



تولید پروبیوتیک‌ها و مصرف در کودکان مبتلا به بیماری‌های گوارشی

دکتر نگار متقی دستجردی^۱، دکتر محمد سلطانی رضایی راد^۱، دکتر محمد شریف زاده^۲

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که به دلیل کاربرد آن‌ها در پیشگیری و یا درمان طیف وسیعی از بیماری‌هایی که بسیاری از آن‌ها در بین کودکان بسیار شایع هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. طیف وسیعی از گونه‌های پروبیوتیک‌ها در دسترس می‌باشند ولی بیشترین مطالعات بر روی گونه‌های لاکتوباسیلوس انجام گرفته است. بخش اعظم استفاده از پروبیوتیک‌ها حول بیماری‌های گوارشی می‌چرخد.

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده فعالی هستند که در صورت استفاده به میزان کافی، دارای اثرات سودمند تعریف شده‌ای بر سلامتی (پیشگیری یا درمان) می‌باشند. این میکروارگانیسم‌ها معمولاً با هدف جایگزینی یا افزایش فلور میکروبی افراد، مورد استفاده قرار می‌گیرند. پروبیوتیک‌ها باید در مقابل اسید معده و صفرا مقاوم باشند تا بتوانند هنگام گذر از لوله گوارشی زنده بمانند. به علاوه، پروبیوتیک‌ها باید دارای قابلیت تکثیر و کولونیزه شدن در روده بوده و قادر به اتصال و چسبیدن به پوشش داخلی لوله گوارشی باشند. در شکل (۱) وجوه مهم برای انتخاب میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک به منظور

استفاده در محصولات دارویی و غذایی در انسان
ارایه شده است (۱،۲).

■ فرآیند تولید پروبیوتیک‌ها

تولید پروبیوتیک‌ها شامل مراحل زیر است:

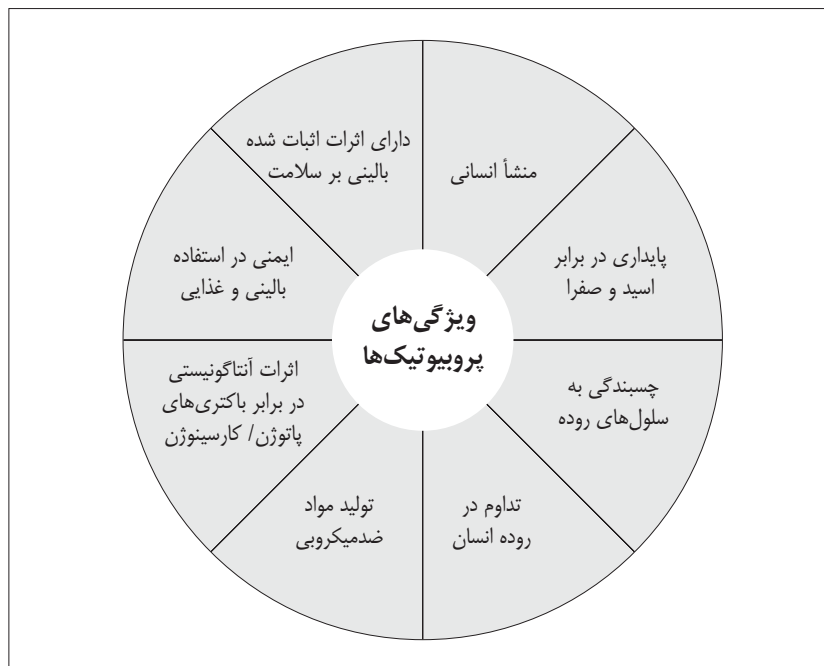
□ مرحله تخمیر

برای تولید پروبیوتیک‌ها از محیطی استفاده می‌شود که حاوی تمامی منابع انرژی، قندها پروتئین‌ها و مواد معدنی مورد نیاز برای رشد آن‌ها باشد. گونه‌های پروبیوتیک در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری می‌شوند تا از هرگونه جهش احتمالی جلوگیری شده و یک کشت مادر پایدار

برای هر راند تولیدی را فراهم نماید.
ابتدا باکتری‌ها در محیط کشت تکثیر یافته تا زمانی که به فرمانتور منتقل شوند. بدین ترتیب کدورت محیط با افزایش رشد باکتری‌ها افزایش می‌یابد. نوع محیط کشت مورد استفاده، شرایط رشد و مدت زمان انکوباسیون وابسته به گونه است. این فرآیند کاملاً خودکار بوده و ظرفیت بین ۱۵۰ تا ۶۰۰۰ لیتر را دارد.

