

نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان اسهال اعفونی در کودکان

شریف ابراهیمی^۱، امان محمد کرم^۱، میلاد روحی^۲، رضا محمدی^۳، زهره دلشدیان^۴، سید امیر محمد متضویان^۵، مهدی شادنوش^۶

۱- کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکتری علوم و صنایع غذایی، دانشکده مهندسی و فناوری کشاورزی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران

۳- نویسنده مسئول: کمیته تحقیقات دانشجویان، انتیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: r.mohammadi@sbmu.ac.ir

۴- کمیته تحقیقات دانشجویان، انتیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- نویسنده مسئول: استادیار گروه علوم و صنایع غذایی، انتیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: mortazvn@sbmu.ac.ir

چکیده

بیماری‌های اسهالی کماکان عامل اصلی مرگ و میر کودکان زیر ۵ سال به شمار می‌رond (۱۵٪). پروبیوتیک‌ها به عنوان عوامل مکملی پزشکی احتماً طول دوره‌ی گاستروانتریت حاد اعفونی را در حدود ۲۴ ساعت کاهش می‌دهد.

مقالات فواید آماری اما ناجیز برخی گونه‌های لاکتوباسیلی را در درمان اسهال آبکی حاد نوزادان و کودکان کوچک‌تر (به خصوص در گاستروانتریت روتاپیروسی) نشان داده‌اند. بیشتر مطالعات روی پروبیوتیک‌ها برای کنترل اسهال حاد در افراد نسبتاً سالم انجام شده است. در حالی که به تمایز بین گونه‌های مختلف پروبیوتیک‌ها کمتر توجه شده است. هم‌چنین تأکید کمی بر مقدار دز مورد استفاده در آزمایش‌ها کمتر پرداخته شده است.

چون بیشتر تحقیقات پروبیوتیک‌روی اسهال روتاپیروسی انجام شده، لازم است مطالعات آینده در زمینه‌ی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر بیماری‌های اسهالی ناشی از سایر عوامل بیماری‌زا به ویژه باکتری‌ها انجام شوند.

کلمات کلیدی: روتا وپروس، پروبیوتیک، اسهال

مقدمه

صورتی که در کشورهای توسعه‌یافته این میزان یک مورد در سال می‌باشد (۶). کمبود آب و رعایت نکردن اصول بهداشتی، فقدان آموزش و بهداشت فردی، سوء‌تغذیه و اختلال سیستم ایمنی ناشی از ویروس HIV علل میزان بالای بروز بیماری‌های اسهالی در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. در ایالات متحده تقریباً ۲۵ میلیون مورد بیماری اسهالی در کودکان زیر ۵ سال رخ می‌دهد که ۲۰۰۰۰۰ نفر از آن‌ها در بیمارستان بستری می‌شوند (۶) در مقابل، مرگ و میر به علت بیماری‌های اسهالی در کشورهای توسعه‌یافته کمتر است و اثرات این بیماری‌ها اغلب با شرایط مالی سنجدیده می‌شود که این رقم شامل ۲/۰ از کل ویزیت‌های سرپایی را با هزینه‌ای برابر با ۵۰ دلار در هر ویزیت و ۰/۴٪ کل پذیرش‌های بیمارستانی را با هزینه‌ای برابر با ۲۳۰۷ دلار شامل می‌شود (۷).

بیماری همراه با اسهال بر سلامت کودک تأثیر جدی می‌گذارد. در اویل دهه ۱۹۸۰ از میان حدود ۱ میلیارد بیماری سالیانه که در کودکان کوچک‌تر از ۵ سال رخ داده است، بیماری‌های اسهالی باعث حدود ۴/۶ میلیون مرگ شده اند (۱). یک دهه بعد بدون تغییر قابل توجه در میزان بروز تعداد مرگ و میر مرتبط با بیماری‌های اسهالی به ۳/۳ میلیون نفر در سال کاهش یافت (۲). این کاهش ناشی از اجرای برنامه‌ی مایع درمانی دهانی (ORT) توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) بود (۳). برآوردهای اخیر نشان می‌دهند که مرگ و میر ناشی از اسهال به ۲/۵ میلیون نفر در سال کاهش یافته است. علی‌رغم یافته‌های اخیر بیماری‌های اسهالی همچنان عامل اصلی مرگ و میر در کودکان زیر ۵ سال می‌باشد (۱۵٪). تأثیر عمده بیماری‌های اسهالی در کشورهای در حال توسعه می‌باشد که به طور متوسط هر کودک سالانه ۶-۷ بار دچار اسهال می‌شود در

تعريف پروبیوتیک به عنوان محصولات باکتریایی که به میزبان خود سود می‌رساند شهرت یافت. بنابر تعريف او، پروبیوتیک مکمل غذایی میکروبی زنده است که با معادل کردن باکتری‌های روده به طور مؤثری میزبان خود را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۳).

سازمان غذا و کشاورزی سازمان ملل متحد پروبیوتیک را به عنوان "میکروارگانیسم‌های که در حجم کافی اثرات سلامت بخش مفید بر میزبان دارد" تعريف کرد (۱۴). اکثر پروبیوتیک‌ها از دسته‌ی بیفیدوباکتریوم‌ها یا لاکتوپاباسیلوس‌ها می‌باشند که به فلور طبیعی روده انسان تعلق دارند (۱۵). مطالعه روی خواص ضد اسهالی پروبیوتیک‌ها از دهه ۱۹۶۰ شروع شده است. به علت مقبولیت گسترده آن‌ها و فقدان عوارض جانبی کلی، به طور فزآینده‌ای گرایش به محصولات پروبیوتیک در حال افزایش است و در نتیجه در حال حاضر درموارد گوناگون به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. در استرالیا حدود ۰.۲۵٪ کودکان که به علت ناراحتی‌های معده روده‌ایی به صورت سرپایی به کلینیک مراجعه می‌کنند، پروبیوتیک دریافت می‌کنند، حدود ۷۵٪ از کودکان با بیماری‌های التهابی مزمن روده‌ایی از پروبیوتیک‌ها استفاده می‌کنند (۱۶). در این مطالعه نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان اسهال عفونی در کودکان بررسی می‌شود.

مکانیسم عمل

یکی از مشکلات بررسی نقش پروبیوتیک‌ها به صورت بالینی، یافته‌های محدود درباره‌ی مکانیسم‌های عمل آن‌ها است. هرچند برخی از اثرات بیولوژیکی پروبیوتیک‌ها اخیراً کشف شده‌اند. تعداد مطالعات مرتبط با ذ پروبیوتیک‌ها محدود است و مطالعات بیشتری در مورد جنبه‌های فارماکو‌دینامیک و فارماکوکینتیک آن‌ها مورد نیاز است. دو روش میکروبیولوژیک و ایمونولوژیک مؤثر برای سودمندی عمل محصولات پروبیوتیک در عملکرد بالینی فرض می‌شود.

مکانیسم‌های میکروبیولوژیک

در کل، پروبیوتیک‌ها تعادل میکروب‌های روده‌ای را بهبود می‌بخشند. میکروب‌های روده‌ای انسان حاوی صدھا گونه‌ی مختلف از باکتری‌ها می‌باشند. در نوزادان در حال تولد، همزمان که از کانال زایمانی در حال عبور هستند تراکم باکتری‌های روده به سرعت 10^{11} CFU/g افزایش می‌یابد که این مقدار در دوران بزرگسالی به 10^{14} می‌رسد

کنترل فعلی بیماری اسهالی شامل پیشگیری و کنترل دهیدراسیون از طریق مایعات خوراکی یا وریدی و ادامه‌ی تغذیه از شیر مادر برای نوزادان است. علاوه براین، درمان مؤثر با عوامل ضد میکروبی برای کنترل شیگلا و وبا لازم است. اخیراً سازمان بهداشت جهانی و یونیسف استفاده‌ی روتین "روی" را به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز برای کنترل اسهال با منشأ نامشخص در کودکان را توصیه کرده‌اند (۸). در ایالات متحده تجویز واکسن خوراکی وبا (به خصوص در بین مسافران) رایج شده است. هرچند این واکسن در پیشگیری از وبا مؤثر است ولی هزینه‌ی بالا و نیاز به استفاده از دزهای متعدد برای دستیابی به اثر محافظتی بهینه به خصوص در میان کودکان، موانع استفاده‌ی این درمان در کشورهای در حال توسعه است. در کشورهای در حال توسعه آزمایشات بیشتری مورد نیاز است تا اثربخشی واکسن‌ها در کودکان در حال زندگی در محیط‌های ضعیف از نظر بهداشتی نیز تأیید شود (۹). درمان ضد میکروبی در صورتی مفید خواهد بود که توسط افراد ارائه دهنده خدمات بهداشتی مرتباً تحت نظر باشند. مهم‌تر این که ایجاد مقاومت در عوامل میکروبی باعث درمان نامؤثر و پیدایش مشکلات بیشتر می‌شود. حتی در مواردی که اثربخشی درمان تأیید شود اجرای برنامه‌ی درمانی به علت مسائل اقتصادی به خصوص در کشورهای در حال توسعه ممکن نیست. در این صورت لازم است که سایر راه‌ها و مداخلات درمانی برای پیشگیری و کنترل اسهال عفونی ناشی از روتا ویروس‌ها که ارزان‌تر و قابل اجرا در کشورهای در حال توسعه باشند مورد توجه قرار بگیرند (۱۰).

