

پروبیوتیک‌ها

دکتر حسین جمالی‌فر، دکتر محمدرضا فاضلی، دکتر احمدرضا شاهرودی
گروه بیوتکنولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

حضور باکتری‌هایی که به‌عنوان فلور نرمال (Normal flora) در حفرات بدن انسان از جمله دستگاه گوارش زندگی می‌کنند، از موضوعات جالبی است که امروزه توجه ویژه دانشمندان را به‌خود معطوف داشته است.

تثبیت شرایط طبیعی و عملکرد دستگاه گوارش، برای سلامتی ما ضروری است لذا هر گونه اختلال در اکولوژی فلور طبیعی دستگاه گوارش باعث ایجاد اختلالات مهم و گاه بیماری‌های خاصی می‌گردد که بایستی برای درمان یا پیشگیری آن اقدام نمود. در این رابطه فعالیت‌های زیادی جهت حفظ و تثبیت طبیعت اکولوژیکی داخل بدن صورت گرفته است. سال‌های متمادی است که از آنتی‌بیوتیک‌ها

برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها و همچنین برای افزایش رشد حیوانات استفاده می‌شود. این استفاده مداوم و در مواردی بی‌رویه در انسان و دام، ایجاد مشکلات فراوانی از جمله مقاومت میکروبی نموده است لذا دانشمندان در صدد یافتن راه حل‌های جانشین به جای آنتی‌بیوتیک‌ها برآمده‌اند که پروبیوتیک‌ها در صدر آن‌ها قرار گرفته‌اند.

پروبیوتیک از لغت یونانی پروبیو (probio) تشکیل شده است که معنی آن حمایت از حیات می‌باشد. این لغت از لحاظ مفهوم با واژه آنتی‌بیوتیک در تضاد است. پروبیوتیک محصولی از کشت میکروب‌های زنده است که استفاده از آن سبب تعادل فلور میکروبی دستگاه گوارش هم در انسان و هم در دام می‌گردد.

تاریخچه

پیشینه استفاده از میکروارگانیسم‌های مفید به شکل خوراکی به زمانی برمی‌گردد که یک پزشک روسی به نام Metchnikoff در سال ۱۹۰۷ میلادی در روستاهای بلغارستان مشاهده کرد که خوردن یک نوع ماست تخمیر شده از شیر، سبب افزایش عمر و حفظ سلامت روستاییان می‌گردد. مطالعه انجام شده بر روی ماست نشان داد که میکروب‌های موجود در ماست قابل توجه بوده و برای سلامتی و طول عمر انسان‌ها مفید هستند اما در آن زمان درستی مشاهدات Metchnikoff مورد تردید بود تا این که تقریباً یک قرن بعد مفهوم دقیق کاربرد میکروارگانیسم‌ها برای ایجاد سلامتی، به‌عنوان یک نظریه کلی بیان شد.

در دو دهه اخیر تحقیقات زیادی بر روی پروبیوتیک‌ها و خواص آن‌ها صورت گرفته است به طوری که مشاهده گردید که خوردن محتویات روده مرغ‌های سالم به جوجه‌های یک روزه سبب مقاومت آن‌ها در برابر سالمونلا (Salmonella) می‌شود. سپس ثابت شد که این مسأله در مورد جلوگیری از رشد اشریشیاکلی (E.coli) و کمپیلوباکترها (compylobacter) نیز صادق است. همان طوری که بعضی از حیوانات، گیاهان و حشرات به بعضی از شرایط محیطی کاملاً سازگاری پیدا کرده‌اند، یک سری از میکروارگانیسم‌های مفید نیز در بدن انسان به طور همزیست در نواحی مثل پوست، دهان، روده کوچک و بزرگ، واژن و رکتوم زندگی می‌کنند.

در سال ۱۹۸۹ فولر (fuller) تعریف اصلی پروبیوتیک را به شرح زیر بیان نمود: مکمل‌های غذایی حاوی میکروب زنده‌ای که از طریق ایجاد تعادل فلور میکروبی، در روده حیوان و انسان،

برای او سودمند است. از این رو زنده بودن پروبیوتیک فاکتور مهمی می‌باشد. فولر توانست با تهیه یک محیط کشت اسیدی موجب مهار اشریشیاکلی گردد. سپس او گزارش کرد که این عمل توسط لاکتوباسیل‌ها (Lactobacilli) نیز صورت می‌گیرد.