□ مرحله فیلتراسیون

هنگامی که غلظت باکتری‌ها در محیط کشت به حد مطلوب رسید، محیط تخمیر با استفاده از روش اولترافیلتراسیون، تغلیظ می‌شود تا حجم



شکل ۱ - از نظر تئوری، میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک مورد انتخاب باید دارای ویژگی‌هایی باشند که عبارتند از: ایمنی، عملکرد (بقا، چسبندگی، کلونیزه شدن، تولید ترکیبات ضد میکروبی، تحریک سیستم ایمنی، فعالیت آنتی‌ژنوتوکسیک و جلوگیری از پاتوژن‌ها) و وجوه تکنولوژیک (رشد در مواد غذایی، ویژگی‌های سنسوری، پایداری، مقاومت در برابر فاکتورهای حفظ قابلیت رشد طی پروسه) (۲).

به فروش برسند و یا وارد مرحله بعدی تولید شوند.

□ مرحله بسته‌بندی

کشت مخلوط شده می‌تواند آنکپسوله و دارای پوشش روده‌ای (در صورت درخواست) شود و یا می‌تواند به صورت قرص‌های جویدنی یا سایر اشکال دارویی درآید.

مشکل عمده‌ای که در کشور ما وجود دارد مربوط به مرحله خشک کردن باکتری است. روش جهانی مورد استفاده، فریز - درای کردن است. تحریم دستگاه‌های لیوفیلیزه کننده در حجم بالا یکی از موانع تولید این فرآورده‌ها در داخل کشور ما است. شرکت زیست تخمیر، تنها شرکت موفق در این زمینه است که توانسته با توجه به امکانات موجود در کشور، با استفاده از روش اسپری - درای کردن، محصولات پروبیوتیک را تولید نماید.

■ قرار گرفتن زودهنگام در معرض باکتری

روده انسان تا هنگام تولد، یک محیط استریل است. پس از تولد، نوزادان در معرض طیف وسیعی از انواع باکتری‌ها قرار می‌گیرند. این قرار گرفتن زودهنگام در معرض باکتری، فلور طبیعی باکتریایی را ایجاد می‌کند که در طول زندگی فرد وجود خواهد داشت. در طول مراحل ابتدایی نوزادی، سیستم ایمنی روده شناسایی این موضوع که برخی باکتری‌ها مفید و برخی مضر بوده، و باکتری‌های مضر نیازمند یک پاسخ ایمنی برای غلبه هستند، را آغاز می‌کند. در طول زندگی فرد هرگونه مصرف باکتری که فلور طبیعی روده را تغییر دهد، می‌تواند آغازگر یک پاسخ ایمنی باشد که باکتری بد را هدف قرار می‌دهد (۱). این طور

کاهش یابد. استفاده از این روش، مانع از شکستن سلول‌ها شده و محصولی با بازده و کیفیت بالاتر را تضمین می‌کند.

سپس، کرایوپروتکتانت‌های (ترکیبات محافظت‌کننده در برابر سرما) طبیعی به خصوصی به مخلوط تغلیظ شده حاصل افزوده می‌شود تا میکروارگانیسم‌ها برای بقا در مرحله خشک کردن در سرما، که استرس‌زاترین و بحرانی‌ترین مرحله فرآیند تولید است، آماده شوند.

□ مرحله لیوفیلیزاسیون - خشک کردن در سرما

در این مرحله، مایع تغلیظ شده حاوی باکتری ابتدا در دمای بین ۶۰- و ۷۰- درجه سانتیگراد فریز می‌شود. زمانی که محصول فریز می‌شود، یک خلأ نسبی ایجاد می‌گردد تا فشار کاهش یافته و سپس حرارت لازم اعمال می‌شود تا طی فرآیند تصعید آب به بخار تبدیل گردد. این مرحله در نهایت منجر به تولید یک کراست جامد می‌گردد.

