل است. در مطالعات اخیر وجود باکتری‌ها در جفت، حفره آمینوتیک و بند ناف مشخص گردیده، و نشان می‌دهد که روند پیچیده و فعال کلونیزاسیون میکروبیوتای دستگاه گوارش نوزادان، از دروان جنینی آغاز می‌گردد. با این وجود به خوبی مشخص شده است که ترکیب اولیه میکروبیوتای دستگاه گوارش در دوران شیرخوارگی

به شدت در حال نوسان است، به ویژه در سه سال نخست، تا اینکه در نهایت یک ترکیب نسبتاً ثابت، شبیه به میکروبیوتای بزرگسالان ایجاد می‌گردد (۲۱، ۲۲).

میکروبیوتای دستگاه گوارش از میکروارگانیسم‌های مختلف شامل باکتری‌ها، یوکاریوت‌ها و آرکی‌ها تشکیل شده است که عمده آنها در روده یا کولون انسان زندگی می‌کنند. باکتری‌ها که اکثریت این میکروارگانیسم‌ها را تشکیل می‌دهند، خود به پنج شاخه اصلی تقسیم می‌شوند (۲۳). باکتری‌های غالب در دستگاه گوارش مربوط به شاخه‌های فیرمیکیوت‌ها (Firmicutes)، باکترئیدتس‌ها (Bacteroidetes)، اکتینوباکتیریا (Actinobacteria)، پروتئوباکتیریا (Proteobacteria)، وروکومیکروبییا (Verrucomicrobia) هستند، که دو شاخه فرمیکوت‌ها و باکترئیدتس‌ها تا حدود ۹۰٪ از میکروبیوتای دستگاه گوارش را تشکیل داده‌اند (۲۴). تنوع و فراوانی میکروبیوتای دستگاه گوارش تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند فاکتورهای ژنتیکی و محیطی، نژاد، موقعیت جغرافیایی، افزایش سن، رژیم غذایی و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، می‌تواند دچار تغییر شود. تغییر جامعه میکروبی دستگاه گوارش می‌تواند پیامدهای مفید و یا مضر بر سلامت انسان داشته باشد (۲۵-۲۷). میکروبیوتا با میزان خود رابطه همزیستی دارند و بسیاری از عملکردهای آن را مانند تنظیم ایمنی بدن و مقابله در برابر پاتوژن‌ها و جذب مواد غذایی و انرژی را کنترل می‌کنند (۲۸). در نتیجه بر هم خوردن ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش یا همان دیسبیوزیس می‌تواند ریسک فاکتور بسیاری از بیماری‌ها در انسان باشد. یکی از موارد مهمی که در بیماری التهابی روده مشاهده می‌شود، اختلال در عملکرد سد گوارشی است که در پاتوژن‌های بسیاری از بیماری‌ها دخیل است (۵، ۲۹).

میکروبیوتا دستگاه گوارش در کودکان

همان‌طور که اشاره شد، در سال‌های اولیه زندگی، میکروبیوتای دستگاه گوارش نسبتاً پویا است و این ساکنان اولیه نقش به‌سزایی بر سلامت میزبان در طول زندگی دارند. بنابراین، درک عواملی که میکروبیوتای دستگاه گوارش را در مراحل اولیه زندگی یک فرد تحت تأثیر قرار می‌دهند، حائز اهمیت است. در مرحله جنینی عوامل متعددی مانند رژیم غذایی و سلامت مادر در دوران بارداری، سلامت واژن و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در مادران باردار، می‌تواند بر میکروبیوتای دستگاه گوارش کودکان تأثیر بگذارد (۳۰). کلونیزاسیون باکتریایی دستگاه گوارش نوزادان زمانی شروع می‌شود که در داخل رحم قرار دارد و میکروبیوتای دستگاه گوارش مادر منبع اصلی میکروبیوتای سالم برای نوزاد است که در هفته‌های اولیه زندگی ادامه می‌یابد (۳۱).

از عوامل تأثیرگذار بر میکروبیوتای دستگاه گوارش در اوایل دوران نوزادی، می‌توان به نوع تولد، تغذیه، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در نوزادان اشاره کرد. اگر نوزاد به طور طبیعی به دنیا بیاید (زایمان واژینال)، نوزاد با میکروبیوتای واژن و روده مادر در تماس است. بنابراین، میکروبیوتای اصلی که در دستگاه گوارش نوزاد کلونیزه می‌شود، شبیه به ترکیب میکروبیوتای واژن است. از سوی دیگر، نوزادی که به روش سزارین به دنیا می‌آید با میکروبیوتا واژن مادر تماس پیدا نمی‌کند و جزء اصلی میکروبیوتا روده نوزاد در این مورد توسط محیط بیمارستانی و میکروبیوتا پوست مادر ایجاد می‌شود (۳۲). نوزادانی که بطور طبیعی به دنیا می‌آیند گونه‌های باکتریایی متشکل از جنس‌های مختلف از جمله لاکتوباسیلوس، پرووتلا، اشریشیا، باکتریوئیدها، بیفیدوباکتریوم و گونه‌های استرپتوکوک را نشان می‌دهند. نوزادان سزارین شده نسبت به میکروبیوتای نوزادانی که بطور طبیعی به دنیا می‌آیند تنوع کمتری داشتند، که ممکن است اثرات طولانی‌مدتی بر سلامت نوزادان داشته باشد، مانند پاسخ ایمنی قوی‌تر (۳۲).

اصلاح رژیم غذایی مادر، مانند تغییر مصرف چربی به کربوهیدرات یا تغییر مصرف قندهای خاص، با تغییرات قابل توجهی در ترکیب میکروبی شیره و ترکیب لیگوساکارید شیر انسان همراه است. مادران در زمان زایمان و شیردهی میکروبیوتا و متابولیت‌های خود را با نوزاد به اشتراک می‌گذارند و بنابراین سلامت مادر در دوران بارداری بر رشد جنین تأثیر می‌گذارد (۳۱). استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها با مهار رشد یا از بین بردن گونه‌های مفید و بیماری‌زا باعث تغییراتی در ترکیب میکروبیوتا دستگاه گوارش می‌شوند و در نتیجه رشد بیش از حد سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها را ممکن می‌کند و فرد را مستعد ابتلا به عفونت‌ها قرار می‌دهد (۳۳).

میکروبیوتای دستگاه گوارش در کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده

مطالعات نشان می‌دهد که میکروبیوتای دستگاه گوارش کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده ممکن است به طور بالقوه با میکروبیوتای دستگاه گوارش بزرگسالان مبتلا به بیماری متفاوت باشد. در بررسی‌های مختلف، کاهش تنوع در ترکیب جامعه میکروبیوتای دستگاه گوارش در نمونه‌های مدفوع و مخاطی از کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده مشاهده شده است. گزارش شده است که کودکان مبتلا دارای افزایش مقدار انتروکوک و کاهش قابل توجهی در آنایروستیس، بلوتیا، کوپروکوکوس، فکالیباکتریوم، رزبوریا، رومینوکوکوس و لاکنوسپیرا هستند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که دیسبیوزیس گزارش شده در بزرگسالان مبتلا به بیماری التهابی روده ممکن است در طول دوره کودکی ایجاد شود (۳۴). از دیگر باکتری‌هایی که در کودکان مبتلا به کرون کاهش یافته است، می‌توان به آکرمانسیتا موسینیفیلا اشاره کرد که ممکن است با ارائه پاسخ‌های مهم ضد التهابی در عملکرد سد گوارشی نقش داشته باشد (۳۵). همچنین فکالی باکتریوم پرانستی به عنوان یک باکتری محافظ مرتبط با بیماری، در بیماران اطفال مبتلا به بیماری التهابی روده کاهش یافت. گونه‌های انتروباکتریاسه (انتروباکتر و اشیشایا)، انتروکوکوس و فوزوباکتریوم در کودکان مبتلا افزایش یافته است و گزارش شده است که توانایی چسبیدن و حمله به سلول‌های اپیتلیال روده را دارند که منجر به پاسخ ایمنی التهابی می‌شود (۳۶، ۳۷). در سال‌های اخیر، شواهد مختلف نشان می‌دهد که تغییر در متابولیت‌های میکروبیوتای دستگاه گوارش و مسیرهای متابولیک باکتریایی ممکن است به روشن کردن مکانیسم دقیق علت و معلولی بین میکروبیوتای دستگاه گوارش و بیماری التهابی روده کمک کند، که ممکن است منجر به کشف جدید در مورد پاتوژنز و روش‌های درمان این بیماری شود (۳۴).