در طول یک قرن اخیر محققان به این نتیجه رسیدند که کشت‌های باکتریایی زنده مثل باکتری‌هایی که در ماست یافت می‌شوند می‌توانند در درمان و کنترل اسهال عفونی ناشی از روتا ویروس‌ها مفید باشند. عقیده‌ی استفاده از کشت باکتریایی برای اولین بار در یک قرن اخیر در انسیتیو پاستور و زیر نظر دانشمند روسی متچنکوف انتشار یافت. ایشان اعتقاد داشت خوردن محصولات لبنی تخمیر شده می‌تواند در سلامتی و طول عمر کشاورزان بلغاری مؤثر باشد (۱۱). به صورت رسمی اصطلاح پروبیوتیک (به معنی "برای زندگی") برای اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Lilly و Stillwell در مقاله‌ای با عنوان اثرات آنتی بیوتیک‌ها بر پاکتری‌های مفید روده به دنبال کارهای Ferdinand Vergin در سال ۱۹۵۴ مطرح شد (۱۲). فردی به نام Fuller با

رودهایی و محافظت از آسیب اپیتیال ضروری هستند. احتمالاً این مکانیسم اصلی عمل پروبیوتیک‌ها است (۲۵). TLR‌ها از طریق مولکول‌های الگوی شناختی تولید فاکتورهای اصلاحی اپیتیالی را تحریک می‌کند. فعال سازی TLR توسط مولکول‌هایی مثل لیپوبلی ساکاریدهای فلاگلین و لیپوتکوئیک اسید، از طریق مسیرهای علامت دهنده بین سلولی تولید سایتوکین‌ها را تحریک می‌کند. سایتوکین‌ها فاکتورهای رونویسی شامل فاکتور هسته‌ایی kB (NF-kB) را فعال می‌کند. تعدادی از باکتری‌های رودهایی غیر بیماری‌زا از طریق مهار مستقیم مسیر NF-kB تأثیر خود را بر سلول‌های اپیتیال رودهایی اعمال کرده در حالی که باکتری‌های دیگر همان مسیر را از طریق برانگیختن خروج هسته‌ایی زیرواحد NF-kB مهار می‌کنند. در نتیجه دوره‌ی فعال سازی kB را محدود می‌کنند. این اثرات مهاری بر مسیر پیش التهابی NF-kB یک مکانیسم مهم بوده که از طریق آن پروبیوتیک‌ها التهاب رودهایی را تعدیل می‌کنند (۲۵).

مطالعات بالینی نشان می‌دهند که برخی از پروبیوتیک‌ها اعمال ایمونولوژیکی خاصی مثل، افزایش تجمع سایتوکین‌های ضد التهابی IL-10 در ارتباط با تجویز لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG به کودکان را انجام می‌دهند. افزایش تولید IL-10 به زیرگونه‌های خاصی از پروبیوتیک‌ها خواص ضد التهابی می‌بخشد که ممکن است به طور خاصی با استفاده از آن‌ها در درمان بیماران با التهاب روده مرتبط باشد. مشاهده شده است که، رامنوسوس GG نشانگرهای فعال سازی فاگوسیت در افراد سالم را تنظیم می‌کند و تنظیم همان نشانگرهای در بالغینی که به شیر گاو آلرژی دارند را بهم می‌زند (۲۶). ل. رامنوسوس GG پاسخ‌های ایمنی موضعی خاص آنتی‌ژن را بهبود می‌بخشد (به خصوص IgA) و از نواقص نفوذپذیری پیشگیری می‌کند، در نتیجه باعث جذب کنترل شده آنتی‌ژن در افراد آلرژیک می‌شود. این فرض وجود دارد که پروبیوتیک‌های سلول‌های کمک کننده‌ی T (Th1) یا (Th2) را تحریک کرده و در این صورت التهاب رودهایی یا پاسخ‌های التهابی را تعدیل می‌کنند (۲۷).

سایر مکانیسم‌های مطرح شده برای پروبیوتیک‌ها شامل تقویت سیستم دفاعی از طریق تقویت اتصال محکم، تحریک تولید سیتوکین‌ها و تولید موادی که به طور ثانویه به عنوان مواد مغذی محافظتی (اسید چرب با زنجیره کوتاه، آرژینین) برای احتشاء عمل کرده، می‌باشد. استرپتوکوکوس ترموفیلوس تولید پلی آمینهایی را در انسان‌ها القا می‌کند که بلوغ

(۱۷). تجویز باکتری پروبیوتیک به نوزاد تازه متولد شده سالم، می‌تواند به طور قابل توجهی ترکیب میکروبی سالم رودهایی را تحت تأثیر قرار دهد، در این صورت میکروب‌های رودهایی کودکان با استفاده از مکمل‌های پروبیوتیک نسبت به میکروب‌های رودهایی بالغین بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. پروبیوتیک‌ها در حالت بیماری نیز می‌توانند میکروب‌های رودهایی را تحت تأثیر قرار دهند. تعدادی از مکانیسم‌های حفاظتی که از عمل میکروب‌های پاتوژن ممانعت می‌کند توضیح داده شده اند (۱۸). در حالت‌های بیماری همراه مختل شدن کلیت روده و افزایش نفوذپذیری مخاط روده، تجویز پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس می‌تواند نفوذپذیری مخاط رودهایی را بهبود بخشد (۱۹). برخی از پروبیوتیک‌ها اثر ضد میکروبی خود را از طریق تعديل فلور روده، ترشح مواد آنتی باکتریال، هیدروژن پروکسید و بیوسورفاکتانت در مجاری معدی رودهایی نشان می‌دهند. برخی از پروبیوتیک‌ها توانایی رقابت در به دست آوردن مواد مغذی مورد نیاز پاتوژن‌های زنده، تولید اثر آنتی‌توکسین و برگرداندن پیامدهای انتخابی عفونت بر اپیتیلیوم مثل تغییرات ترشحی و مهاجرت نوتروفیل را دارند (۲۰). اکثر گونه‌های پروبیوتیک تولید میوسین را توسط سلول‌های اپیتیال روده القا می‌کنند و تعدادی از آن‌ها تولید defensin-B2، پیتید ضد باکتریایی و حفظ رمز طبیعی و ساختار سلول اپیتیال را نیز القا می‌کنند (۲۱).