□ مرحله آسیاب کردن

در این مرحله کراست جامد به دست آمده از مرحله لیوفیلیزاسیون، به پودر بسیار ریزی آسیاب می‌شود که دارای غلظت بالایی از باکتری است. حاصل، کشت خالصی است که می‌تواند به همین صورت عرضه شود و یا با مواد جانبی مخلوط و آنکپسوله شود.

□ مرحله مخلوط کردن

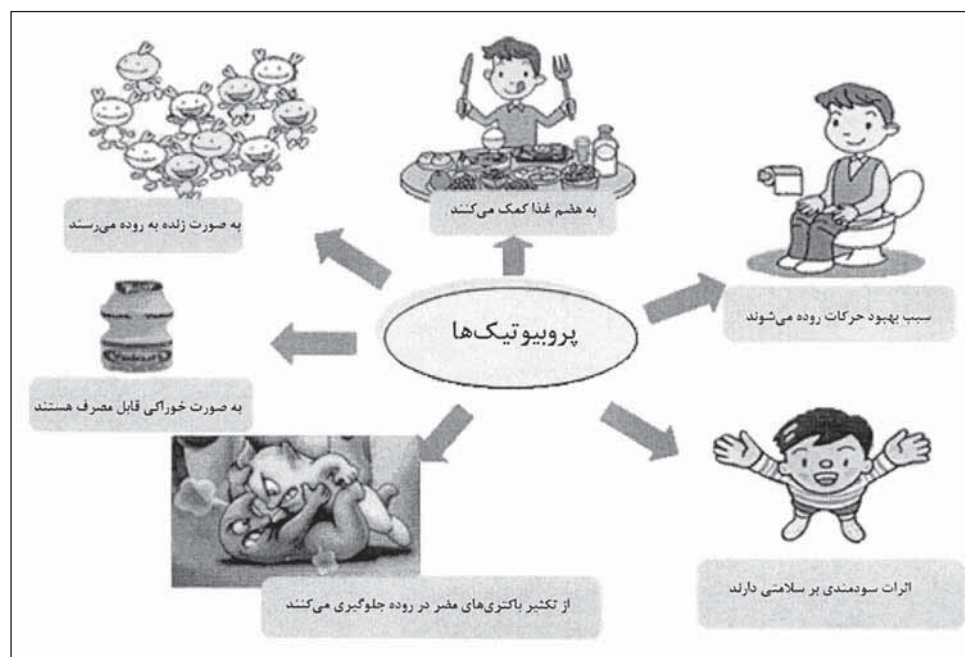
نژادهای مختلف پروبیوتیک، غلظت‌های متفاوتی ایجاد می‌کنند. مواد جانبی در این مرحله به منظور استاندارد کردن این غلظت‌های متفاوت به مقدار دقیق باکتریایی، مورد استفاده قرار می‌گیرند. مخلوط‌های پروبیوتیکی می‌توانند به صورت پودر

ادعا می‌شود که پروبیوتیک‌ها اثرات سودمندی در عملکرد ایمنولوژیک و گوارش بدن آدمی دارند و این کار را از طریق حفظ یا افزایش میکروفلور روده و عملکرد طبیعی روده‌ها انجام می‌دهند (شکل ۲). این فعالیت‌ها می‌تواند به گونه‌ای شاخص تسکین بخش بیماری‌های متعددی در کودکان باشد (۱،۲).

■ اثرات پروبیوتیک‌ها

مکانیسم‌های متعددی برای فعالیت‌های پروبیوتیک‌ها ارایه شده است اما در اکثر موارد مکانیسم دقیق فعالیت به‌طور کامل شناسایی نشده و این احتمال وجود دارد که تعداد زیادی از این

مکانیسم‌ها به‌طور هم‌زمان دخیل باشند. پروبیوتیک‌ها سبب القای افزایش تعداد باکتری‌های روده می‌شوند. اثرات سودمند آن‌ها احتمالاً مربوط به چندین فعالیت است که عبارتند از: تنظیم عملکرد سیستم ایمنی که منجر به تحریک مکانیسم‌های دفاعی میزبان می‌شود، کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی که منجر به کاهش التهاب مزمن روده می‌شود، افزایش پاسخ‌های ایمنوگلوبولین igG/igA به باکتری‌های مضر، و کاهش تولید igE اختصاصی آلرژن. اثرات سودمند پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان بیماری‌های گوارشی احتمالاً مربوط است به ترکیبی از رقابت مستقیم بین پروبیوتیک و باکتری‌های پاتوژن در



شکل ۲ - مزایای پروبیوتیک‌ها

روده و تنظیم ایمنی لوله گوارش (۵-۳).