با وجود اینکه نقش اصلی و دقیق میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماری‌های التهابی روده و عواقب آن مشخص نشده است، مطالعات حاکی از رابطه عمیق و پیچیده بین میکروبیوتای دستگاه گوارش و بیماری التهابی روده است (۳۸). مطالعات فراوانی نشان داده است که، جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش افراد مبتلا به بیماری التهابی روده در مقایسه با افراد سالم، از نظر تنوع و فراوانی باکتری‌ها متفاوت است. همچنین ارتباط دیسبیوزیس با این بیماری، می‌تواند بیشتر از فاکتورهای محیطی و ژنتیکی باشد. استفاده از آنتی‌بیوتیک در اوایل کودکی با افزایش خطر ابتلا به بیماری کرون همراه است. در واقع، میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند عوامل بیماری‌زا را سرکوب کند و موجب تقویت تحمل ایمنی و ترمیم لایه اپیتلیال شود. دیسبیوزیس نه تنها ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش، بلکه ترکیب متابولوم را هم تغییر می‌دهد. از آن جایی که یکی از مکانسیم‌های میان‌کنش میکروبیوتای دستگاه گوارش با میزبان از طریق متابولیت‌های تولید شده است، در نتیجه تغییر متابولوم می‌تواند تأثیرات گسترده‌ای بر روی میزبان در پی داشته باشد (۳۹).

جدول شماره ۱- مقایسه میکروبیوتا بین مبتلایان و جمعیت افراد عادی

مطالعه انجام شده	میزان افزایش یا کاهش در بیماری	نوع باکتری مورد تحقیق در مدفوع
دکتر kolho و همکاران (۴۰)	کاهش در UC و CD	Ruminococcae (family) and Lachnospiraceae (family) roteobacteria (phylum)
Eliseo Papa و همکاران (۴۱) و Sila و همکاران (۴۲)	افزایش در UC و CD	Firmicutes (phylum)
Eliseo Papa و همکاران (۴۱) و Sila و همکاران (۴۲)	کاهش در UC و CD	Faecalibacterium prausnitzii (species) and bifidobacterial (order)
Christine Olbjørn و همکاران (۴۴)	کاهش در UC و CD	Akkermansia muciniphila (species)
Maukonen و همکاران (۴۵)	کاهش در UC و CD	Lachnospiraceae (family), Coriobacteriaceae (family), Escherichia coli (species)
Christine Olbjørn و همکاران (۴۶)	افزایش در UC و CD	And Prevotella (genus)

جدول ۱ خلاصه‌ای از تفاوت در فراوانی باکتری‌ها در جمعیت عادی و اطفال مبتلا به بیماری کرون کولیت اولسراتیو است. در این جدول رتبه آرایه شناختی باکتری‌ها در بخش نام باکتری به زبان انگلیسی در کنار آنها نوشته شده که به ترتیب به

صورت زیر می‌باشد. شاخه (phylum) / رده (class) / راسته (order) / خانواده (family) / گونه (genus) در تعداد زیادی از مطالعات مختلف انجام شده اتفاق نظر وجود ندارد، برای مثال در مطالعات مختلف خانواده باکتری بیفیدوباکتریاسه در یک تحقیق به صورت کاهشی در کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده بوده و در مطالعه دیگر به صورت افزایشی گزارش شده (۴۷، ۴۸). در جدول ۱ مطالعاتی وارد شده که در اکثریت مطالعات اثبات شده اند برای مثال شاخه باکتری فیرومیکوت‌ها و پروتئوباکتری‌ها که در تمام مطالعات در اطفال مبتلا به بیماری التهابی روده به ترتیب کاهش و افزایش پیدا می‌کنند (۴۹، ۵۰).

اهمیت نفوذپذیری سد گوارشی و ساختار آن

در حدود ۲۵۰۰ سال پیش، بقراط گفت: "همه بیماری‌ها از روده آغاز می‌شوند"، و او شواهدی باورنکردنی برای این گفته داشت که اخیراً با ایجاد بینش‌های جدید در مورد پاتوژن‌های بسیاری از بیماری‌های التهابی، مورد توجه قرار گرفته است (۵۱). در معرض خطر بودن یکپارچگی و تمامیت سد گوارشی در بیماری‌های التهابی روده مشاهده می‌شود (۵۲). سلول‌های اپیتلیال دستگاه گوارش از طریق پروتئین‌های اتصالات محکم و مولکول‌های اتصالی دیگر با هم در ارتباط هستند و در حالت نرمال نفوذپذیری نسبی دارند. در صورتی‌که در شرایط بیماری، افزایش نفوذپذیری سد گوارشی ممکن است به میکروارگانیسیم‌های مضر، سموم و آنتی‌ژن‌های آنها این امکان را دهد که نشت کنند و وارد جریان خون بشوند و در نتیجه باعث واکنش‌های سیستمیک شوند. این شرایط سندرم روده نشت پذیر نامیده می‌شود (۵). این شرایط به مولکول‌های مشتق شده از باکتری اجازه می‌دهد وارد مخاط شود و آبشار سیگنالینگ غیرقابل کنترل التهاب را فعال کنند. همچنین تغییر بیان پروتئین‌های اتصالات محکم در بیماران کولیت اولسراتیو و کرون دیده می‌شود (۵۳) یکی از موارد نشت کننده در این سندرم، لیپوپلی ساکارید باکتری‌های گرم منفی می‌باشد. ورود لیپوپلی ساکارید به همراه سایر توکسین‌ها می‌تواند منجر به بروز اندوتوکسمی متابولیک در افراد شود. اندوتوکسمی متابولیک شرایطی است که در آن سطح لیپوپلی ساکارید خون، بدون وجود عفونت آشکار، افزایش می‌یابد. پیشنهاد شده است که این شرایط منجر به بروز بیماری‌های مزمن التهابی مانند چاقی، دیابت نوع دو، بیماری کبد چرب غیر الکلی، پانکراتیت، اسکروز جانبی آمیوتروفیک و بیماری آلزایمر شود. اگرچه رابطه علیتی بین اندوتوکسمی متابولیک و شروع بیماری‌ها مشخص نیست، اما انتظار می‌رود در آینده از نظر پیشگیری و درمان بیماری، یک هدف جالب باشد. مطالعات نشان داده است افزایش نفوذ پذیری کولون با افزایش مقدار لیپوپلی ساکارید موجود در جریان خون، ارتباط نزدیکی دارد (۵۴، ۵۵).

سلول‌های اپیتلیال روده بطور مستقیم با انواع مختلفی از فاکتورهای بیگانه (xenobiotic factors) شامل میکروارگانیسیم‌های بیماری‌زا، آنتی‌ژن‌های مواد غذایی و حتی ترکیبات سمی در تماس هستند. این فاکتورها بیگانه می‌توانند سیستم ایمنی فرد را فعال کنند. سد گوارشی مانند یک مانع فیزیکی بین محتویات فضای لومن و سیستم ایمنی عمل می‌کند و از بدن در برابر پاتوژن‌ها و ذرات خارجی محافظت می‌نماید، و در عین حال تبادل آب، یون‌ها و ماکرومولکول‌های غذایی را بین لومن روده و بافت‌های زیرین آن کنترل می‌کند. سد گوارشی از سه بخش، شامل لایه مخاط موکوس (mucus layer)، سیستم ایمنی مخاطی (Mucosal immune system) موجود در لامینا پروپریا و سد اپیتلیالی (epithelial barrier) تشکیل شده است. سد اپیتلیالی شبکه پیچیده‌ای از پروتئین‌ها می‌باشد که سلول‌های اپیتلیال روده را به صورت ثابت و متصل به یکدیگر نگه داشته اند. این شبکه پیچیده پروتئینی، اتصالات سلولی نامیده می‌شود. اتصالات سلولی بر اساس عملکرد به سه گروه مختلف شامل اتصالات شکاف دار (Gap junctions)، اتصالات لنگری (Anchoring junctions) و اتصالات محکم (Tight junctions) طبقه بندی می‌شوند (۵۶).