مکانیسم‌های ایمونولوژیک

مهم‌ترین روش‌های عمل پروبیوتیک‌ها، گسترش، بلوغ و تنظیم سیستم دفاعی ترشحی مخاطی است. احتمالاً نخستین اثرات ایمونولوژیکی پروبیوتیک‌ها قرار گرفتن در بافت لنفاوی احتشایی، در روده‌ی کوچک است (۲۲). میزان اثرات ایمنی پروبیوتیک‌ها توصیف شده است گرچه شواهد مستقیمی از مکانیسم‌های اصلی که از آن طریق فواید خود را اعمال می‌کنند کم است (۲۳). تعدادی از مطالعات انجام گرفته بر روی موش‌ها نشان می‌دهند که این اثرات ایمنی عملکرد سدهای اپیتیال روده‌ای را افزایش می‌دهد. Hooper و همکاران نشان دادند، هم‌زیستهای رودهایی بیان رمز ژن‌های میوسین که تولید موکوس را به شکل سد حفاظتی تحریک کرده را در ایتیلیوم روده‌ی میزبان تنظیم می‌کند (۲۴). بررسی‌های دیگر نشان داده‌اند که گیرنده شبیه تلفن (TLR) که به وسیله‌ی میکروب‌های هم زیست رودهایی علامت دهنده می‌شوند، برای هموستازی اپیتیلیوم

(جدول ۱). ساودرا و همکاران در یک مطالعه شاهد موردنی که ۱۰ سال قبل انجام دادند، مشاهده کردند که هم آوری یک فرمول نوزادی با بیفیدوباکتری و استرپتوکوکوس ترموفیلوس باعث کاهش بروز بیماری‌های اسهالی در جمعیت کودکان بالای ۱۷ ماه بستره شده در بیمارستان شده است (۷٪ موارد با پروبیوتیک‌ها در مقابل ۳۱٪ در گروه کنترل). همچنین شیوع روتاویروس در کودکانی که مکمل پروبیوتیک را دریافت کرده بودند به طور قابل توجهی کاهش یافته بود (گسترش ۱۰٪ با پروبیوتیک در مقابل ۳۹٪ گروه کنترل) (۲۹).

دیساکاریداز و آنزیم‌های دیگر (لاکتاز، سوکراز، مالتاز و آمینوپپتیداز) را بهبود می‌بخشد و تعداد سدهای گلوکز را در غشاء انتروسیت افزایش می‌دهد (۲۸).

پیشگیری از گاستروانتریت‌های عفونی حاد و اسهال بیمارستانی - پتانسیل‌های استفاده از پروبیوتیک‌ها
در سال‌های اخیر مزایای بهداشتی مطرح شده برای پروبیوتیک‌ها با ارزیابی علمی آن‌ها به طور فزاینده‌ای در حال افزایش است و در حال حاضر شواهد محکمی برای استفاده از آن‌ها در پیشگیری و درمان برخی از بیماری‌های انسان وجود دارد. چندین مطالعه اثر پیشگیرانه تعدادی از پروبیوتیک‌ها را در کاهش بروز اسهال حاد نشان داده‌اند

جدول ۱. پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از عفونت یا اسهال حاد در کودکان

منبع	نتیجه	مدت درمان	دز	نوع پروبیوتیک	تعداد (سن)	جمعیت مطالعه
Saavedra et al., 1994	کاهش اسهال روتاریوس‌ها	مدت بستره در بیمارستان	Bb 1.9×10^9 CFU/g + St 0.14×10^8 CFU/g of powdered formula	B.breve <i>S. thermophilus</i>	۵۵(۴-۵ ماه)	کودکان تحت مراقبت بیمارستانی در امریکا
Oberhelman et al., 1999	کاهش تعداد اسهال	۱۵ ماه	7×10^{10} once daily, 6 day/week	LGG	۴۰(۲۰-۲۴ ماه)	کودکان دچار سوء تغذیه در پرو
Pedone et al., 2000	کاهش بروز تعداد اسهال	۱ ماه	10^8 CFU/mL once daily	<i>L. casei</i>	۷۷۹(۶-۲۴ ماه)	کودکان تحت مراقبت بیمارستانی در فرانسه
Hatakka et al., 2001	عدم تأثیر در شیوع اسهال	۷ ماه	$5-10 \times 10^5$ CFU/mL ۳ times a day 5 day/week	LGG	۵۷۱(۱-۶ سال)	کودکان تحت مراقبت بیمارستانی
Szajewska et al., 2001	کاهش خطر ابتلاء به اسهال	مدت بستره در بیمارستان	6×10^9 CFU twice daily	LGG	۸۱(۱-۳۶ ماه)	کودکان تحت مراقبت بیمارستانی در لهستان بدون اسهال
Mastretta et al., 2002	کاهش ریسک التهاب دستگاه	مدت بستره در بیمارستان	10^8 CFU/mL	LGG	۲۲۰(۱۱-۱۸ ماه)	کودکان تحت مراقبت بیمارستانی در ایتالیا بدون اسهال
Thibault et al., 2004	گوارش ناشی از روتاریوس بدون تأثیر در بروز و دوره اسهال	۵ ماه	ذکر نشده است	B.breve <i>S. thermophilus</i>	۹۷۱(۶-۴۹ ماه)	کودکان تحت مراقبت بیمارستانی در فرانسه

قابل توجهی در بروز و طول دوره‌ی موردهای اسهال یا تعداد پذیرش‌های بیمارستانی در مقایسه با فرمول کنترلی غیرپروبیوتیکی داده شده به کودکان وجود نداشت، اما شدت اسهال، موارد دهیدراسیون، مشاوره با پزشک و تجویز محلول‌های خوراکی (ORS) در گروهی که فرمول تخمیری

Thibault و همکاران شیوع اسهال حاد را در بیش از ۹۰۰ کودک فرانسوی ۴-۶ ماهه با فرمول تخمیری با بیفیدوباکتریوم برو C50 و استرپتوکوکوس ترموفیلوس ۰۶۵ بررسی کردند. فرمول مورد مطالعه پذیرش خوبی داشته و در طول مطالعه کودکان رشد طبیعی داشتند. هرچند تفاوت

ب. لاکتیس (BB-12) یا لاکتوپاسیلوس رئوتوری (۵۵۷۳۰) مجموعه کشت نوع آمریکایی) را در مقایسه با پلاسبو در ۲۱۰ نوزاد ترم سالم ۴ تا ۱۰ ماهه که متعلق به ۱۴ مرکز نگه داری کودکان در اسرائیل بود را ارزیابی کردند. نوزادانی که با فرمول مکمل ب.لاکتیس یا ل.رئوتوری تغذیه شده بودند نسبت به گروه نوزادان دارونما کمتر دچار اسهال می‌شدند و هم‌چنین طول دوره‌ی اسهال در آن‌ها کوتاه‌تر بود در حالی که در کودکانی که ل.رئوتوری دریافت کرده بودند این اثرات بیشتر بود. گروهی که ل.رئوتوری دریافت کرده بودند در مقایسه با گروهی که BB-12 و پلاسبو دریافت کرده بودند تعداد روزهای با تب، تعداد مراجعته به پزشک، غیبت از مهد کودک و تجویز آنتی بیوتیک کمتری داشتند. اثرات مفید پیش‌گیرانه مکمل پروبیوتیک در کشورهای توسعه یافته کمتر آشکار است. در حالی که بیشتر آزمایشات تأثیر مثبتی را نشان می‌دهند (۳۳).

Oberhelman و همکاران اثر ل.رامونوسوس GG در پیشگیری از اسهال اکتسابی را در یک منطقه کشور پرو با میزان بالای شیوع بیماری‌های اسهالی ارزیابی کردند. در این مطالعه‌ی کنترلی تصادفی که ۲۰۴ کودک تحت تغذیه قرار گرفتند، تجویز مداوم دز روزانه‌ی ل.رامونوسوس GG، ۶ روز در هفته و به مدت ۱۵ ماه، نشان داد که میزان بروز بیماری‌های اسهالی در گروهی که ل.رامونوسوس GG دریافت کرده بودند در مقایسه با کودکان گروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند به طور قابل توجهی کاهش داشت (۰/۵۰ < p < ۰/۰۳). کاهش میزان بروز اسهال در گروه ل.رامونوسوس GG با سنین ۱۸ تا ۲۹ ماه خیلی بیشتر بود (p=۰/۰۰۵) و میزان کاهش بروز بیشتر محدود به کودکانی بود که از شیر مادر تغذیه نمی‌کردند. در حالی که در کودکان تغذیه شده با شیر مادر میزان کاهش بروز قابل توجه نبود. در کل میزان اثر حفاظتی در این مطالعه نسبتاً کم و بیشتر محدود به گروه خاصی از کودکان بود. در یک مطالعه مشابه که در فنلاند انجام گرفت هیچ اثر حفاظتی مشاهده نشد (۳۴). در این مطالعه‌ی تصادفی طولانی مدت ۵۷۱ کودک سالم ۱-۶ ساله از ۱۸ مرکز نگه داری کودکان با شیر حاوی ل.رامونوسوس GG مورد تغذیه قرار گرفتند که هیچ اثر حفاظتی در مقابل اسهال مشاهده نشد. هرچند به نظر می‌رسید شدت بیماری در گروهی که ل.رامونوسوس GG دریافت کرده بودند کمتر بود و به علت بیماری‌های گوارشی و تنفسی نسبت به گروه کنترل ۱۶٪ کمتر غیبت داشتند. در