پروبیوتیک‌ها در طیف وسیعی از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند ولی بیشترین سودمندی آن‌ها در بیماری‌های گوارشی مشاهده شده است. بیماری‌هایی که مطالعات بالینی، اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها را در آن‌ها به اثبات رسانده است عبارتند از: اسهال ویروسی، اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک، اسهال ناشی کلستری‌دیوم دی‌فیسیل اسهال مسافرتی، درمانیت اتوپیک، عفونت پاچ روده (pouchitis)، و سندروم روده تحریک‌پذیر (۱). با این وجود، اثرات سودمند پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های دیگری همچون آرتریت روماتوئید بیماری کرون، پوسیدگی دندان، آسم و سرطان روده نیز مشاهده شده است.

بیماری‌های متعددی وجود دارد که درجات مختلفی از سودمندی استفاده از پروبیوتیک‌ها در آن‌ها گزارش شده ولی این مقاله تنها بر استفاده از پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های گوارشی کودکان متمرکز شده است.

■ انواع پروبیوتیک‌ها

گونه‌های متعددی از پروبیوتیک‌ها در دسترس هستند ولی بیشترین مطالعات روی گونه‌ها لاکتوباسیلوس (لاکتوباسیلوس اسیدفیلوس لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس بولگاریکوس، لاکتوباسیلوس روتری، لاکتوباسیلوس کازی) و بیفیدوباکتریوم صورت گرفته است. علت این که بیشترین مطالعات روی گونه‌های مختلف لاکتوباسیلوس‌ها صورت گرفته این است

که اعضای خانواده لاکتوباسیلوس دارای مزایایی هستند که عبارتند از: تحریک سیستم ایمنی، اثرات ضدتوموری، محافظت در برابر اسهال حاد، بهبود تحمل لاکتوز، کاهش سطح کلسترول خون، کمک به جذب مواد غذایی و حذف توکسین‌ها، محافظت در برابر قارچ کاندیدا، محافظت در برابر اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک، محافظت در برابر عفونت‌های لیستریایی، محافظت در برابر سندروم leaky gut بهبود سندروم روده تحریک‌پذیر، محافظت در برابر باکتری‌های مضر، محافظت در برابر عفونت‌های قارچی واژینال، کاهش فشار خون و افزایش دانسیته استخوانی و سنتز ویتامین‌های گروه B.

سایر گونه‌های پروبیوتیک‌ها عبارتند از: گونه‌های ساکارومایسس بولاردی، استرپتوکوکوس، و انتروکوکوس، پروپیونی باکتریوم، و اش‌ریشیا کلی سویه Nissle 1917 (۶،۷). در جدول (۱) تعدادی از محصولات پروبیوتیک رایج در دنیا که برای بیماری‌های گوارشی کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرند، آورده شده است.

تنها محصول پروبیوتیک تولید شده در ایران کیدی لاکت (محصول شرکت زیست تخمیر) است. این محصول که به صورت ساشه موجود است، برای کودکان بالای ۲ سال بوده و حاوی مقادیر بالایی از ۷ سویه پروبیوتیکی (شامل سویه مخصوص کودکان یعنی بیفیدوباکتریوم اینفنتیس) است. در شکل (۳) نوع و مقدار سویه‌های موجود در کیدی لاکت نشان داده شده است. کیدی لاکت همچنین دارای یک پری بیوتیک فروکتوالیگوساکارید است که به رشد و فعالیت پروبیوتیک‌ها کمک می‌کند.

جدول ۱ - تعدادی از محصولات پروبیوتیک مورد استفاده در بیماری‌های گوارشی کودکان در دنیا (۱۲-۸).