تغییرات زیادی در رژیم غذایی کشورهای غربی در طی قرن گذشته صورت گرفته است. یکی از تحولات مهم، کاربرد میکروارگانیسم‌های تخمیری به‌عنوان نگهدارنده (Preservative) در غذاهاست که به‌طور غیرمستقیم می‌تواند به‌عنوان پروبیوتیک عمل نماید. ژاپنی‌ها به پروبیوتیک‌ها علاقه بیشتری نشان داده‌اند به طوری که در آن کشور اشکال متعددی از این مکمل‌ها به‌صورت پودر، کپسول و قرص ارایه گردیده و امروزه سایر کشورها نیز به بازار مصرف این مکمل‌های مفید پیوسته‌اند. (جدول ۱-۱)

پروبیوتیک‌ها چیستند

عوامل مختلفی سبب از بین رفتن فلور طبیعی بدن می‌گردد از جمله می‌توان از به‌کارگیری بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها، تغذیه نادرست، سرما و گرمای شدید، واکسیناسیون، کیفیت نامطلوب آب، هجوم میکروب‌های بیماری‌زا به دستگاه گوارش از طریق جراحی و دیگر عوامل را نام برد.

پروبیوتیک‌ها با تولید موادی مثل اسید لاکتیک (Lactic acid)، باکتریوسین (Bacteriocins)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و غیره می‌توانند از بروز بسیاری از بیماری‌ها جلوگیری کنند. میکروارگانیسم‌های زیادی همچون

جدول ۱-۱ محصولات تجاری پروبیوتیک موجود در انگلستان

نام محصول (R)	شکل دارویی	نوع میکروارگانیزم
<i>G&G ProDophilus</i>	پودر	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس
<i>Nutriscen Acidophilus Supreme</i>	پودر	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس
<i>Nutri/Natren Super Dophilus</i>	پودر	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس
<i>Culturelle</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس زیر گونه GG
<i>Biocare Bioacidophilus</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس زیر گونه INT9 و بیفیدباکتر
<i>Blackmore Acidophilus bifidus</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتر بیفیدیوم
<i>Culturelle</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس زیر گونه GG
<i>Healthcreafis Acidophilus Extra</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتر بیفیدیوم
<i>Lamberts Acidophilus Extra</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتر
<i>Larkhall Natural Flow Acidophilus</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس
<i>Lifespan Acidophilus</i>	کپسول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس رامنوس
<i>Quest Non - Dairy Acidophilus Plus</i>	کپسول	سه سویه لاکتوباسیلوس
<i>Seven Seas Multibionta</i>	قرص	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتر بیفیدیوم، بیفیدوباکتر لانگوم

وجود دارد که تعداد آن‌ها از 10^2 عدد در معده تا 10^{12} عدد در قسمت انتهایی روده متغیر می‌باشد. در روده بزرگ و کوچک انواع مختلفی از لاکتوباسیل‌ها، باکترئیدها و بیفیدوباکترها وجود دارند. در ابتدای تولد، دستگاه گوارش استریل می‌باشد اما به مرور زمان باکتری‌های مختلفی فلور میکروبی دستگاه گوارشی را تشکیل می‌دهند. باکتری‌هایی که از طریق مواد غذایی و غیره وارد بدن می‌شوند، اساس تشکیل این فلور میکروبی هستند و این فلور همیشه در حال تغییر است. (جدول ۲)

مطالعات *In vivo* و *In vitro* نشان می‌دهد که فلور نرمال روده بزرگ قدرت اثر پیشگیری فوق‌العاده‌ای در مقابل میکروارگانیزم‌های پاتوژن و فرصت طلب دارد و اختلال در این فلور میکروبی می‌تواند حساسیت به عفونت را افزایش دهد.

لاکتوباسیلوس‌ها، بیفید و باکترها (Bifidobacteria) و استرپتوکوکوس‌ها (Streptococcus)، مخمرها (yeast) و غیره وجود دارند که به عنوان پروبیوتیک از آن‌ها استفاده می‌شود. یک مکمل حاوی این میکروارگانیزم‌ها ممکن است شامل یک یا چندین سویه مختلف باشد که ارزش و فعالیت بیولوژیکی آن معمولاً مستلزم وجود جایگاه مخصوص در حفرات بدن می‌باشد که بتواند در نواحی خاصی از بدن میزبان، مقابل باکتری‌های بیماری‌زا مؤثر واقع شوند و در مقابل عوامل طبیعی مقاومت کند. مثلاً مشاهده شده است که لاکتوباسیلوس‌ها به اسید معده، نمک‌های صفراوی و آنزیم‌های پانکراس مقاوم بوده و به موکوس روده متصل و در آنجا سریعاً کلونیزه می‌گردند. بیش از ۵۰۰ گونه باکتری در دستگاه گوارش