اتصالات محکم نقش مهمی در کنترل نفوذپذیری دستگاه گوارش ایفا می‌کنند. انتقال مواد مختلف از یک سمت لایه اپیتلیال به سمت دیگر آن، می‌تواند از طریق مسیرهای پاراسلولار (paracellular pathway) صورت بگیرد. در مسیر پاراسلولار، انتقال مولکول‌ها از طریق فضای لابهلای سلول‌ها و با عبور از میان روزه‌های اتصالات محکم انجام می‌شود. اتصالات محکم دارای نفوذپذیری انتخابی می‌باشند و بر اساس اندازه و بار الکتریکی یون‌ها به آن اجازه عبور می‌دهند. (۱۸).

تنظیم نفوذپذیری پاراسلولار توسط اتصالات محکم انجام می‌شود. افزایش میزان نفوذپذیری پاراسلولار ناشی از اتساع ساختار اتصالات محکم است که موجب می‌شود ابعاد روزنه اتصالات محکم افزایش پیدا کند. نفوذ پذیری پاراسلولار به سه نوع، مسیر روزنه ای (pore pathway)، مسیر نشتی (leak pathway) و مسیر بدون حصار (unrestricted pathway)، تقسیم می‌شوند. در مسیر روزنه‌ای مولکول‌های کوچک بر اساس بار الکتریکی و اندازه انتخاب می‌شوند. رایج‌ترین مولکول‌هایی که از مسیر روزنه‌ای عبور می‌کنند آب و کاتیون‌ها هستند. این مسیر بیشتر توسط کلاودین‌ها (Claudins) کنترل می‌شود. در مسیر نشتی (leak pathway) است که در آن توانایی اتصالات محکم برای انتخاب مولکول‌ها، بر اساس بار الکتریکی و اندازه کاهش یافته و مولکول‌های بزرگی تا ابعاد ۶۰ انگستروم می‌توانند از آن عبور کنند. این ابعاد اجازه ورود به باکتری‌ها را نمی‌دهد، اما محصولات آنها مانند لیپوپلی‌ساکارید ممکن است از مسیر نشتی عبور کنند. نفوذپذیری این مسیر توسط اوکلودین (Occludin) و Zo-1 تنظیم می‌شود (۵۷، ۵۸). در زمانی که اتصالات محکم از بین رفته باشند مسیر بدون حصار ایجاد می‌شود. در این شرایط سلول‌های اپیتلیال دچار آسیب جدی شده‌اند و ماکرومولکول‌های بزرگ و یا حتی یک باکتری کامل می‌تواند از سد اپیتلیالی عبور کند (۵۷).

چگونگی تنظیم عملکرد سد اپیتلیالی توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش

میکروبیوتای دستگاه گوارش و متابولیت‌های تولید شده توسط آن، می‌توانند بر عملکرد سد گوارشی از جمله تمامی تسلول‌های اپیتلیوم گوارشی اثر گذاشته و عملکرد این سلول‌ها را تنظیم نمایند (۵۹). سد اپیتلیالی روده یک محیط پیچیده می‌باشد که در معرض اجزای مختلف مواد غذایی و بسیاری از باکتری‌های کامنسال قرار دارد. باکتری‌های کامنسال موجود در روده می‌توانند با هدف قرار دادن مسیرهای مختلف داخل سلولی، بیان و توزیع پروتئین‌های اتصالات محکم را تغییر دهند و بدین ترتیب عملکرد سد اپیتلیالی روده را تنظیم نمایند (۶۰). مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی از طریق اثر بر بیان پروتئین‌های اتصالات محکم، محل قرارگیری اتصالات محکم در غشا و تغییرات پس از ترجمه آنها، می‌توانند عملکرد سد اپیتلیالی را کنترل نمایند (۶۱).

همان‌طور که اشاره شد میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند با اثر بر مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی عملکرد سد اپیتلیالی دستگاه گوارش را تنظیم نماید و از این طریق در ایجاد یا پیشرفت بیماری‌های التهابی روده نقش داشته باشد (۵). (۵۳). به عنوان مثال در سال ۲۰۰۹ مطالعه‌ای به بررسی اثرات لاکتوباسیلوس رامنوسوس بر اختلال عملکرد سد اپیتلیالی روده و نفوذپذیری پاراسلولار در رده سلولی Caco-2 تحت تیمار با فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) پرداخت. لاکتوباسیلوس رامنوسوس به طور مؤثر اختلال سد اپیتلیالی ناشی از TNF- α را بهبود بخشید. محققان این تأثیر مثبت بر سد اپیتلیالی را به افزایش میزان پروتئین Zo-1 نسبت دادند و بیان کردند که، لاکتوباسیلوس رامنوسوس در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش، مانند بیماری التهابی روده مفید خواهد بود (۶۲).

همچنین Barrett و همکارانش نشان دادند باکتری کامنسال باکترئیدس تتاتتومیکرون و پروبیوتیک‌های استرپتوکوکوس ترموفیلوس و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس در تنظیم نفوذپذیری سلول‌های اپیتلیوم گوارشی انسان نقش دارند. در این تحقیق، باکتری‌های ذکر شده از طریق تأثیر بر اتصالات محکم در رده سلولی Caco-2 و HT29 موجب بهبود عملکرد سد گوارشی شدند (۶۳). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که تیمار باکتری اشرشیا کلای گونه Nissle 1917 می‌تواند منجر به افزایش بیان پروتئین ZO-2 و توزیع مجدد آن در رده سلولی اپیتلیوم گوارشی شود (۶۴). اثر این باکتری بر روی موش‌های فاقد میکروب (GF) نیز مورد آزمایش قرار گرفت. در موش‌هایی که فقط با اشرشیا کلای کلونیزه شده بودند، افزایش بیان mRNA و پروتئین Zo-1 و Zo-2 در سلول‌های اپیتلیال گوارشی مشاهده شد. همچنین مشخص شد که این باکتری با بهبود یکپارچگی سد گوارشی، مانع از به وجود آمدن سندروم روده نشتی می‌شود (۶۵). باکتری لاکتوباسیلوس پلانتروم از طریق تنظیم بیان ژن‌های اتصالات محکم مانند zo-1 و occludin، باعث بهبود عملکرد سد گوارشی در رده سلولی Caco-2 می‌شود (۶۶). این باکتری از طریق تحریک مسیر سیگنالینگ مربوط به گیرنده TLR2 در سلول‌های اپیتلیالی، باعث تقویت عملکرد Zo-1 و Occludin در روده می‌شود (۶۷).

در سال ۲۰۱۳، اثر باکترئوئیدس فراژیلیس کامنسال بر نفوذپذیری سدایتالی کولون موش، در موسسه فناوری کالیفرنیا انجام گرفت. در این موش‌ها جمعیت میکروبیوتا و سدگوارشی دچار اختلال شده و بیان پروتئین‌های اتصالات محکم مانند Occludin و Zo-1 در بافت کولون کاهش یافته بود. خوردن باکتری باکترئوئیدس فراژیلیس به موش‌ها، موجب کاهش بیشتر Occludin و Zo-1 در بافت کولون شد (۶۸). در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۹، اثر باکتری آکرمانسیا موسینیفیلایا بر بیان ژن اتصالات محکم در اپیتلیوم گوارشی انسان انجام گرفت. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که باکتری آکرمانسیا موسینیفیلایا بطور قابل ملاحظه‌ای باعث افزایش بیان ژن‌ها Occludin و Zo-1 در رده سلولی Caco-2 شدند (۶۸).