نام محصول	پروبیوتیک	شکل دارویی	مقدار مصرف
MutaFlor	سویه غیربیماری‌زای اشریشیا کلی Nissle 1917	سوسپانسیون (۱۰ ^۸ سلول قابل رشد)، ۵ و ۲۵ × ۱ یا ۵ میلی‌لیتر	۱ تا ۳ × ۱ میلی‌لیتر در روز
BioGaia ProTectis	Lactobacillus reuteri Protectis	<ul style="list-style-type: none"> ■ قطره ۵ میلی‌لیتری (هر مقدار مصرف دارو حاوی حداقل ۱۰۰ میلیون میکروارگانسیم زنده) ■ قطره ۱۰ میلی‌لیتری با ویتامین D3 (هر مقدار مصرف دارو حاوی حداقل ۱۰۰ میلیون میکروارگانسیم زنده و ۱۰ میکروگرم ویتامین D3) ■ قرص جویدنی (هر قرص حاوی حداقل ۱۰۰ میلیون میکروارگانسیم زنده) ■ ساشه (محلول رهایدراسیون خوراکی) (حاوی حداقل ۱۰^۹ CFU در هر ساشه) ■ نی (هر نی حاوی یک قطره روغنی با مقدار روزانه ۱۰۰ میلیون میکروارگانسیم زنده) 	۵ قطره در روز ۵ قطره در روز ۱ تا ۲ قرص در روز حداکثر یک ساشه در روز قابل استفاده با هر نوع نوشیدنی سرد و گرم
Lepicol	Lactobacillus rhamnosus PNX54, Bifidobacterium bifidum PNX23, Lactobacillus acidophilus PNX35, Lactobacillus plantarum PNX47, Lactobacillus bulgaricus PNX39	<ul style="list-style-type: none"> ■ پودر ۱۸۰ و ۳۵۰ گرمی (حداقل ۱۲۰ میلیون CFU در هر گرم) ■ ساشه ۱۰ گرمی (حداقل ۱۲۰ میلیون CFU در هر گرم) ■ کپسول گیاهی (vegicap) (حداقل ۱۲۰ میلیون CFU در هر گرم) ■ پودر ۱۸۰ گرمی با آنزیم (حداقل ۱۲۰ میلیون CFU در هر گرم) 	۲/۵ تا ۵ گرم در یک لیوان مایعات، روزانه ۱/۴ تا ۱/۲ از یک ساشه در یک لیوان مایعات، روزانه ۲-۵ کپسول ۱ تا ۲ بار در روز با فاصله ۳۰ دقیقه از غذا ۵ تا ۱۰ گرم با یک لیوان مایعات ۱۰ دقیقه قبل از غذا
(Bio-Kult (infantis	Lactobacillus casei PNX37, Lactobacillus rhamnosus PNX54, Streptococcus thermophilus PNX66, Lactobacillus acidophilus PNX35, Bifidobacterium breve PNX25, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus PNX39, Bifidobacterium infantis PNX27	ساشه (1 × 10 ⁹ CFU/g)	نیم تا یک ساشه مخلوط با مایعات، یک‌بار در روز (برای کودکان با سن خیلی پایین بهتر است شروع با ۱/۴ ساشه باشد)

جدول ۱ - تعدادی از محصولات پروبیوتیک مورد استفاده در بیماری‌های گوارشی کودکان در دنیا (۱۲-۸). (ادامه)

نام محصول	پروبیوتیک	شکل دارویی	مقدار مصرف
Bio-Kult advanced multi (strain formula)	Bacillus subtilis PXN21, Bifidobacterium bifidum PXN23, Bifidobacterium breve PXN25, Bifidobacterium longum PXN30, Lactobacillus acidophilus PXN35, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus PXN39, Lactobacillus casei PXN37, Lactobacillus plantarum PXN47, Lactobacillus rhamnosus PXN54, Lactobacillus helveticus PXN45, Lactobacillus salivarius PXN57, Lactococcus lactis ssp. lactis PXN63, streptococcus thermophilus PXN66	کپسول (2 × 10 ⁹ CFU/cap- (sule)	کودکان بالای ۱۲ سال: مصرف کلی: ۱ تا ۲ کپسول، یک تا دو بار در روز. در صورت مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها: ۴ کپسول روزانه، با فاصله زمانی از مصرف آنتی‌بیوتیک (حداقل ۲ تا ۳ هفته پس از اتمام درمان با آنتی‌بیوتیک ادامه یابد). در مسافرت: ۲ هفته قبل از مسافرت، مطابق با مصرف کلی. در طول مسافرت، ۴ کپسول روزانه (حداقل ۲ تا ۳ هفته پس از اتمام مسافرت ادامه یابد). کودکان زیر ۱۲ سال، نصف دوزهای ذکر شده
Protect	Lactobacillus casei PXN37, Lactobacillus rhamnosus PXN54, Streptococcus thermophilus PXN66, Bifidobacterium breve PXN25, Lactobacillus acidophilus PXN35, Bifidobacterium longum PXN30, Lactobacillus bulgaricus PXN3	کپسول (2 × 10 ⁹ CFU در مقدار مصرف روزانه)	۲ کپسول در روز بعد از غذا
Restore	Lactobacillus casei PXN37, Lactobacillus rhamnosus PXN54, Streptococcus thermophilus PXN66, Bifidobacterium breve PXN25, Lactobacillus acidophilus PXN35, Bifidobacterium longum (child specific) PXN27, Lactobacillus bulgaricus PXN39 همراه با پری بیوتیک	ساشه (1 × 10 ⁹ CFU)	یک ساشه روزانه با یا بعد از غذا