هدف از کاربرد پروبیوتیک‌ها جلوگیری از اختلالات روده‌ای است که به وسیله عوامل مختلفی مثل آنتی بیوتیک‌ها، رژیم غذایی، جراحی و غیره باعث از هم گسیختگی فلور نرمال دستگاه گوارش شده و در میزبان حساس، ایجاد بیماری می‌کنند. بنابراین با کاربرد پروبیوتیک‌ها می‌توان تعداد و فعالیت میکروارگانیسم‌هایی که سلامتی میزبان را (تا زمانی که نرمال فلورها بتوانند ساکن شوند) تضمین کرد. آثار مخرب و مضری از پروبیوتیک‌ها در میزبان گزارش نشده‌است. اثرات ضدباکتریایی آن‌ها حتی با مقدار کم به اثبات رسیده و در اثر مصرف متداول پروبیوتیک‌ها، مقاومت میکروبی برعکس آنتی بیوتیک‌های خوراکی، توسعه و گسترش ندارد.

یک پروبیوتیک خوب می‌بایستی خواص زیر را داشته باشد:

سمی نبوده و مواد سمی تولید ننماید، از سلول‌های زنده تشکیل شده و همچنین تعداد آن به اندازه کافی باشد، توانایی رشد خود را تا مدت زمان زیادی در شرایط بدن حفظ نموده و قدرت تثبیت و انجام متابولیسم را در محیط روده یا حفرات دیگر داشته باشد و بالاخره تا حد امکان اثر سینرژیسمی با آنتی بیوتیک‌ها نشان دهد.

دو گروه بزرگ از میکروارگانیسم‌هایی که به‌عنوان پروبیوتیک از آن‌ها استفاده می‌کنند، لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکترها می‌باشند. لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکترها، میکروارگانیسم‌های گرم مثبت تولیدکننده اسید لاکتیک می‌باشند که نقش مهمی در تثبیت فلور نرمال روده انسان و حیوان دارند. (جدول ۲-۱)

لاکتوباسیلوس‌ها

باکتری‌های گرم مثبت، بدون اسپور، باسیلی شکل یا کوکوباسیل با احتیاجات غذایی پیچیده، بی‌هوازی اختیاری و اسید دوست می‌باشند. لاکتوباسیل‌ها در نقاط مختلفی از بدن انسان و حیوان، گیاهان، فاضلاب، غذاهای تخمیری، لبنیات و غیره وجود دارند. لاکتوباسیلوس‌ها دارای گونه‌های مختلفی می‌باشند که یکی از آن‌ها را به اختصار توضیح می‌دهیم.

Lactobacillus acidophilus

این باکتری در روده کوچک و بزرگ و همچنین دهان و واژن انسان وجود داشته و از تخمیر کربوهیدرات‌های موجود تولید اسید لاکتیک می‌کند. pH رشد آن ۴/۵-۴ و دمای اپتیمم رشد آن ۲۸-۳۵ °C می‌باشد این باکتری اثر ضد میکروبی بالایی هم بر روی باکتری‌ها و هم قارچ‌ها دارد.

بیفیدوباکترها

باکتری‌های گرم مثبت، بدون اسپور، باسیلی شکل، غیرمتحرک و بی‌هوازی اختیاری می‌باشند که به‌عنوان فلور نرمال در روده بزرگ و کوچک انسان و حیوان وجود دارد. بیفیدوباکترها هم دارای گونه‌های مختلفی می‌باشند که یکی از آن‌ها را به اختصار شرح می‌دهیم.

Bifidobacterium bifidium

این باکتری در روده کوچک و بزرگ و همچنین واژن انسان وجود داشته و تولید اسید لاکتیک و اسید استیک می‌کند. pH رشد آن ۷-۵/۵ و دمای اپتیمم رشد آن ۳۷-۴۱ °C می‌باشد. این باکتری اثر ضد میکروبی بر روی انواع قارچ‌ها و باکتری‌ها داشته و همچنین تولید ویتامین B می‌کند.