قابلیت استفاده از میکروبیوتای دستگاه گوارش در تشخیص، غربالگری، درمان و پیگیری درمان

تشخیص و درمان دیرهنگام کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده، به دلیل ثابت نبودن علائم این بیماری در اطفال است که عواقب مخربی به دنبال دارد. مجموعه مطالعات کنونی نشان دهنده پتانسیل زیاد میکروبیوتای دستگاه گوارش به عنوان روش کمکی تشخیصی اند. همچنین میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند در تشخیص فنوتیپ بیماری یعنی افتراق بیماری کرون و کولیت اولسراتیو نیز بسیار کمک کننده باشند برای مثال در مطالعه کریستسین و همکاران، بین فراوانی باکتری‌های *Eubacterium eligens* و *Eubacterium ventriosum* و *Alistipes finegoldii* و *Anaerostipes hadrus* بین بیماری کولیت اولسراتیو و بیماری کرون اختلاف وجود داشته است (۴۴). در رابطه با غربالگری کودکان نیز می‌توان از این مطالعاتی که ترکیب و میزان میکروبیوتای دستگاه گوارش در سنین مختلف کودکان و مقایسه آن با کودکان مشکوک انجام شده استفاده کرد. بر اساس نتایج ارزیابی مدفوع کودکانی که وارد این غربالگری می‌شوند و بررسی میکروبی روده این کودکان نشان دهنده بیماری التهابی روده هستند، می‌توان قدم بعدی تشخیص بیماری التهابی روده مانند کولونوسکوپی را برای این بیماران جهت دهی کرد (۴۱). مطالعاتی که به بررسی میکروبیوتای دستگاه گوارش بین اطفال مبتلا به بیماری التهابی روده و خواهر و برادران آنها پرداخته‌اند نشان دهنده دیسبیوزیس، بیشتر بودن فراوانی باکتری‌های مضر و تغییر میکروبیوتا به سمت سویه‌های باکتری حامل ژن مقاومت آنتی بیوتیکی شناخته شده‌اند، که نشان دهنده قابلیت خواهران و برادران بیماران به عنوان اهداکنندگان بالقوه مدفوع مناسب (پیوند مدفوع) برای درمان کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده‌اند (۶۹). از درمان پروبیوتیک با باکتری‌های مختلف بسیار در درمان بیماری‌های التهابی روده اطفال استفاده شده که گایدلاین‌های مختلفی بر اساس آن نوشته شده. در بررسی این گایدلاین‌ها بیشتر آن‌ها به استفاده اشیریشیا کلی نیسل در درمان کولیت اولسراتیو تاکید داشته‌اند و برای درمان بیماری کرون اطلاعاتی در گایدلاین‌ها ذکر نشده است (۷۰).

درمان کنونی برای کودکانی که مبتلا به بیماری التهابی روده‌اند شامل داروهایی مانند *Infliximab (anti-TNF- α)*، کورتیکواستروئیدها، تغذیه انحصاری روده‌ای و غیره است. مطالعات بسیاری حاکی از این‌اند که در درمان اطفال مبتلا با این داروها می‌توان از میکروبیوتا در آزمایش روده به عنوان فاکتور نشان دهنده مسیر بهبودی چگونگی اثر بخشی درمان در کودکان بیمار استفاده کرد. برای مثال مطالعه ای توسط *Kolho* و همکارانش بر روی اطفال مبتلا به بیماری التهابی روده قبل از درمان و بعد از درمان با *Infliximab (anti-TNF- α)* انجام شده که نشان می‌دهد میکروبیوتای بیماران که به درمان جواب داده‌اند و علائم آن‌ها کمتر شده، بیشتر به گروه کنترل شبیه است تا بیماران که به درمان جواب نداده‌اند (۴۰). در مطالعه دیگری دسته باکتریایی *Bacilli* و *Clostridia* در اطفالی که با داروی *Infliximab (anti-TNF- α)* بیماری آنها خاموش شده بیشتر از مبتلایانی که به درمان پاسخ نداده‌اند بوده است (۷۱).

به جز تفاوت باکتریایی در مبتلایانی که به درمان پاسخ داده‌اند و مبتلایانی که پاسخ نداده‌اند، دیده شده الگو رشد باکتری‌ها در اطفال مبتلا به بیماری التهابی روده که به کورتیکواستروئید و تغذیه انحصاری روده‌ای بعد از هشت هفته پاسخ داده‌اند، به صورت خوشه‌ای نزدیک‌تر به هم رشد می‌کنند تا اطفال مبتلا که تازه تشخیص داده شده‌اند و تحت درمان نیستند (۷۲).

نقش تغذیه در میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران مبتلا به IBD

در اینجا به تأثیر چربی‌ها، پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و فیبرها در شروع IBD و چگونگی تأثیر آنها بر پیشرفت بیماری می‌پردازیم. تا آنجا که ما می‌دانیم، بروز IBD زمانی افزایش می‌یابد که رژیم غذایی غربی رایج شود، به ویژه در کشورهایی

که قبلاً در آن شیوع کم بود، مانند جنوب اروپا و آسیا، که منجر به این گمانه زنی می‌شود که رویکرد تغذیه ممکن است با پیشرفت بیماری مرتبط باشد.

چربی‌ها

رابطه بین رژیم غذایی با مصرف زیاد چربی (HFD) و IBD برای اولین بار زمانی که افزایش بروز CD پس از معرفی مارگارین در اروپا در آغاز قرن بیستم مشاهده شد و بعداً در مطالعات بر روی ژاپنی‌ها، ارتباط مصرف چربی و بروز CD و UC مشاهده گردید (۷۳). این ارتباط اکنون بر اساس مطالعات مختلف رژیم غذایی مورد شاهدهی به خوبی ثابت شده است و HFD به عنوان یک عامل خطر خاص برای ایجاد IBD در نظر گرفته می‌شود. مطالعات عمیق تر تأثیر متفاوتی بر پاتوژن بیماری انواع مختلف چربی‌ها را نشان می‌دهد. توجه ویژه‌ای به نقش متفاوت اسیدهای چرب ضروری با چند باندغیراشباع $\omega-3$ و $\omega-6$ (PUFA) با مطالعات متعدد نشان داده است که $\omega-3$ PUFA ضد التهاب است، در حالی که $\omega-6$ PUFA پیش التهابی و متعادل است. نسبت $\omega-3$ به $\omega-6$ PUFA برای هموستاز ضروری است. در واقع، رژیم‌های غذایی غربی معمولاً شامل نسبت بالای $\omega-6$ به $\omega-3$ است که منجر به احتمال بیشتر ابتلا به IBD می‌شود (۷۴).

سایر چربی‌هایی که در افزایش خطر ابتلا به IBD نقش دارند تری گلیسیریدهای زنجیره بلند (LCT) هستند که تکثیر لنفوسیت‌های روده را تحریک می‌کنند و واسطه‌های التهابی را تنظیم می‌کنند. تری گلیسیریدهای زنجیره متوسط (MCT)، در عوض، تولید اینترلوکین ۸ (IL-8) - یک واسطه جذب کننده نوتروفیل که بیش از حد در مخاط بیماران IBD بیان می‌شود را سرکوب می‌کنند و بنابراین ضد التهاب هستند (۷۵).

افزایش خطر در نتیجه رژیم HFD ممکن است هم به دلیل افزایش نفوذپذیری روده و هم به دلیل تغییر میکروبیوتای روده باشد. در واقع، بیشتر افراد سالمی که به مدت یک ماه از رژیم غذایی HFD پیروی می‌کردند، سطوح اندوتوکسین‌های پلاسمایی آنها افزایش می‌یافت، حتی اگر دچار التهاب نشدند (۷۶). مکانیسم افزایش نفوذپذیری ممکن است شامل بیان کم آکلودین‌ها باشد که برخی از پروتئین‌ها اتصالات محکم اپیتلیال را تشکیل می‌دهند. مطالعات حیوانی به وضوح نشان می‌دهد که رژیم غذایی HFD میکروبیوتا را تغییر می‌دهد و به گسترش پاتوبیونت‌ها کمک می‌کند، مشابه آنچه در بیماران IBD مشاهده شد (۷۷).