جدول ۱ - تعدادی از محصولات پروبیوتیک مورد استفاده در بیماری‌های گوارشی کودکان در دنیا (۱۲-۸). (ادامه)

نام محصول	پروبیوتیک	شکل دارویی	مقدار مصرف
Vitality	Lactobacillus casei PXN27, Lactobacillus rhamnosus PXN54, Streptococcus thermophilus PXN66, Bifidobacterium breve PXN25, Lactobacillus acidophilus PXN35, Bifidobacterium infantis (child specific) PXN27, Lactobacillus bulgaricus PXN39 همراه با پری بیوتیک	قرص جویدنی (2 × 10 ⁸ CFU)	۲ قرص روزانه بعد از غذا
Nature's Answer For Kids Probiotics	مخلوط ۱۲ نژاد پروبیوتیک: plantarum, L. acidophilus, B. bifidum, B. infantis, L. rhamnosus همراه با پری بیوتیک	پودر (۵ میلیارد CFU)	۱/۴ قاشق غذاخوری روزانه
Culturelle	Lactobacillus GG	ساشه و قرص جویدنی (۵ میلیارد سلول)	۱ قرص روزانه (حداکثر تا ۴ قرص در روز) ۱ ساشه روزانه (حداکثر ۷ ساشه)
Align	Bifidobacterium infantis	کپسول (1 × 10 ⁹ CFU)	۱ کپسول روزانه
Florastor Kids	Saccharomyces boulardii Iyo	کپسول و ساشه (۲۵۰ میلی‌گرم)	۱ تا ۲ کپسول/ساشه دو بار در روز
JarroDophilus EPS	Lactobacillus, Bifidobacterium, Lactococcus, Pediococcus	کپسول (۵ میلیارد CFU)	۱ تا ۴ کپسول روزانه با معده خالی
TruBiotics	L. acidophilus, Bifidobacterium animalis	کپسول (۱/۵ CFU)	۱ کپسول روزانه با غذا

1. Lactobacillus casei	3 × 10 ¹⁰ cfu/g
2. Lactobacillus acidophilus	2 × 10 ¹⁰ cfu/g
3. Lactobacillus rhamnosus	3 × 10 ¹⁰ cfu/g
4. Lactobacillus bulgaricus	2 × 10 ⁹ cfu/g
5. Lactobacillus infantis	5 × 10 ¹⁰ cfu/g
6. Lactobacillus breve	2 × 10 ¹⁰ cfu/g
7. Lactobacillus thermophilus	2 × 10 ⁹ cfu/g

شکل ۳ - پروبیوتیک‌های موجود در کیدی لاکت.

■ کلیات اسهال

اسهال انواع گوناگونی دارد از جمله اسهال عفونی، اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک (AAD) و اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل (CDAD). سازمان بهداشت جهانی اسهال را این‌گونه تعریف می‌کند: سه یا تعداد بیشتر حرکات شل یا آبکی روده در روز، یا افزایش بیش از حد طبیعی تعداد حرکات روده برای هر فرد (۱۳). اسهال عفونی می‌تواند ناشی از هر نوع باکتری باشد، در حالی که

به‌خصوص ایجادکننده اسهال انجام نمی‌شود (۱۸).
آزمون‌های متعدد تصادفی و کنترل شده‌ای نقش
پروبیوتیک‌ها را در اسهال حاد عفونی در کودکان
مورد ارزیابی قرار داده‌اند.