را دریافت کرده بودند کمتر بود (۰/۳۰). در مقابل در مطالعه‌ی اخیر روی ۹۰ کودک ساکن در مهدهای کودک و پرورشگاه‌ها در فرانسه کاهشی را در شیوع اسهال با مکمل BB-12 پروبیوتیکی متفاوت گونه‌ی بیفیلوباکتریوم لاکتیس ۱۲ را نسبت به گروه شاهد نشان نداد (p=NS). به هر حال تعداد روزهای اسهال و احتمال روزانه‌ی ابتلا به اسهال به طور قابل توجهی در گروهی که پروبیوتیک مصرف کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود. کودکانی که با ب.لاکتیس تغذیه شده بودند در مقایسه با کودکانی که بیفیلوباکتریوم گونه Bb12 دریافت کرده بودند ۱/۹ بار کمتر به اسهال مبتلا می‌شوند. پدون و همکاران در یک مطالعه‌ی کنترلی بر روی ۷۷۹ کودک ۶ تا ۲۴ ماهه اثر ل.کازایی در پیشگیری از اسهال حاد بررسی کردند (۳۱). کودکان سالمی که ماست حاوی ل.کازایی دریافت کرده بودند به طور قابل توجهی کاهش میزان بروز اسهال را نسبت به کودکانی داشتند که ماست معمولی دریافت کرده بودند (۰/۹/۱۵). اختلاف مشاهده شده در پایان دوره پایدار نبود و بیش از ۶ هفته بیشتر طول نکشید این نتیجه مؤید این نکته است که دریافت پروبیوتیک‌ها باید به طور مداوم بوده تا تأثیر مفید آن به دست آید.

چند مطالعه‌ی کنترل شده‌ی تصادفی وجود دارد که پتансیل ل.رامونوسوس GG را در پیشگیری از اسهال بیمارستانی را در کودکان بررسی می‌کند. مطالعه‌ی انجام شده بر روی کودکان لهستانی (۱-۳ ماه) نشان داد که تجویز ۲ بار در روز ل.رامونوسوس GG خطر ابتلا به اسهال بیمارستانی نسبت به گروهی که دارونما دریافت کرده‌اند را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۰/۶٪ < p < ۰/۳۳). هرچند شیوع عفونت روتاویروس در گروه درمان شده با پروبیوتیک با گروه کنترل تقاضی نداشت. مطالعه تصادفی که روی ۲۲۰ کودک ایتالیایی انجام گرفت، روزانه‌ی ل.رامونوسوس GG برای پیشگیری از عفونت روتاویروس بیمارستانی به این کودکان تجویز شد که از نظر آماری اثر حفاظتی قابل توجهی را نشان نداد (۳۲). نتایج این بررسی‌ها نشان داد که پیش از استفاده‌ی روتین از ل.رامونوسوس GG برای پیشگیری از اسهال بیمارستانی در کودکان و نوجوانان مطالعات بیشتری برای دستیابی به دز بهینه لازم است.

Weizman و همکاران در یک مطالعه‌ی آینده نگر که ۱۲ هفته طول کشید اثرات پیشگیری فرمول مکمل

رامنوسوس به طور قابل توجهی طول دوره‌ی اسهال ناشی از روتاویروس‌ها را کاهش دادند اما بر اسهال‌های ناشی از سایر عوامل پاتوژن تأثیری نداشتند. برای اولین بار استرپتوكوکوس بولاردی‌یی برای درمان اسهال در سال ۱۹۵۰ در فرانسه ساخته شد. اولین آزمایشات کنترل شده با استرپتوكوکوس بولاردی‌یی حدود ۱۵ سال پیش توسط Hocher و Hagenhoff انجام شد (۳۷). نتایج نشان داد اسهال در ۱۲٪ گروه کنترل بیش از ۷ روز تداوم داشت درحالی که این میزان در گروهی که س. بولاردی‌یی دریافت کرده بودند ۳٪ بود. در نتیجه تعداد کمی از آزمایشات بالینی تأثیر استرپتوكوکوس بولاردی را در کاهش مدت اسهال حاد در کودکان نشان دادند. Cetina-Sauri و همکاران تأثیر استفاده‌ی ترکیبی استرپتوكوکوس بولاردی‌یی با ORS را با استفاده‌ی تنها از ORS در مدت ۵ روز در ۱۳۰ کودک مکزیکی ۳-۶ ماهه با اسهال عفونی حاد را با هم مقایسه کردند. در مدت ۲ روز کاهش قابل توجهی در تعداد دفعات دفع در گروهی که استرپتوكوکوس بولاردی دریافت کرده بودند مشاهده شد. بعد از ۲ روز اسهال ۵٪ افراد در گروه استرپتوكوکوس بولاردی در مقایسه با گروه کنترل که ۸٪ بود بر طرف شده بود. بعد از ۴ روز اسهال ۹۵٪ گروه مورد آزمایش برطرف شده بود درحالی این میزان در گروه کنترل ۵٪ بود (۳۸). Kurugol و همکاران تأثیر استرپتوكوکوس بولاردی را در ۲۰۰ کودک ۳ ماهه تا ۷ ساله بسترهای شده با اسهال حاد را در ترکیه بررسی کرده بودند (۳۹). طول دوره‌ی اسهال در گروهی که استرپتوكوکوس بولاردی دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافته بود (۴/۷ روز در مقابل ۵/۵ روز، P=0.03)؛ این باعث کاهش طول مدت بسترهای در بیمارستان در گروهی که استرپتوكوکوس بولاردی دریافت کرده بودند شد (۲/۹ روز در مقابل ۳/۹ روز، P=0.001). در مطالعه‌ی اخیر، Villaruel نشان داد که استرپتوكوکوس بولاردی به عنوان یاری دهنده‌ی ORS، در مراقبت سرپایی از کودکان آرژانتینی زیر ۲ سال باعث کاهش طول دوره‌ی اسهال شده، بهبودی را تسريع می‌کند و خطر اسهال طولانی مدت را کاهش می‌دهد (۴۰).

گرچه اطلاعات به دست آمده از آزمایشات تصادفی کنترل شده در رابطه با میزان تأثیر پروبیوتیک‌ها در اسهال کودکان امیدوار کننده است و مزایای بالینی کمی را نشان می‌دهد، اما آزمایشات انجام شده‌ی اخیر در کشورهای

جوامع فقیر هند، Saran و همکاران نشان دادند که مکمل‌های پروبیوتیک رشد و بیماری کودکان ۲ تا ۵ ساله را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این مطالعه، تغذیه با مکمل پروبیوتیک ۵۰ ml کشک حاوی ل. اسیدوفیلوس در طی یک دوره‌ی ۶ ماهه به طور قابل توجهی وزن گیری کودکان را بهبود بخشید و میزان بروز اسهال عفونی را تا ۵٪ کاهش داد. برای تأیید اثرات بالینی لازم است که آزمایشات بیشتری با همین پروبیوتیک‌ها یا گونه‌های دیگر پروبیوتیک‌ها انجام شود چون اثرات پروبیوتیک‌ها با توجه به گونه‌ی خاص آن ظاهر می‌شوند و اثرات گونه‌های متفاوت قابل پیش‌بینی نمی‌باشد. همچنین توجه به میزان دز (تعداد باکتری‌های زنده‌ی حاضر در محل اثر) برای دستیابی به اثر مفید لازم است.

در نتیجه، اطلاعات در دسترس از مطالعات کنترل شده تصادفی، فقط اثر نسبتاً کمی را از برخی عوامل پروبیوتیکی (ب. لاکتیس، ل. رئوتتری و ل. رامنوسوس GG) در پیشگیری از اسهال اکتسابی از جامعه نشان می‌دهند. به خصوص هیچ کدام از مطالعات هیچ اثر معکوسی از ترکیبات پروبیوتیک در کودکان سالم نشان نداده اند. گرچه پروبیوتیک‌ها ممکن است در پیشگیری از اسهال حاد مؤثر باشند اما شواهد محکمی از تأثیر آن وجود ندارد.