جدول ۲-۱ میزان فلور میکروبی دستگاه گوارش و دهانی - حلقی انسان (تعداد میکروارگانیزمها در هر میلی‌گرم)

میکروارگانیزمها	دهانی حلقی	معدة	ژوژنوم	ایلئوم	روده بزرگ
تعداد کل	۱۰ ^۸ -۱۰ ^{۱۰}	۰-۱۰ ^۴	۰-۱۰ ^۵	۱۰ ^۴ -۱۰ ^۸	۱۰ ^{۱۰} -۱۰ ^{۱۲}
میکروارگانیزمهای هوازی					
استرپتوکوکوس	۱۰ ^۶ -۱۰ ^۸	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۴	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۵
انتروکوکوس	نادر	نادر	۰-۱۰ ^۲	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۵ -۱۰ ^{۱۰}
استافیلوکوکوس	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۳	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۵	۱۰ ^۴ -۱۰ ^۸
انتروباکترها	نادر	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۳	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۷	۱۰ ^۳ -۱۰ ^{۱۰}
قارچها	۰-۱۰ ^۳	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۲	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۵
میکروارگانیزمهای بی‌هوازی					
پپتو استرپتوکوکوس	۱۰ ^۴ -۱۰ ^۶	۱-۱۰ ^۳	۰-۱۰ ^۳	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۶	۱۰ ^{۱۰} -۱۰ ^{۱۲}
بیفیدوباکتریوم	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۴	۱۰ ^۳ -۱۰ ^۹	۱۰ ^۸ -۱۰ ^{۱۱}
لاکتوباسیلوسها	۰-۱۰ ^۳	۰-۱۰ ^۳	۰-۱۰ ^۴	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۵	۱۰ ^۶ -۱۰ ^۸
کلستریدیوم	نادر	نادر	نادر	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۶ -۱۰ ^۹
یوباکتریوم	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۳	نادر	نادر	نادر	۱۰ ^۹ -۱۰ ^{۱۲}
ویلونلا	۱۰ ^۳ -۱۰ ^۸	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۳	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۳ -۱۰ ^۶
فوزوباکتریوم	۱۰ ^۴ -۱۰ ^۸	۰-۱۰ ^۲	۰-۱۰ ^۳	۱۰ ^۳ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۶ -۱۰ ^۸
باکترئیدس فراچلیس	نادر	نادر	۰-۱۰ ^۳	۱۰ ^۳ -۱۰ ^۷	۱۰ ^{۱۰} -۱۰ ^{۱۲}
پریوتلا	۱۰ ^۶ -۱۰ ^۸	۰-۱۰ ^۲	۱۰ ^۲ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۳ -۱۰ ^۴	۱۰ ^۴ -۱۰ ^۵

مکانیزم‌های فعالیت پروبیوتیک‌ها

مکانیزم‌های مختلفی برای عملکرد و فعالیت پروبیوتیک‌ها پیشنهاد شده است که می‌توانند در بدن میزبان از آسیب‌های مختلفی جلوگیری کنند. این مکانیزم‌ها عبارتند از:

■ تولید مواد پیشگیری کننده

باکتری‌های مفید فوق‌الذکر تولید یک سری مواد از قبیل اسیدهای آلی، هیدروژن پراکسید و باکتریوسین می‌کنند که به وسیله این مواد بر روی متابولیسم و عملکرد باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها اثر کرده و از بیماری‌زایی آن‌ها جلوگیری می‌کنند.

■ بلوک محل‌های اتصال

پروبیوتیک‌ها با قرار گرفتن و پوشاندن نقاط اتصال میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا روی سطح سلول‌های اپی‌تلیال میزبان، از کلونیزه شدن و رشد آن‌ها جلوگیری می‌کنند.

■ رقابت برای تغذیه

یکی از مکانیزم‌های Antagonist، رقابت در مصرف مواد غذایی است. پروبیوتیک‌ها مواد غذایی موجود را قبل از این که توسط میکروارگانیزم‌های پاتوژن مصرف شود استفاده می‌کنند.

■ کاهش چسبندگی و اثر سموم

بعضی از میکروارگانیسم‌های فوق با کاهش چسبندگی باکتری‌ها مثلاً کلاستریدیوم دیفسیل (*Clostridium difficile*) به موکوس روده، اثر سموم را کاهش داده و از بروز بیماری جلوگیری می‌کنند.

■ تحریک سیستم ایمنی

پروبیوتیک‌ها می‌توانند هم ایمنی اختصاصی و هم غیراختصاصی را در مقابل بیماری‌های روده‌ای تحریک کنند برای مثال: لاکتوباسیلوس کازئی (*Lactobacillus Casei*) در اسهال روتاویروسی (*Rotavirus*) باعث افزایش پاسخ ایمنی شده و از این طریق بیماری را می‌توان درمان کرد. پروبیوتیک‌ها هم‌چنین توسط ترکیبات دیواره سلولی یا لایه‌های سلولی به‌عنوان یک آدجوانت عمل کرده و باعث افزایش سیستم ایمنی هومورال می‌شوند.

اثرات گزارش شده

مقالات متعددی امروزه در مورد فواید این دسته از میکروارگانیسم‌ها به چاپ رسیده است از فراز این مقالات در زیر به شماری از اثرات و فواید پروبیوتیک‌ها اشاره شده است.