استفاده از لاکتوباسیلوس در کودکان مبتلا به
اسهال حاد عفونی در دو مطالعه جامع‌نگر مورد
بررسی قرار گرفت. در مطالعه اول، کاهش در
طول مدت اسهال و کاهش در تعداد دفعات دفع
مشاهده گردید (۱۵). به‌طور مشابه، در مطالعه دوم
لاکتوباسیلوس سبب کاهش طول مدت اسهال
گردید (۱۹). هر دو مطالعه نشان داد که مقادیر
بالای ۱۰ میلیارد واحد تشکیل‌دهنده کلونی (CFU)
در روز، با بیشترین اثربخشی در کاهش طول مدت
اسهال همراه هستند (۱۵، ۱۹).

در مطالعه دیگری که از پروبیوتیک‌هایی همچون
لاکتوباسیلوس، استرپتوکوکوس ترموفیلوس
استرپتوکوکوس بولاردی، بیفیدوباکتر، انتروکوکوس

تنها کلسترییدیوم دیفیسیل سبب ایجاد CDAD
می‌شود. AAD به‌صورت سه یا تعداد بیشتر حرکات
شل روده به‌مدت ۲ روز یا بیشتر در طول ۱۴ روز
از آغاز مصرف آنتی‌بیوتیک، تعریف می‌شود (۶).
اسهال می‌تواند به‌صورت حاد یا مزمن باشد که
اسهال مزمن، به‌موردی که حداقل ۱۴ روز طول
بکشد اطلاق می‌شود (۱۴).

به‌دلیل نقش آن‌ها در تغییر میکروفلور روده
پروبیوتیک‌ها در کنترل انواع متعددی از اسهال از
جمله اسهال حاد عفونی و AAD، مورد مطالعه قرار
گرفته‌اند (جدول ۲).

■ اسهال حاد عفونی

اسهال عفونی یک بیماری شایع در جهان بوده و
دارای بیشترین شیوع در کشورهای در حال توسعه
می‌باشد. در اکثر مواقع، آزمون‌های تشخیصی
و تأییدی به‌منظور مشخص نمودن باکتری

جدول ۲- نمونه‌ای از مقادیر پیشنهادی پروبیوتیک‌ها در کودکان مبتلا به بیماری‌های گوارشی (۱۷-۱۵).

اسهال حاد عفونی		
گونه‌های لاکتوباسیلوس به‌خصوص L. GG (خصوصاً اسهال روتاویروس) L. rhamnosus L. acidophilic L. reuteri	۱۰ ^{۱۰} × ۱ یا بیشتر روزانه به‌مدت حداقل ۲ روز تا زمان ترخیص از بیمارستان	درمان
ساکارومایسس بولاردی	۲۵۰ میلی‌گرم در روز به‌مدت ۵ روز	درمان
اسهال ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک		
ساکارومایسس بولاردی	۵۰۰ میلی‌گرم در روز حداقل در طول مدت درمان با آنتی‌بیوتیک	درمان
L. GG	۱۰ ^{۱۰} × ۱ یا بیشتر روزانه حداقل در طول مدت درمان با آنتی‌بیوتیک	پیشگیری

یا ترکیبی از آنها استفاده شد، مشخص شد که تجویز پروبیوتیک‌ها در کودکان زیر ۵ سال با اسپهال حاد، سبب کاهش طول مدت اسپهال می‌شود (۲۰). در مجموع براساس نتایج ارائه شده در یک مقاله مروری، تجویز پروبیوتیک‌ها در اسپهال حاد عفونی سبب کاهش طول مدت اسپهال (۲۴/۷۶ ساعت) کاهش شیوع اسپهال بیش از ۴ روز، و کاهش تعداد دفع به میزان ۰/۸ در روز دوم می‌شوند (۱۸). به‌طور کلی، این مطالعات شواهدی را در حمایت از استفاده از پروبیوتیک‌ها به‌خصوص لاکتوباسیلوس در مقادیر بالای ۱۰ میلیارد CFU در روز، به‌منظور رسیدن به کاهش طول مدت اسپهال به میزان ۱ روز فراهم نمود (۲۱). در این مطالعات از گونه‌های متعدد و مقادیر مختلف پروبیوتیک‌ها استفاده شد.