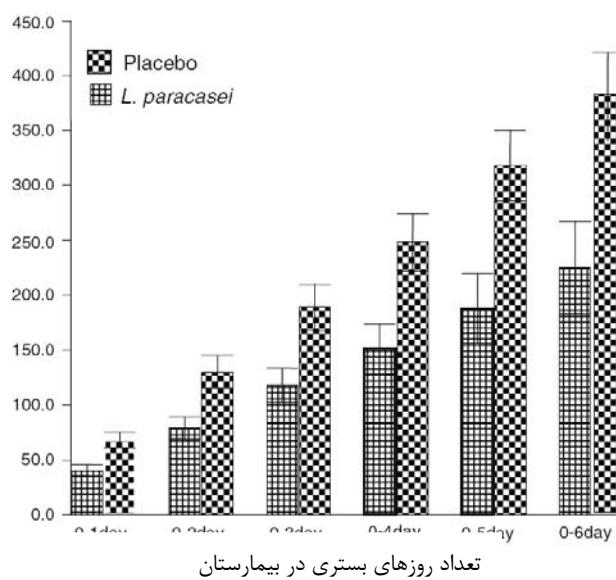
درمان گاستروانتریت عفونی: پتانسیل‌های استفاده از پروبیوتیک‌ها

اکثر مقالات در مورد مزایای پروبیوتیک‌ها در دهه‌ی ۱۹۶۰ به چاپ رسید. چند مقاله کنترل شده‌ی اخیر نشان دادند که طول مدت اسهال در کودکانی که ل. رامنوسوس GG به صورت مکمل یا شیر تخمیر شده دریافت کرده بودند در طول بیماری کمتر بود (۴۰). در مطالعه بزرگ، ل. رامنوسوس GG به پودر ORS اضافه و به کودکان در طول دوره‌ی اسهال داده شد و کاهش قابل توجهی در دوره‌ی بیماری مشاهده شد. نتایج مشابهی نیز با استفاده از ل. رئوتتری و ل. اسیدوفیلوس مشاهده شد (۳۵). در مطالعه‌ی که بر روی ۴۰ کودک پاکستانی پذیرش شده با عالیم اسهال و سوءتغذیه شدید انجام گرفته شده بود تأثیر ل. رامنوسوس GG در کاهش طول دوره‌ی اسهال غیر خوبی تأیید شد (۳۶). در یک مطالعه بر روی ۸۷ کودک لهستانی با اسهال عفونی با استفاده ترکیبی از ۳ زیر گونه‌ی لاکتوباسیلوس رامنوسوس (573L/1, 573L/2, 573L/3) نتایج مشابهی به دست آمد (۴۲). زیر گونه‌های ل.

مورد آزمایش قرار گرفت. ۲۳۰ ۲۳۰ پسر (۲۴-۴ ماهه) با طول دوره اسهال کمتر از ۲ روز (10^{10} CFUs/day) با ST11(dose) روش دارو نما به مدت ۵ روز دریافت کردند، هیچ تأثیری بر اسهال ناشی از روتاویروس مشاهده نشد. هرچند درمان با استفاده از پروبیوتیک به طور قابل توجهی دفع تجمعی مدفوع ۶ روزه، تکرر دفع ۶ روزه و استفاده از ORS را در کودکان با اسهال خفیف تر غیر روتا ویروسی در مقایسه با دارونما کاهش داد (شکل ۱). در مقایسه با دارو نما، بخش ST11 عمده ایی از کودکان با اسهال غیر روتاویروسی که دریافت می کردند در طی ۶ روز درمان بهبود یافتند) vs ۷۶% p:0.004 (49%). بنابرین مشخص شد که ST11 به صورت بالینی تأثیر مفید قابل توجهی در کنترل کودکان با اسهال غیر روتاویروسی دارد اما این زیرگونه در اسهال روتاویروسی بی اثر است. اختلاف بین یافته های این بررسی و یافته های آزمایشات قبلی در گاستروانتریت روتاویروسی، ممکن است با شدت بیماری یا با افزایش کم طول دوره بیماری بعد از شروع مداخله مرتبط باشد. تغییرپذیری های برآیند اسهال خفیف تر شامل تکرار دفع مدفوع نسبت به حجم، و بررسی شکل مدفوع، محدودیت های روش شناسی مطالعات قبلی هستند. در مقابل، بررسی دقیق تر ضوابط در اسهال (مثل سنجش حجم مدفوع) در مطالعه انجام شده در بنگلادش نیز ممکن است نتایج مطلوب یکنواختی ارائه ندهد. گرچه یافته های بررسی انجام شده در بنگلادش مشابه با بررسی انجام گرفته توسط Costa-Ribeiro و همکاران (۴۶) با فقدان تأثیر ل. رامونوسوس GG در کوکان بستری شده با گاستروانتریت روتاویروسی شدید در برزیل می باشد. از آن جا که کلونیزاسیون اغلب قبل از مشاهده شدن مزایای پروبیوتیک ها ظاهر می شود، فقدان مزایا در هر دو گروه مورد مطالعه نیز ممکن است به علت زمان ناکافی برای کلونیزاسیون در ارتباط با طول دوره نسبتا کوتاه یا عبور روده ای سریع بیماری اسهالی ویروسی حاد باشد.

در حال توسعه نتایج نامیدکننده ای به دست آمده است. حداقل ۳ آزمایش تصادفی کنترل شده در کشورهای در حال توسعه فواید محدودی از پروبیوتیک درمانی در کودکان با اسهال حاد نشان دادند. مطالعه ای در برزیل اثر ل. رامونوسوس GG در ۱۲۴ کودک پسر (۱ تا ۲۴ ماهه) بستره شده با اسهال متوسط تا شدید را آزمایش کرده بود. در این مطالعه کاهش قابل توجهی در طول دوره ای اسهال یا مقدار دفع در کودکان ل. رامونوسوس GG دریافت کرده نسبت به گروه کنترل دیده نشد. به طور مشابهی در آزمایش دوم تصادفی کنترل شده بالینی توسط Lindo و همکاران بر کودکان پروری ۶-۳ ماهه با اسهال حاد آبکی با طول دوره ی ۴۸ ساعت هیچ اثر مفیدی از ل. رامونوسوس GG در کمتر از ۴۸ ساعت هیچ اثر مفیدی از ل. رامونوسوس GG در این مطالعه با نتیجه آزمایشات قبل مغایرت دارد و می تواند با افزایش شدت و طول دوره کوتاه بیماری در گروه کنترل در این بررسی نسبت به گزارشات مطالعات دیگر باشد. به طور مشابهی هیچ تأثیر مفیدی از ل. رامونوسوس GG در تعداد دفع مدفوع و طول مدت بیماری در آزمایش تصادفی کنترل شده بالینی دوم در کودکان پروری ۳ تا ۶۳ ماهه با اسهال آبکی حاد با طول دوره کمتر از ۴۸ ساعت، توسط Lindo و همکاران یافت نشد. هیچ تأثیر مفیدی از ل. اسیدوفیلوس در بررسی روی ۹۸ کودک هندی ۶ ماهه تا ۱۲ ساله با اسهال حاد مشاهده نشد (۴۲). فقدان اثر بالینی مفید در استفاده ای ترکیبی از ل. اسیدوفیلوس و ل. لاکتیس و ل. بولگاریکوس نیز گزارش شد (۴۳). فراورده ای ترکیبی متفاوت از ل. اسیدوفیلوس و ل. لاکتیس و ل. بولگاریکوس در درمان اسهال نوزادی توسط پیرس و همکاران در کانادا نیز مفید نبود (۴۴).

گونه های لاکتوباسیلوس پاراکازایی ST11 ، گونه جدید پروبیوتیک در یک RCT کنترل شده ای تصادفی در بنگلادش (۴۵) با استفاده از ضوابط سازمان بهداشت جهانی



شکل ۱. فراوانی تجمعی مدفوع خروجی (kg/g) کودکان بستری شده در بیمارستان با اسهال.