۱- رقابت در مقابل میکروارگانیسم‌های پاتوژن مانند کاندیدا آلبیکانس (*Candida albicans*)، سالمونلاتیفی موریوم (*Salmonella typhimorium*) استافیلوکوکوس اورئوس (*Staph. aureus*)، کلاستریدیوم پرفرنجنس (*Clostridium perfringens*) کلاستریدیوم دیفسیل (*Clostridium difficile*) هلیکوباکتریلوری (*Helicobacter Pylori*) به‌طور مشخص.

۲- افزایش هضم لاکتوز (قند شیر)

۳- کاهش میزان کلاسترول خون

۴- افزایش ایمنی بدن در اثر افزایش فعالیت ماکروفاژها

۵- کاهش و غیرفعال نمودن سرطان‌هایی که توسط مواد شیمیایی ایجاد می‌شوند و پیشگیری از تومورها و سرطان‌هایی که توسط سویه‌های مختلف میکروبی ایجاد می‌شوند.

۶- افزایش میزان ویتامین B, K

۷- افزایش هضم پروتئین‌ها، چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها

۸- افزایش حرکات دودی، هضم و جذب مواد غذایی در خردسالان، افزایش تندرستی در دستگاه هاضمه

۹- افزایش و در حالت طبیعی نگه داشتن اندازه Oestrogen و جلوگیری از Osteoporosis از طریق افزایش میزان کلسیم

۱۰- جلوگیری و پیشگیری از اسهال‌های ایجاد شده در مبتلایان به H.I.V

۱۱- محافظت در مقابل مسمومیت غذایی، اسهال مسافرتی، آلرژی‌ها و مشکلات پوستی

۱۲- جلوگیری از انسفالوپاتی کبدی

۱۳- به‌عنوان یک نگهدارنده در مواد غذایی

۱۴- درمان التهاب‌های روده‌ای

و...

طرز تهیه پروبیوتیک‌ها

امروزه در بعضی از مؤسسات تحقیقاتی دنیا مبادرت به تولید پروبیوتیک کرده و به‌صورت یک فرآورده دارویی به بازار عرضه می‌کنند (شکل ۱). نحوه تهیه پروبیوتیک به‌طور خلاصه به شرح زیر می‌باشد: نمونه میکروبی (بذر اولیه) بایستی خالص و از لحاظ جنس و

بیوتکنولوژی داشته و عوامل متعددی مانند تولید باکتریوسین‌ها، مواد سمی، چسبندگی به سلول‌های خاصی از بدن، عدم بیماری‌زایی و غیره بایستی بررسی گردد. که این فعالیت‌ها احتیاج به آزمایش‌های پیشرفته و دانش فنی کافی دارد.



شکل ۱ - yeast Guard یکی دیگر از تولیدات جدید شرکت Biocare بوده و هدف از تولید آن کمک به نگهداری فلورنرمال و باکتری‌های مفید در حد طبیعی می‌باشد. تا این که توانایی رشد قارچ‌ها در واژن کاهش یابد. yeast Guard فرآورده‌ای است که *Lactobacillus Acidophilus* در آن پایدار بوده و به راحتی قابل استفاده است. توجه: Yeast Guard یک فرآورده ضد بارداری نیست.

گونه کاملاً شناخته شده باشد. پس از شناسایی میکروپ، جهت تولید مقدار کافی از نمونه میکروبی آن را کشت انبوه داده توسط روش لیوفیلیزاسیون در دمای پایین خشک می‌کنند. سپس به شکل‌های خاصی از جمله قرص، کپسول و یا پودر تبدیل و بسته‌بندی می‌نمایند. ضمناً رعایت شرایط استریل در کلیه مراحل فوق‌الذکر الزامی است. بعد از تولید بایستی فعال و زنده بودن باکتری موجود در فرمولاسیون مورد آزمایش قرار گیرد.

لازم به یادآوری می‌باشد که:

تولید پروبیوتیک‌ها احتیاج به دانش فنی در مورد میکروپشناسی، ایمنولوژی و

منابع

1. Rolf RD. The Role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health; J. Nutrition 2000; 130: 396S - 402S
2. Sandra goodman. The evidence for probiotics; home page 2001
3. Tood. R, Klaen Hammer; probiotic bacteria; Today and tomorrow; j. of Nutrition. 2000; 130: 415S - 416S

تذکر: این مطلب دارای ۱۹ منبع است که برای جلوگیری از طولانی شدن ستون منابع، ۳ منبع را ذکر و بقیه برای علاقمندان در دفتر مجله موجود است.