پروتئین‌ها

مطالعات اخیر مصرف پروتئین بالا را با تغییرات در بروز IBD مرتبط می‌کند، که نشان می‌دهد مصرف پروتئین بالا از منابع مختلف، از جمله گوشت قرمز، ماهی، تخم‌مرغ، شیر، پنیر، آجیل نیز ممکن است یکی از عوامل تعدیل کننده بروز IBD باشد. یک بررسی آینده‌نگر دو ساله روی ۶۷/۵۸۱ زن میانسال نشان داد که پروتئین حیوانی ماهی یا گوشت، به استثنای آنهایی که از تخم‌مرغ یا لبنیات تهیه می‌شوند، با افزایش رشد IBD مرتبط است (۷۸). یک مطالعه آینده نگر در مورد سیر بالینی و عود بیماران UC نشان داد که مصرف زیاد گوشت با افزایش قابل توجهی خطر عود همراه است (۷۹). با این حال، مطالعات دیگر، روی تعداد زیادی از بیماران، نتوانستند ارتباطی بین مصرف پروتئین بالا و افزایش بروز UC پیدا کنند (۸۰). مکانیسم‌های اساسی نقش پروتئین‌ها به عنوان عامل تعدیل کننده شروع IBD تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. حدس زده شده است که تخریب پروتئین حیوانی در روده ممکن است بسترهایی ایجاد کند که به نفع تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و در نتیجه بهبود عملکرد سلول‌های اپی تلیال روده گردد.

کربوهیدرات‌ها

کربوهیدرات‌ها با توجه به درجه پلیمریزاسیونشان، پروفایل جذب متفاوتی در روده نشان می‌دهند. روده کوچک کربوهیدرات‌ها را هیدرولیز و جذب می‌کند در حالی که گونه‌های میکروبی موجود در روده بزرگ، فروکتولیگوساکاریدها و گالاکتولیگوساکاریدها را همراه با اینولین تجزیه می‌کنند. فیبرهای نامحلول هضم نمی‌شوند و حجم مدفوع را افزایش می‌دهند. مطالعات اولیه در اواخر دهه ۱۹۷۰ برای اولین بار نشان داد که کربوهیدرات‌ها می‌توانند یک عامل خطر برای CD باشند (۸۱). بعدها، چندین مطالعه ارتباط بین مصرف قند بالا و فیبر کم با IBD، و به ویژه با بروز CD، با تأثیر متفاوت

کربوهیدرات‌های مختلف را برجسته کردند. یک مکانیسم احتمالی زیربنای اثرات کربوهیدرات‌ها بر میکروبیوتای روده، عدم تعادل در جذب روده‌ای است که منجر به وجود پروفایل‌های قندی متفاوت در لومن روده می‌شود که به نفع رشد بیش از حد پاتوبیون‌های خاص است. این فرضیه با مشاهداتی که سوء جذب فروکتوز و عدم تحمل لاکتوز با IBD مرتبط است (۸۲) و با مشاهدات روی حیوانات که نشان می‌دهد مصرف کربوهیدرات‌های زیاد به دیس بیوزیس کمک می‌کند، مطابقت دارد. چنین مشاهداتی منجر به فرمولاسیون چندین رژیم غذایی با مصرف کم یا انتخابی کربوهیدرات شده است. مصرف کم فیبر نیز با افزایش بروز IBD مرتبط است (۸۲). فیبرها در روده بزرگ تخمیر می‌شوند، جایی که تنوع باکتریایی را تقویت می‌کنند، موانع مخاطی را حفظ می‌کنند و تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر را تحریک می‌کنند که به نوبه خود، هموستاز روده را تعدیل می‌کند و التهاب را کاهش می‌دهد. در حالی که، در بیماران IBD کاهش گونه‌های باکتریایی تولید کننده بوتیرات و همچنین کاهش بیان ناقلان بوتیرات مشاهده می‌شود.

افزودنی‌های غذایی

افزودنی‌های غذایی برای حفظ و افزایش کیفیت غذا و بهبود طعم غذاهای فرآوری شده استفاده می‌شود. آنها می‌توانند مواد پوشش دهنده و رنگ آمیزی، پرکننده‌ها یا تثبیت کننده‌ها باشند. در سال‌های اخیر، توجه به اثرات افزودنی‌های غذایی در تکامل بیماری‌های التهابی روده شده است (۸۳). حدس زده شده است که عناصری مانند کاراگینان منبع گوگرد برای باکتری‌های کاهنده سولفات (SRB) مانند *B.wadsworthia* هستند. نشان داده شده است که سولفید هیدروژن (H_2S) تولید شده دارای اثرات التهابی مضر در روده بزرگ، از جمله آسیب DNA است. امولسیفایرها، مولکول‌های شوینده مانند کربوکسی متیل سلولز و پلی سوربات-۸۰، به طور گسترده در غذاهای فرآوری شده وجود دارند. آنها ممکن است باعث آسیب در لایه مخاطی با تغییر در میکروبیوم و بدتر شدن کولیت در مدل‌های آزمایشی حیوانی شوند (۸۴). سایر عوامل عبارتند از: مالتودکسترین که به عنوان پرکننده یا غلیظ کننده استفاده می‌شود (میکروبیوت‌های روده را تحت تأثیر قرار می‌دهد، لایه مخاطی را مختل می‌کند و می‌تواند در انتروکولیت نکرروزان دخیل باشد)، شیرین کننده‌های مصنوعی بدون کالری که عمدتاً در بسیاری از نوشیدنی‌های رایج وجود دارند (القا کننده دیس بیوز و التهاب مخاطی)، نانوذرات معدنی، رنگ‌های غذایی مانند دی اکسید تیتانیوم (نشان داده شده است که باعث ایجاد التهاب روده و افزایش استرس اکسیداتیو در موش‌ها می‌شود) و عوامل ضد میکروبی (میکروویلی‌های روده آسیب می‌بیند و سد اپیتلیال روده را مختل می‌کند) (۸۴).

IBD و رژیم‌های غذایی

سناریویی که در پاراگراف‌های قبلی بیان شد، نشان می‌دهد که چگونه بروز و سیر بیماری IBD به تأثیر متقابل بین استعداد ژنتیکی و قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی مختلف، از جمله مصرف غذا، بستگی دارد که برخی از اجزای غذایی احتمالاً تأثیر منفی دارند، در حالی که برخی دیگر احتمالاً تأثیر مثبتی دارند. با توجه به این سناریو، علاقه فزاینده‌ای به رژیم غذایی به عنوان یک عامل محیطی به راحتی قابل تغییر و بنابراین به عنوان یک گزینه پیشگیرانه یا درمانی ممکن برای IBD داده شده است (۸۵). در واقع، خود بیماران IBD اهمیت بیشتری به رژیم غذایی در تأثیرگذاری بر علائم خود نسبت می‌دهند تا درمان دارویی.

رژیم غذایی با کربوهیدرات خاص (SCD)

رژیم غذایی کربوهیدرات خاص (SCD) در دهه ۱۹۲۰ به عنوان درمانی برای بیماری سلیاک توسعه یافت و با توجه به نتایج مثبت کاربرد آن در درمان UC بعداً به عنوان رویکردی برای مدیریت IBD (۸۶) پیشنهاد شد. SCD، که باید برای یک سال در حین شعله‌ور شدن بیماری شروع شده و سپس برای یک سال دیگر پیگیری شود (و بعداً در صورت بروز مجدد علائم از سر گرفته شود)، شامل حذف کربوهیدرات‌های پیچیده‌تر است، بر این اساس که وقتی به روده بزرگ می‌رسند، هنوز هضم نشده‌اند، باعث تخمیر می‌شوند و رشد بیش از حد باکتری‌ها و مخمرها، تغییر میکروبیوم به سمت یک پروفایل پیش التهابی، در نهایت باعث ایجاد IBD می‌شود (۸۷). ساکاریدهای ساده (تک) در عوض، شامل می‌شوند و مشکلی ایجاد نمی‌کنند. غذاهای مجاز شامل گوشت‌های فرآوری نشده، بیشتر سبزیجات و میوه‌های تازه، همه چربی‌ها و روغن‌ها، پنیرهای کهنه و ماست بدون لاکتوز هستند. غذاهای ممنوعه شامل شیر، غلات، پنیرهای نرم و شیرین کننده‌های غیر

عسلی است (۸۵). هنگام تغییر مجدد به یک رژیم غذایی کنترل نشده، معرفی مجدد غذای ممنوعه یک نوع غذا در یک زمان اتفاق می افتد.