به ترتیب نشان داد. متأ-آنالیز چهارم یک مروری آینده نگر بود که ۲۳ مطالعه کنترلی تصادفی را روی ۱۹۱۷ بیمار ۱۴۱۷ (کودک) با اسهال حاد ناشی از یک عامل عفونی را بررسی کرد (۵۰). در کل آنالیز نشان داد که پروبیوتیک‌ها خطر اسهال را در ۳ روز کاهش می‌دهند و میانگین طول دوره‌ی اسهال را در ۳۰/۵ ساعت کاهش می‌دهند. آخرین متأ-آنالیز نیز دوباره توسط Szajewska و همکاران در سال ۲۰۰۷ برای بازنگری و بروز کردن اطلاعات در مورد تأثیر و ایمنی یک زیر گونه‌ی پروبیوتیک-ل. رامونوسوس GG با بررسی ۸ مطالعه‌ی کنترلی تصادفی روی ۹۸۸ نفر انجام گرفت (۵۱). آن‌ها مشاهده کردند که ل. رامونوسوس GG هیچ تأثیری بر حجم کلی مدفوع در ۲ RCT با ۳۰۳ نفر ندارد. هرچند متأ-آنالیز ۷ RCT (۸۷۶ شرکت کننده) کاهش طول دوره‌ی اسهال را تا ۱/۱ روز نشان داد که این نتیجه حاکی از تأثیر مثبت ل. رامونوسوس GG در درمان اسهال حاد در کودکان می‌باشد. بر اساس بارنگری انجام شده نتیجه گرفتند که ظاهراً استفاده از ل. رامونوسوس GG در درمان اسهال حاد کودکان ایمن می‌باشد. ناسازگاری نتایج ممکن است با متفاوت بودن زیر گونه‌های پروبیوتیک، دز مورد استفاده و نوع تعریف ارائه شده از شدت اسهال قابل توصیف باشد. به خصوص تفاوت‌ها در دز تجویز شده‌ی پروبیوتیک‌ها، احتمالاً یکی از عوامل عدم تشابه نتایج می‌باشد. در متأ-آنالیز انجام شده توسط ون نیل و همکاران (۵۲)، شواهدی از ارتباط مقدار دز با پاسخ در طول دوره‌ی اسهال وجود داشت. رابطه‌ی خطی مثبت قابل

اخیراً ۵ بازنگری سیستمیک در رابطه با نقش پروبیوتیک‌ها در اسهال حاد عفونی با استناد بر شواهد استفاده از آن‌ها چاپ شده است (جدول ۲). اولین بازنگری توسط Szajewska و همکاران براساس ۸ مطالعه تصادفی کنترل شده در مورد بیماری‌های اسهالی حاد که بیش تراز ۳ روز در ۷۳۱ نوزاد و ۲۰۰۱ کودک طول کشیده بود منتج شد (۴۷). اثر پروبیوتیک‌ها و گونه‌های فردی پروبیوتیک‌ها مورب بررسی قرار گرفت. برآورد شد که خطر اسهال با طول مدت ۳ روز یا بیشتر در گروهی که پروبیوتیک-ل. رامونوسوس GG دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل ۰/۴۰ کاهش یافته بود. پروبیوتیک‌ها همچنین به طور قابل توجهی طول دوره‌ی اسهال را در مقایسه با گروه کنترل Van Gogh می‌دهند (۱۸/۲ ساعت). متأ-آنالیز دوم توسط Niels و همکاران (۴۸) در سال ۲۰۰۲ انجام شد. این مطالعه محدود به مطالعات تصادفی ۷ گونه لاکتوباسیلوس در ۶۷۵ کودک بود. پروبیوتیک‌ها طول دوره‌ی اسهال را تا ۰/۷ روز و تکرار اسهال را در طی ۲ روز تا ۱/۶ دفع کاهش دادند. نتایج این متأ-آنالیز مزایای آماری نسبتاً کمی از لاکتوباسیلوس را نشان می‌دهد و این ارگانیسم در کودکان با اسهال حاد عفونی ایمن است. متأ-آنالیز سوم روی ۱۸ آزمایش کنترلی تصادفی در ۱۱۷۸ کودک کوچک تراز ۵ سال با اسهال، کاهش دوره‌ی اسهال را تا ۰/۸ روز در کودکانی که پروبیوتیک استفاده کرده بودند نشان داد (۴۹). آنالیزهای زیر گروهی بیشتر از پروبیوتیک‌های ل. رامونوسوس GG و غیری، رامونوسوس GG کاهش دوره‌ی اسهال را تا ۱/۲ و ۰/۶ روز را

خارجی رخ دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک در مقیاس بزرگ در کشورهایی که میزان مصرف پروبیوتیک آن‌ها بالاست نشان می‌دهد که میزان شیوع عفونت سیستمیک خیلی کم است (بین ۰/۴۰ و ۰/۰۵ درصد). غربالگری گسترده جمعیت زیاد در فنلاند که ل. رامونوسوس GG دریافت کرده بودند در یافتن فردی که دچار عفونت ناشی از ل. رامونوسوس GG شده باشد ناموفق بود (۵۶، ۵۷). عفونت‌های تهاجمی در نوزادان و کودکان خیلی نادر است (۵۸). در نوزادان زودرس، تجویز ل. رامونوسوس GG بدون وجود شواهدی باعث بروز عوارض جانبی می‌شود (۵۹). هرچند ۲ مورد باکتری می‌قابل استناد جدا نسبت به تجویز لاکتوباسیلوس اخیراً در نوزادانی که بیماری‌های معده ای روده‌ای ارثی نداشته و سیستم ایمنی تضعیف نشده داشتنند گزارش شده بود گرچه آن‌ها مشکلات بهداشتی دیگر داشتنند (۶۰). فائزه‌ی استرپتوكوکوس بولاردی‌یی در حدود ۵۰ بیمار با کاندیدیازیس تهاجمی یا با کاتتریزاسیون داخل عرقوی و آنتی بیوتیک درمانی گزارش شده است (۶۱). کاتتریزاسیون ورید مرکزی اصلی ترین عامل خطر شناسایی شده در این بررسی بود. این گزارش‌های موردي تاکید می‌کنند که مکمل پروبیوتیکی در کودکان باید با احتیاط و از طریق ورید مرکزی، در طولانی مدت و با در نظر گرفتن اصول بیمارستانی تزریق شوند. به نظر می‌رسد که مزایای پروبیوتیک‌ها بر خطر احتمالی سپسیس برتری دارد (۶۲-۶۴). هیچ گزارشی مبنی بر بودن این روش در کشورهای در حال توسعه وجود ندارد و در نتیجه نیاز به ارزشیابی کنترل شده می‌باشد.

توجهی بین دز لاکتوباسیلوس و کاهش طول دوره‌ی اسهال وجود دارد. رابطه‌ی دز-پاسخ مورد توجه در این متا-آنالیز نشان می‌دهد که لاکتوباسیلوس بالای حد آستانه دز، بیشترین تأثیر را دارد (۱۰ میلیارد واحد کلونی تشکیل شده در ۴۸ ساعت) طول دوره‌ی اسهال تا بیش از نیم روز کاهش می‌یابد. هم‌چنین نشان داده شده است که دز 10^{11} - 10^{10} واحد کلونی تشکیل شده از گونه‌های ل. رامونوسوس باعث کلونیزاسیون روده‌ایی و مهار چسبیدن به وسیله‌ی پاتوژن‌ها می‌شود (۵۳). دزهای بالاتر لاکتوباسیلوس ممکن است منجر به کوتاه شدن طول دوره‌ی اسهال شود (۵۴).

بررسی همه‌ی متا-آنالیزها نشان می‌دهد که اکثر مطالعات در کشورهای توسعه یافته انجام شده است و درجه‌ی تأثیری از ل. اسیدوفیلوس و ل. لاکتیس و ل. بولگاریکوس وجود داشت. به خصوص، طول دوره‌ی اسهال (ویروسی) به طور قابل توجهی تا ۷/۰ روز کاهش یافته بود. علاوه بر این با تجویز استرپتوكوکوس بولاردی کاهش ۲۴ ساعته در زمان بستری شدن در بیمارستان مشاهده شد.

ابعاد ایمنی

راجعت به ایمنی، بالا رفتن مقدار لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم کمی نگران کننده است چون این ارگانیسم‌ها به عنوان فلور طبیعی بدن به فراوانی در محاری معده روده‌ایی افراد سالم وجود دارند و در رژیم غذایی انسان‌ها حاضر هستند. این‌ها در بعضی از کشورها به صورت دزهای بالا مصرف می‌شوند و تاریخچه‌ی ایمنی طولانی دارند (۵۵). لاکتوباسیلمی ممکن است به طور طبیعی و بدون تجویز

جدول ۲ . آنالیز آماری پروبیوتیک‌ها در درمان اسهال عفونی در کودکان.

منبع	نتیجه	چرخه پرو بیوتیک	تعداد کارآزمایی بالینی	تعداد کودکان
Szajewska and Mrukowicz 2001	کاهش ریسک و دوره اسهال	<i>Lactobacillus GG</i> <i>L. acidiphilus</i> <i>L. reuteri</i> <i>S. boulardii</i>	۸	۷۳۱
Van Niel et al., 2002	افزایش دوره اسهال و کاهش تعداد اسهال	<i>Lactobacillus GG</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. lactis/L. bulgaricus</i>	۷	۶۷۵
Huang et al., 2002	کاهش دوره اسهال	<i>Lactobacillus</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i>	۱۸	۱۱۷۸
Allen et al., 2003	کاهش ریسک و دوره اسهال	LAB <i>S. boulardii</i>	۲۳	۱۴۴۹
Szajweska, et al. 2007	کاهش ریسک و دوره اسهال	<i>Lactobacillus GG</i>	۸	۹۸۸

کودکان کوچک‌تر، در درمان اسهال آبکی حاد (به خصوص در گاستروانتریت روتاواریوسی) نشان می‌دهد. اکثر مطالعات روی پروبیوتیک‌ها برای کنترل اسهال حاد در افراد نسبتاً سالم انجام شده است. در حالی که به تمایز بین گونه‌های مختلف پروبیوتیک‌ها کمتر توجه شده است، هم‌چنین تأکید کمی بر مقدار دز مورد استفاده در آزمایشات شده است. چون بیشتر تحقیقات پروبیوتیک روی اسهال روتاواریوسی انجام شده و لازم است مطالعات آینده در رابطه با تأثیر پروبیوتیک‌ها بر بیماری‌های اسهالی ناشی از سایر عوامل پاژوژن به خصوص باکتری‌ها انجام شود.

سپاسگزاری

این مقاله از پایان‌نامه دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی استخراج شده است. بدینوسیله از کمیته تحقیقات دانشجویی به دلیل حمایت‌های مالی تشکر می‌شود.

• References

- 1 . Snyder JD , Merson MH . The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data . Bulletin of the World Health Organization 1982 ; 60 (4) : 605 – 13 .
- 2 . Bern C , Martines J , de Zoysa I , Glass RI . The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update . Bulletin of the World Health Organization 1992 ; 70 (6) : 705 – 14 .
- 3 . Victora CG , Bryce J , Fontaine O , Monasch R . Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy . Bulletin of the World Health Organization 2000 ; 78 (10) : 1246 – 55 .
- 4 . Kosek M , Bern C , Guerrant RL . The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 . Bulletin

ارزیابی‌های انجام شده در خلال سپتامبر ۲۰۰۰ تا پایان ژانویه ۲۰۰۱ نشان داد که پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم حتی در افراد با ضعف سیستم ایمنی مثل کودکان زود رس ایمن هستند (۶۰). این تیم هم‌چنین نتیجه گرفتند که شواهد موجود اظهار می‌دارند که خطر عفونت با پروبیوتیک لاکتوباسیلی یا بیفیدوباکتریوم مشابه، خطر عفونت با گونه‌های هم زیست است و مصرف چنین محصولاتی خطر ناچیزی برای مصرف کننده (حتی میزان‌های با ضعف سیستم ایمنی) دارد. در اوایل سال ۲۰۰۲ میلادی سازمان غذا و داروی ایالات متحده، مصرف ب. لاکتیس و/. ترموفیلوس را در شیر خشک برای نوزادان ۴ ماهه و بیشتر بی خطر دانست.

نتیجه گیری

مقالات به طور قابل توجهی فواید آماری اما ناچیزی را از برخی زیر گونه‌های لاکتوباسیلی به خصوص در نوزادان و

- of the World Health Organization 2003 ; 81 (3) : 197 – 204 .
- 5 . Thapar N , Sanderson IR . Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries . *Lancet* 2004 ; 363 (9409) : 641 – 53 .
 - 6 . Santosham M , Keenan EM , Tulloch J , Broun D , Glass R . Oral rehydration therapy for diarrhea: an example of reverse transfer of technology . *Pediatrics* 1997 ; 100 (5) : E10 .
 - 7 . Zimmerman CM , Bresee JS , Parashar UD , Riggs TL , Holman RC , Glass RI . Cost of diarrhea-associated hospitalizations and outpatient visits in an insured population of young children in the United States . *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 (1) : 14 – 9 .
 - 8 . Fontaine O . Zinc and treatment of diarrhoea . *Med Trop (Mars)* 2006 ; 66 (3) : 306 – 9 .
 - 9 . Bines J . Intussusception and rotavirus vaccines . *Vaccine* 2006 ; 24 (18) : 3772 – 6 .
 - 10 . Bines JE . Rotavirus vaccines and intussusception risk . *Curr Opin Gastroenterol* 2005 ; 21 (1) : 20 – 5 .
 - 11 . Metchnikoff E . The prolongation of life . New York : Putnam & Sons 1908 .
 - 12 . Vergin F . Antibiotics and probiotics . *Hippokrates* 1954 ; 25 (4) : 116 – 9 .
 - 13 . Fuller R . Probiotics in man and animals . *J Appl Bacteriol* 1989 ; 66 (5) : 365 – 78 .
 - 14 . FAO/WHO . Paper presented at Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina, 2001.
 - 15 . Servin AL . Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens . *FEMS Microbiol Rev* 2004 ; 28 (4) : 405 – 40 .
 - 16 . Day AS , Whitten KE , Bohane TD . Use of complementary and alternative medicines by children and adolescents with inflammatory bowel disease . *J Paediatr Child Health* 2004 ; 40 (12) : 681 – 4 .
 - 17 . Dai D , Walker WA . Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut . *Adv Pediatr* 1999 ; 46 : 353 – 82 .
 - 18 . Beno Y , He F , Hosoda M . Effect of *Lactobacillus GG* yoghurt on intestinal microecology in Japanese subjects . *Nutr Today* 1996 ; 31 (Suppl.) : S9 – S13 .
 - 19 . Tannock GW , Munro K , Harmsen HJ , Welling GW , Smart J , Gopal PK . Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20 . *Appl Environ Microbiol* 2000 ; 66 (6) : 2578 – 88 .
 - 20 . Michail S , Abernathy F . *Lactobacillus plantarum* reduces the in vitro secretory response of intestinal epithelial cells to enteropathogenic *Escherichia coli* infection . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 ; 35 (3) : 350 – 5 .
 - 21 . Alam M , Midtvedt T , Uribe A . Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats . *Scand J Gastroenterol* 1994 ; 29 (5) : 445 – 51 .
 - 22 . Elmer GW , McFarland LV . Biotherapeutic agents in the treatment of infectious diarrhea . *Gastroenterol Clinics North Am* 2001 ; 30 (3) : 837 – 54 .
 - 23 . Walker WA , Goulet O , Morelli L , Antoine JM . Progress in the science of probiotics: from cellular microbiology and applied immunology to clinical nutrition . *Europ J Nutr* 2006 ; 45 (Suppl 9) : 1 – 18 .
 - 24 . Hooper LV , Wong MH , Thelin A , Hansson L , Falk PG , Gordon JI . Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine . *Science (New York)* 2001 ; 291 (5505) : 881 – 4 .
 - 25 . Rakoff-Nahoum S , Paglino J , Eslami-Varzaneh F , Edberg S , Medzhitov R . Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis . *Cell* 2004 ; 118 (2) : 229 – 41 .
 - 26 . Pessi T , Sutas Y , Hurme M , Isolauri E . Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG . *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 (12) : 1804 – 8 .
 - 27 . Sutas Y , Hurme M , Isolauri E . Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes . *Scand J Immunol* 1996 ; 43 (6) : 687 – 9 .
 - 28 . Buts JP , De Keyser N . Effects of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosa . *Dig Dis Sci* 2006 ; 51 (8) : 1485 – 92 .
 - 29 . Saavedra JM , Bauman NA , Oung I , Perman JA , Yolken RH . Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus . *Lancet* 1994 ; 344 (8929) : 1046 – 9 .
 - 30 . Thibault H , Aubert-Jacquin C , Goulet O . Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39 (2) : 147 – 52 .
 - 31 . Pedone CA , Arnaud CC , Postaire ER , Bouley CF , Reinert P . Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea . *Int J Clin Practice* 2000 ; 54 (9) : 568 – 71 .
 - 32 . Szajewska H , Kotowska M , Mrukowicz JZ , Armanska M , Mikolajczyk W . Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants . *J Pediatr* 2001 ; 138 (3) : 361 – 5 .
 - 33 . Mastretta E , Longo P , Laccisaglia A , et-al . Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 ; 35 (4) : 527 – 31 .