رژیم کم FODMAP

رژیم غذایی کم FODMAP، مشابه SCD، شامل کاهش کربوهیدرات‌های ضعیف جذب شده و بسیار قابل تخمیر (مونوساکاریدها، دی ساکاریدها، اولیگوساکاریدها و پلی آل ها) است، با این تفاوت که مصرف مونوساکارید در SCD ترجیح داده می‌شود، در حالی که در FODMAP منع می‌شود. فرض اساسی این دو رژیم غذایی مشابه است، یعنی کربوهیدرات‌هایی که جذب ضعیفی دارند ممکن است منجر به دیس بیوز روده بزرگ، التهاب، تخمیر، ترشح آب و اتساع لومن شوند (۸۸). غذاهای سرشار از FODMAP که بنابراین باید در رژیم غذایی کم FODMAP کنار گذاشته شوند شامل لبنیات با لاکتوز بالا، سبزیجات/میوه های فروکتوز اضافی و غذاهای غنی از فروکتان/گالاکتان ها و پلیول ها هستند. مصرف کم و منظم غذاهای با FODMAP متوسط مجاز است. غذاهای کم FODMAP مانند لبنیات فاقد لاکتوز، فروکتان کم و گالاکتان از سبزیجات و فروکتوز کم مجاز هستند. در ابتدای این رویکرد تغذیه ای، بیماران باید ۴ تا ۶ هفته اولیه از رژیم غذایی FODMAP پیروی کنند، و به دنبال آن، FODMAP ها را مجدداً در حین نظارت بر علائم، با هدف رسیدن به مصرف FODMAP که همچنان علائم را مدیریت می کند، معرفی کنند (۸۹). رژیم غذایی FODMAP باید تحت نظارت یک متخصص تغذیه دنبال شود تا از خطر کمبود ریزمغذی ها یا بدتر از آن سوءتغذیه جلوگیری شود (۸۵).

رژیم غذایی بدون گلوتن

رژیم غذایی بدون گلوتن نقش روشنی در مدیریت بیماری سلیاک دارد که شامل حذف گلیادین است. غذاهای مجاز شامل غلات بدون گلوتن از ذرت و برنج، مرغ یا گوشت تازه، میوه ها، سبزیجات و لبنیات است. این رژیم همچنین توسط افرادی که از حساسیت به گلوتن غیر سلیاک (NGCS) رنج می‌برند، انجام می‌شود، یعنی افرادی که هنگام حذف گلوتن علائم مشابه IBS را بهبود می‌بخشند، حتی اگر فاقد ویژگی‌های ژنتیکی و ایمونولوژیکی تعریف‌کننده بیماری سلیاک باشند (۸۵ و ۹۰). اینکه چگونه این رژیم ممکن است برای بیماران مبتلا به IBD مفید باشد، مشخص نیست (۸۵) یک مکانیسم احتمالی ممکن است شامل غیرفعال شدن سیستم ایمنی توسط مهارکننده‌های آمیلاز-تریپسین (پروتئین‌های موجود در گندم و گلوتن تجاری) و/یا آگلوتینین جوانه گندم باشد، مانند NGCS (۹۱)، اما گلیادین همچنین ممکن است نفوذپذیری روده و انتقال باکتری‌ها را افزایش دهد. علاوه بر این، رژیم غذایی بدون گلوتن همچنین شامل مصرف کم FODMAPs است، با مزایای احتمالی که قبلاً برای آن رویکرد ذکر شده است (۹۱). مجدداً، رژیم بدون گلوتن به دلیل پیامدهای بالقوه آن، از جمله کمبود ریزمغذی‌ها و فیبر غذایی، باید تحت نظارت یک متخصص دی‌صلاح انجام شود (۸۵).

رژیم ضد التهابی

رژیم ضد التهابی مبتنی بر هدف کاهش التهاب با مصرف مواد مغذی گیاهی و ادویه‌های ضدالتهابی و اسیدهای چرب غیراشباع امگا ۳ (از ماهی) است. به فرد توصیه می‌شود روزانه میوه و سبزیجات مصرف کند که ترکیبات ضد التهابی مانند ویتامین های B3، B6، E، C، بتاکاروتن و همچنین روی و منیزیم را فراهم می‌کند. پروتئین های حیوانی مجاز هستند اما پروتئین‌های گیاهی از حبوبات توصیه می‌شود (۸۵). یک کاربرد عملی توسط Olendzki و همکاران ارائه شده است (۹۲) که یک رژیم غذایی ضد التهابی برای بیماران IBD ایجاد کرد که رژیم غذایی برای (IBD-AID) نام داشت. این رژیم غذایی با SCD متفاوت است زیرا امکان مصرف برخی غلات، گلوتن و غذاهای پروبیوتیک را فراهم می کند، با هدف رفع برخی از کمبودهای SCD و شامل مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در حالی که اسیدهای چرب کل و اشباع را کاهش می‌دهد. این رژیم به چهار مرحله با دسته ها و بافت های غذایی متفاوت تبدیل می‌شود.

رژیم غذایی مدیترانه‌ای

رژیم مدیترانه‌ای تا حدودی شبیه رژیم ضد التهابی است زیرا شامل مصرف مواد مغذی گیاهی، چربی های غیراشباع مانند روغن زیتون جایگزین اسیدهای چرب اشباع و ترانس، چربی های غیر اشباع امگا ۳، سبزیجات، غلات کامل با فیبر بالا،

آجیل و مصرف کم گوشت قرمز است (۹۳). پایبندی به این رژیم غذایی با کاهش نشانگرهای التهابی مرتبط است. این رژیم غذایی به عنوان یک استراتژی ممکن برای مقابله با IBD امیدوارکننده به نظر می‌رسد، زیرا شواهدی وجود دارد (۹۴)، زمانی که رژیم‌های غذایی قبل از بیماری را در نظر می‌گیریم، که رژیم‌های غذایی با میوه و فیبر بالا از CD محافظت می‌کند، و مصرف سبزیجات عالی از ایجاد UC جلوگیری می‌کند، در حالی که مصرف زیاد گوشت، اسیدهای چرب امگا ۶، اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه و چربی‌های کل با افزایش بروز CD و UC مرتبط هستند. متفاوت از سایر رویکردهای غذایی، رژیم مدیترانه‌ای کمتر مستعد قرار گرفتن بیمار در معرض کمبودهای تغذیه‌ای است (۸۵).