- 34 . Agostoni C , Axelsson I , Braegger C , et-al . Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 38 (4) : 365 – 74 .
- 35 . Hatakka K , Savilahti E , Ponka A , et-al . Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial . *BMJ (Clin Res, Ed)* 2001 ; 322 (7298) : 1327 .
- 36 . Raza S , Graham SM , Allen SJ , et-al . Lactobacillus GG in acute diarrhea . *Indian Pediatr* 1995 ; 32 (10) : 1140 – 2 .
- 37 . Guandalini S , Pensabene L , Zikri MA , et-al . Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 (1) : 54 – 60 .
- 38 . Simakachorn N , Pichaipat V , Rithipornpaisarn P , Kongkaew C , Tongpradit P , Varavithya W . Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed Lactobacillus acidophilus LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 (1) : 68 – 72 .
- 39 . Szymanski H , Pejcz J , Jawien M , Chmielarczyk A , Strus M , Heczko PB . Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus hamnosus strains – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial . *Aliment Pharmacol Therapeut* 2006 ; 23 (2) : 247 – 53 .
- 40 . Höchter WCD , Hagenhoff G . Saccharomyces boulardii bei akuter Erwachsenendiarrhoe . *Münch Med Wochr* 1990 ; 132 : 188 – 92 .
- 41 . Cetina-Sauri G , Basto . G S . Therapeutic evaluation of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhea. *Ann Pediatr* 1994 ; 41 : 397 – 400 .
- 42 . Kurugol Z , Koturoglu G . Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea . *Acta Paediatr* 2005 ; 94 (1) : 44 – 7 .
- 43 . Villaruel G , Rubio DM , Lopez F , et-al . Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study . *Acta Paediatr* 2007 ; 96 (4) : 538 – 41 .
- 44 . Costa-Ribeiro H , Ribeiro TC , Mattos AP , et-al . Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 ; 36 (1) : 112 – 5 .
- 45 . Khanna V , Alam S , Malik A , Malik A . Efficacy of tyndalized Lactobacillus acidophilus in acute diarrhea . *Indian J Pediatr* 2005 ; 72 (11) : 935 – 8 .
- 46 . Kowalska-Dupлага K , Fyderek K , Szajewska H , Janiak H . Efficacy of trilack in the treatment of acute diarrhoea in infants and young children – a multicentre double-blind placebo-controlled study . *Pediatria Wspolczesna* 2004 ; 3 : 295 – 9 .
- 47 . Pearce JL , Hamilton JR . Controlled trial of orally administered lactobacilli in acute infantile diarrhea . *J Pediatr* 1974 ; 84 (2) : 261 – 2 .
- 48 . Sarker SA , Sultana S , Fuchs GJ , et-al . Lactobacillus paracasei strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics* 2005 ; 116 (2) : e221 – 8 .
- 49 . Szajewska H , Mrukowicz JZ . Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 ; 33 (Suppl 2) : S17 – 25 .
- 50 . Van Niel CW , Feudtner C , Garrison MM , Christakis DA . Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis . *Pediatrics* 2002 ; 109 (4) : 678 – 84 .
- 51 . Huang JS , Bousvaros A , Lee JW , Diaz A , Davidson EJ . Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis . *Dig Dis Sci* 2002 ; 47 (11) : 2625 – 34 .
- 52 . Allen SJ , Ookoko B , Martinez B , et al . Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database System Rev* 2003(4).
- 53 . Szajewska H , Skorka A , Ruszczynski M , Gieruszczak-Bialek D . Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children . *Aliment Pharmacol Therapy* 2007 ; 25 (8) : 871 – 81 .
- 54 . Saxelin ME , S. Salminen,S. Vapaatalo, M. Dose response colonization of feces after oral administration of Lactobacillus casei strain GG. *Microbiol Ecol Health Dis* 1991;4:1-8.
- 55 . De Groote MA , Frank DN , Dowell E , Glode MP , Pace NR . Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome . *Pediatric Infect Dis J* 2005 ; 24 (3) : 278 – 80 .
- 56 . Simon GL , Gorbach SL . Intestinal flora in health and disease . *Gastroenterology* 1984 ; 86 (1) : 174 – 93 .
- 57 . Saxelin M , Chuang NH , Chassy B , et-al . Lactobacilli and bacteremia in southern Finland, 1989–1992 . *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 (3) : 564 – 6 .
- 58 . Ha GY , Yang CH , Kim H , Chong Y . Case of sepsis caused by *Bifidobacterium longum* . *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 (4) : 1227 – 8 .
- 59 . Borriello SP , Hammes WP , Holzapfel W , et-al . Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria . *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 (6) : 775 – 80 .
- 60 . Stansbridge EM , Walker V , Hall MA , et-al . Effects of feeding premature infants with

Lactobacillus GG on gut fermentation . Arch Dis Childhood 1993 ; 69 (5 Spec No) : 488 – 92 .

61 . Oggioni MR , Pozzi G , Valensin PE , Galieni P , Bigazzi C . Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis* . J Clin Microbiol 1998 ; 36 (1) : 325 – 6 .

62 . von Wright A . Regulating the safety of probiotics – the European approach . Curr Pharm Design 2005 ; 11 (1) : 17 – 23 .

63. Santosham M, Nelson EA, Bresee JS. Implementing rotavirus vaccination in Asia. Vaccine 2007;25(44): 7711–6.

64. Glass RI, Bresee J, Jiang B, Parashar U, Yee E, Gentsch J. Rotavirus and rotavirus vaccines. Advances in experimental medicine and biology 2006;582:45–54

The role of probiotics in the treatment and prevention of infections diarrhea in children

Ebrahimi Sh¹, Karam AM¹, Rouhi M², Mohammadi R^{*3}, Delshadian Z⁴, Mortazavian AM^{*5}, Shadnoush M⁴

1- Students' Research Committee, Faculty of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Science and Health Services, Iran.

2- PhD student of Food Science and Technology, Faculty of Agricultural Engineering and Technology, College of Agriculture & Natural Resources, University of Tehran, Iran.

3- *Corresponding author: Students' Research Committee, Dept. of Food Technology Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: r.mohammadi@sbmu.ac.ir

4- Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- *Corresponding author: Assistant Prof. Dept. of Food Science and Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: mortazvn@sbmu.ac.ir

Abstract

diarrheal diseases accounted for about 4.6 million deaths from around 1 billion episodes of illness annually in children younger than 5 years of age. A decade later, even without significant change in incidence, the number of deaths attributable to diarrheal diseases decreased to 3.3 million per year. Probiotics administered as supplemental medicinal agents are likely to decrease the duration of acute infectious gastroenteritis in about 24 h.

Article used in this study, were collected by searching in informative bank such as web of knowledge, Science direct, willy and Scopus. The keywords probiotics, infection, childern, diarrhea, Lactobacillus and Bifidobacreum were used for searching. Published date of articles was between 1995 to 2012.

Literature shows a statistically significant but clinically modest benefit for some Lactobacillus strains, mainly in infants and young children, in the treatment of acute watery diarrhea, especially in rotavirus gastroenteritis. Most studies of probiotics in the management of acute diarrhea have been conducted in relatively healthy and stable populations. While a distinction between different probiotic agents is made, little emphasis thus far is given to different probiotic dosages (CFU/ml) used in studies, even among the same probiotics, and that needs to be considered in the assessment of efficacy.

Because most of the probiotic research has been conducted in rotaviral diarrhea, a future research agenda should include assessment of efficacy and effectiveness in diarrheal illnesses caused by other enteric pathogens, especially bacteria.

Keywords: Rotavirul, Probiotic, Diarrhoea