سایر مداخلات تغذیه‌ای

سایر مداخلات تغذیه‌ای بر مشاهدات میزان بروز IBD مختلف بر اساس مواجهه با اجزای مختلف غذا تکیه دارند. به عنوان مثال، با توجه به اثر ضد التهابی PUFA ۳-۵، به عنوان عوامل مکملی که احتمالاً امکان مدیریت IBD را می‌دهد، بررسی شده است. در واقع، چندین گزارش نشان داد که مکمل PUFA ۳-۵ پارامترهای التهابی را کاهش می‌دهد اما تأثیری بر فعالیت بیماری یا میزان عود ندارد (۹۵). علاوه بر این، دو کارآزمایی بالینی در مورد مکمل‌سازی با PUFA ۳-۵ نتایج متفاوتی را برای UC نشان دادند و به این نتیجه رسیدند که مکمل نمی‌تواند از عود CD جلوگیری کند (۹۶ و ۹۷). به جای مکمل صرف، نتایج یک تحقیق دیگر نشان می‌دهد که یک رویکرد متفاوت، با متعادل کردن PUFA ۳-۵ و PUFA ۶-۵، می‌تواند مؤثرتر باشد، زیرا بیماران IBD با نسبت واحد ۳-۵/۶-۵ نرخ بهبودی بالاتری را نشان دادند (۹۸). به طور مشابه، مشاهده که رژیم‌های غذایی غنی از تری‌گلیسیریدهای زنجیره بلند (LCT) بروز IBD را افزایش می‌دهد، نشان می‌دهد که رژیم‌های کم LCT ممکن است در القای بهبودی IBD مؤثر باشند (۹۹). با این حال، شواهد بالینی بیشتری برای تعیین اینکه آیا چربی‌های دارای اثرات ضد التهابی ممکن است از نظر درمانی در IBD مفید باشند، مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

میکروبیوتای دستگاه گوارش نقش بسزایی در بهبود یا تشدید بیماری التهابی روده کودکان دارد. تغییرات جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش و اثر آن بر مسیرهای سیگنالینگ کنترل‌کننده نفوذپذیری سد گوارشی، از عوامل مهمی هستند که بر این بیماری اثر می‌گذارند. همچنین از مطالعه پروفایل میکروبیوتا در مدفوع کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده می‌توان در تشخیص، غربالگری، درمان کودکان استفاده کرد. از سوی دیگر مطالعات متعددی تأثیر تغذیه بر میکروبیوتای روده را نشان داده‌اند. به نظر می‌رسد قدم بعدی برای استفاده از میکروبیوتا در بیماری التهابی روده کودکان، بررسی بالینی آن با استانداردهای کنونی در هر مرحله از بیماری باشد. امید است که در آینده با مطالعات بیشتر بر روی میکروبیوتای دستگاه گوارش، و تأثیر رژیم غذایی بر آن، گام مهمی در جهت مداخلات تغذیه‌ای هدف‌دار به منظور تغییر فراوانی باکتری‌های دستگاه گوارش و همچنین بهبود کودکان مبتلا به بیماری التهابی روده برداشته شود.

تشکر و قدردانی

از تمامی مشارکت‌کننده در این مقاله کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض در منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند هیچ گونه تعارض منافی در مورد این مقاله وجود ندارد.

REFERENCES

1. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2023;151(1).
2. Comito D, Romano C. Dysbiosis in the pathogenesis of pediatric inflammatory bowel diseases. *Int J Inflamm*. 2012;2012:687143.
3. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-60.

4. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011;11:7.
5. Binienda A, Twardowska A, Makaro A, Salaga M. Dietary Carbohydrates and Lipids in the Pathogenesis of Leaky Gut Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21).
6. Fritsch J, Abreu MT. The Microbiota and the Immune Response: What Is the Chicken and What Is the Egg? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(3):381-93.
7. Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):332-7.
8. Griffiths AM, Nicholas D, Smith C, Munk M, Stephens D, Durno C, et al. Development of a quality-of-life index for pediatric inflammatory bowel disease: dealing with differences related to age and IBD type. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(4):S46-52.
9. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):653-74.
10. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr.* 2010;157(2):233-9.e1.
11. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci.* 2013;58(2):519-25.
12. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:S9-11.
13. Loftus EV, Jr., Guérin A, Yu AP, Wu EQ, Yang M, Chao J, et al. Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1670-7.
14. Szigethy EM, Youk AO, Benhayon D, Fairclough DL, Newara MC, Kirshner MA, et al. Depression subtypes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):574-81.
15. Ley D, Duhamel A, Behal H, Vasseur F, Sarter H, Michaud L, et al. Growth Pattern in Paediatric Crohn Disease Is Related to Inflammatory Status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(6):637-43.
16. Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, McCracken M, Vittinghoff E. Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: role of IGF-1. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(11):2318-25.
17. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(10):1647-53.
18. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):265-73.e1.
19. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Mayberry JF. Long-term prognosis in Crohn's disease: An epidemiological study of patients diagnosed more than 20 years ago in Cardiff. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):59-65.
20. Imanzadeh F, Nasri P, Sadeghi S, Sayyari A, Dara N, Abdollah K, et al. Food allergy among Iranian children with inflammatory bowel disease: A preliminary report. *J Res Med Sci.* 2015;20(9):855-9.
21. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging.* 2018;4(4):267-85.
22. Cresci GAM, Izzo K. Chapter 4 - Gut Microbiome. In: Corrigan ML, Roberts K, Steiger E, editors. *Adult Short Bowel Syndrome*: Academic Press; 2019. p. 45-54.
23. Vemuri R, Shankar EM, Chieppa M, Eri R, Kavanagh K. Beyond Just Bacteria: Functional Biomes in the Gut Ecosystem Including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths. *Microorganisms.* 2020;8(4).
24. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1).
25. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(5):792-800.
26. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):295-308.

27. Ettehad Marvasti F, Moshiri A, Taghavi MS, Riazi S, Taati M, Sadati SF, et al. The First Report of Differences in Gut Microbiota Composition between Obese and Normal Weight Iranian Subjects. *Iran Biomed J.* 2020;24(3):148-54.
28. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-36.
29. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med.* 2018;50(8):1-9.
30. Kumbhare SV, Patangia DVV, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci.* 2019;44(2).
31. Meyer KM, Mohammad M, Bode L, Chu DM, Ma J, Haymond M, et al. Maternal diet structures the breast milk microbiome in association with human milk oligosaccharides and gut-associated bacteria. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017;216(1):S15.
32. Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology.* 2008;93(4):236-40.
33. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics.* 2006;117(6):1979-87.
34. Zhuang X, Liu C, Zhan S, Tian Z, Li N, Mao R, et al. Gut Microbiota Profile in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2021;9:626232.
35. Ring C, Klopfleisch R, Dahlke K, Basic M, Bleich A, Blaut M. *Akkermansia muciniphila* strain ATCC BAA-835 does not promote short-term intestinal inflammation in gnotobiotic interleukin-10-deficient mice. *Gut Microbes.* 2019;10(2):188-203.
36. Rolhion N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(10):1277-83.
37. Seishima J, Iida N, Kitamura K, Yutani M, Wang Z, Seki A, et al. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biol.* 2019;20(1):252.
38. Wilson DC, Russell RK. Overview of paediatric IBD. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):344-8.
39. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573-84.
40. Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, et al. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):921-30.
41. Papa E, Docktor M, Smillie C, Weber S, Preheim SP, Gevers D, et al. Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2012;7(6):e39242.
42. Sila S, Jelić M, Trivić I, Tambić Andrašević A, Hojsak I, Kolaček S. Altered Gut Microbiota Is Present in Newly Diagnosed Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(4):497-502.
43. Schwiertz A, Jacobi M, Frick JS, Richter M, Rusch K, Köhler H. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2010;157(2):240-4.e1.
44. Olbjørn C, Småstuen MC, Moen AEF. Targeted Analysis of the Gut Microbiome for Diagnosis, Prognosis and Treatment Individualization in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms.* 2022;10(7).
45. Maukonen J, Kolho KL, Paasela M, Honkanen J, Klemetti P, Vaarala O, et al. Altered Fecal Microbiota in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(12):1088-95.
46. Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, Thiis-Evensen E, Nakstad B, Vatn MH, Jahnsen J, et al. Fecal microbiota profiles in treatment-naïve pediatric inflammatory bowel disease - associations with disease phenotype, treatment, and outcome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:37-49.
47. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):382-92.
48. Kaakoush NO, Day AS, Huinao KD, Leach ST, Lemberg DA, Dowd SE, et al. Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol.* 2012;50(10):3258-66.
49. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(8):337.
50. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling The False Discovery Rate - A Practical And Powerful Approach To Multiple Testing. *J Royal Statist Soc, Series B.* 1995;57:289-300.

51. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9.
52. Sitjà-Bobadilla A, Gil-Solsona R, Estensoro I, Piazzon MC, Martos-Sitcha JA, Picard-Sánchez A, et al. Disruption of gut integrity and permeability contributes to enteritis in a fish-parasite model: a story told from serum metabolomics. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):486.
53. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(8):1-9.
54. Fuke N, Nagata N, Sukanuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*. 2019;11(10).
55. Ejtahed H-S, Hoseini-Tavassol Z, Khatami S, Zangeneh M, Behrouzi A, Ahmadi Badi S, et al. Main gut bacterial composition differs between patients with type 1 and type 2 diabetes and non-diabetic adults. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19(1):265-71.
56. Shilova ON, Shilov ES, Lieber A, Deyev SM. Disassembling a cancer puzzle: Cell junctions and plasma membrane as targets for anticancer therapy. *J Control Release*. 2018;286:125-36.
57. Nalle SC, Turner JR. Intestinal barrier loss as a critical pathogenic link between inflammatory bowel disease and graft-versus-host disease. *Mucosal Immunol*. 2015;8(4):720-30.
58. Shen L, Weber CR, Raleigh DR, Yu D, Turner JR. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:283-309.
59. Allaire JM, Crowley SM, Law HT, Chang SY, Ko HJ, Vallance BA. The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. *Trends Immunol*. 2018;39(9):677-96.
60. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141(5):769-76.
61. González-Mariscal L, Raya-Sandino A, González-González L, Hernández-Guzmán C. Relationship between G proteins coupled receptors and tight junctions. *Tissue Barriers*. 2018;6(1):e1414015.
62. Miyauchi E, Morita H, Tanabe S. *Lactobacillus rhamnosus* alleviates intestinal barrier dysfunction in part by increasing expression of zonula occludens-1 and myosin light-chain kinase in vivo. *J Dairy Sci*. 2009;92(6):2400-8.
63. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2006;130(3):731-46.
64. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. 2007;9(3):804-16.
65. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007;2(12):e1308.
66. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, Park Z, McCann MJ, Kelly WJ, et al. *Lactobacillus plantarum* MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol*. 2010;10:316.
67. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, Dekker J, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):G851-9.
68. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
69. Knoll RL, Forslund K, Kultima JR, Meyer CU, Kullmer U, Sunagawa S, et al. Gut microbiota differs between children with Inflammatory Bowel Disease and healthy siblings in taxonomic and functional composition: a metagenomic analysis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(4):G327-g39.
70. Cheng H, Ma Z, Yu B, Liu X, Tian C, Zhong X, et al. Quality assessment of clinical guidelines on probiotics therapy in children with IBD using the AGREE II instrument. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):1155-65.
71. Ventin-Holmberg R, Höyhty M, Saqib S, Korpela K, Nikkonen A, Salonen A, et al. The gut fungal and bacterial microbiota in pediatric patients with inflammatory bowel disease introduced to treatment with anti-tumor necrosis factor- α . *Sci Rep*. 2022;12(1):6654.
72. Hart L, Farbod Y, Szamosi JC, Yamamoto M, Britz-McKibbin P, Halgren C, et al. Effect of Exclusive Enteral Nutrition and Corticosteroid Induction Therapy on the Gut Microbiota of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2020;12(6).

73. Shoda, R.; Matsueda, K.; Yamato, S.; Umeda, N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: Increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996, 63, 741–745.
74. Hou, J.K.; Abraham, B.; El-Serag, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* 2011, 106, 563–573.
75. Miura, S.; Imaeda, H.; Shiozaki, H.; Ohkubo, N.; Tashiro, H.; Serizawa, H.; Tsuchiya, M.; Tso, P. Increased proliferative response of lymphocytes from intestinal lymph during long chain fatty acid absorption. *Immunology* 1993, 78, 142–146.
76. Pendyala, S.; Walker, J.M.; Holt, P.R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012, 142, 1100–1101.e2.
77. Sartor, R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008, 134, 577–594.
78. Jantchou, P.; Morois, S.; Clavel-Chapelon, F.; Boutron-Ruault, M.-C.; Carbonnel, F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, 105, 2195–2201.
79. Jowett, S.L.; Seal, C.J.; Pearce, M.S.; Phillips, E.; Gregory, W.; Barton, J.R.; Welfare, M.R. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study. *Gut* 2004, 53, 1479–1484.
80. Hart, A.R.; Luben, R.; Olsen, A.; Tjonneland, A.; Linseisen, J.; Nagel, G.; Berglund, G.; Lindgren, S.; Grip, O.; Key, T.; et al. Diet in the aetiology of ulcerative colitis: A European prospective cohort study. *Digestion* 2008, 77, 57–64.
81. James, A.H. Breakfast and Crohn's disease. *Br. Med. J.* 1977, 1, 943–945.
82. Barrett, J.S.; Irving, P.M.; Shepherd, S.J.; Muir, J.G.; Gibson, P.R. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009, 30, 165–174.
83. Laudisi, F.; Stolfi, C.; Monteleone, G. Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. *Nutrients* 2019, 11, 2334.
84. Lewis, J.D.; Abreu, M.T. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017, 152, 398–414.e6.
85. Weber, A.T.; Shah, N.D.; Sauk, J.; Limketkai, B.N. Popular Diet Trends for Inflammatory Bowel Diseases: Claims and Evidence. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2019, 17, 564–576.
86. Gottschall, E. *Breaking the Vicious Cycle: Intestinal Health through Diet*; Kirkton Press: Ontario, CA, USA, 1994.
87. Limketkai, B.N.; Wolf, A.; Parian, A.M. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2018, 47, 155–177.
88. Barrett, J.S.; Gearry, R.B.; Muir, J.G.; Irving, P.M.; Rose, R.; Rosella, O.; Haines, M.L.; Shepherd, S.J.; Gibson, P.R. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010, 31, 874–882.
89. Barrett, J.S. How to institute the low-FODMAP diet. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 32 (Suppl. S1), 8–10.
90. Elli, L.; Tomba, C.; Branchi, F.; Roncoroni, L.; Lombardo, V.; Bardella, M.T.; Ferretti, F.; Conte, D.; Valiante, F.; Fini, L.; et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients* 2016, 8, 84.
91. Niland, B.; Cash, B.D. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)* 2018, 14, 82–91.
92. Olendzki, B.C.; Silverstein, T.D.; Pursuitte, G.M.; Ma, Y.; Baldwin, K.R.; Cave, D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: A case series report. *Nutr. J.* 2014, 13, 5.
93. Willett, W.C.; Sacks, F.; Trichopoulos, A.; Drescher, G.; Ferro-Luzzi, A.; Helsing, E.; Trichopoulos, D. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, 61, 1402S–1406S.
94. Hou, J.K.; Abraham, B.; El-Serag, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* 2011, 106, 563–573.
95. Tsujikawa, T.; Satoh, J.; Uda, K.; Ihara, T.; Okamoto, T.; Araki, Y.; Sasaki, M.; Fujiyama, Y.; Bamba, T. Clinical importance of n-3 fatty acid-rich diet and nutritional education for the maintenance of remission in Crohn's disease. *J. Gastroenterol.* 2000, 35, 99–104.

-
96. Endres, S.; Lorenz, R.; Loeschke, K. Lipid treatment of inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1999, 2, 117–120.
 97. Feagan, B.G.; Sandborn, W.J.; Mittmann, U.; Bar-Meir, S.; D'Haens, G.; Bradette, M.; Cohen, A.; Dallaire, C.; Ponich, T.P.; McDonald, J.W.D.; et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: The EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008, 299, 1690–1697.
 98. Uchiyama, K.; Nakamura, M.; Odahara, S.; Koido, S.; Katahira, K.; Shiraishi, H.; Ohkusa, T.; Fujise, K.; Tajiri, H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010, 16, 1696–1707.
 99. Ruppin, D.; Middleton, W. Clinical use of medium chain triglycerides. *Drugs* 1980, 20, 214–216.