■ AAD

اسپهال معمولاً پس از استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها اتفاق می‌افتد. حدود ۳۰ درصد از بیماران دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک، اسپهال را تجربه می‌کنند که با مکانیسم‌های مختلفی ایجاد می‌شود (۶). آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است سبب مرگ باکتری‌های مفید در روده بیمار شوند و بدین ترتیب سبب فراهم شدن فرصتی برای ارگانیزم‌های پاتوژن در روده شوند. اسپهال یک عارضه جانبی شایع در کودکان دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک، به‌خصوص آنتی‌بیوتیک‌هایی با فعالیت در برابر ارگانیزم‌های بی‌هوازی است. استفاده از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان درمان پیشگیرانه (به‌صورت مصرف همزمان با شروع درمان آنتی‌بیوتیک) برای AAD در مطالعات

تصادفی و کنترل شده متعددی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

در مطالعه‌ای که در کودکان ۶ تا ۳۶ ماهه انجام شد، مقایسه‌ای در میزان شیوع AAD در مصرف همزمان یک پروبیوتیک و دارونما در مصرف همزمان با آنتی‌بیوتیک صورت گرفت. نتایج حاصل از این مطالعات نشان داد که میزان شیوع AAD ۴۷/۷ درصد کاهش یافت (۲۲). در مطالعه مشابه دیگر که در کودکان ۳ ماهه تا ۱۴ ساله انجام گرفت، نتایج نشان داد که استفاده از پروبیوتیک‌ها سبب کاهش ۱۶/۷ تا ۷/۵ درصدی در شیوع AAD می‌شود (۲۳).

در مجموع، نتیجه حاصل از تمامی مطالعات مشابه انجام شده نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند در کاهش شیوع AAD در کودکان مفید باشند.

■ CDAD

هرچند اسپهال عفونی و AAD نسبتاً شایع هستند CDAD در حدود ۴ مورد از هر ۱۰۰۰ کودک در مراجعه‌های بیمارستانی اتفاق می‌افتد. زمانی که فلور طبیعی روده خدشه‌دار می‌شود، این احتمال وجود دارد که باکتری‌های مضر بتوانند به‌صورت غیرقابل‌کنترلی رشد کنند. یکی از بدترین این باکتری‌ها، که می‌تواند کل فلور روده را در بر گیرد، کلسترییدیوم دیفیسیل است. عفونت این باکتری با طیف وسیعی از علائم شدید همراه است. آنتی‌بیوتیک‌هایی برای از بین بردن رشد بیش از حد این باکتری مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که استفاده

موجود حذف می‌شوند تا نیمه عمر نگهداری غذا افزایش یابد. بنابراین تعداد محصولات حاوی ترکیبات پروبیوتیک، محدود است. بسیاری از افراد، از استفاده از محصولات حاوی پروبیوتیک‌ها می‌هراسند چرا که تصور می‌کنند این محصولات به دلیل دارا بودن میکروارگانیسم‌های زنده، خطر ابتلا به عفونت فعال را به همراه دارند.

به‌علاوه، مشخص شده است که بسیاری از محصولات پروبیوتیک، حاوی پروبیوتیک به‌خصوص ذکر شده بر روی محصول نبوده دارای مقدار پروبیوتیک کمتر نسبت مقدار مذکور بوده، دارای میکروارگانیسم‌های زنده غیرقابل رشد سریع بوده و یا دارای گونه‌هایی از پروبیوتیک‌ها هستند که سودمندی آن‌ها از لحاظ بالینی به اثبات نرسیده است.

تمامی چالش‌های مطرح شده به کمبود دانش و آگاهی پیرامون تفاوت‌های میان میکروارگانیسم‌های موجود و مقادیر پیشنهادی یا اثرات درمانی آن‌ها مربوط می‌شود.

■ خلاصه اطلاعات لازم پیرامون پروبیوتیک‌ها برای یک داروساز

با توجه به افزایش روزافزون مصرف جهانی پروبیوتیک‌ها در کودکان لازم است که یک داروساز، اطلاعات لازم پیرامون استفاده از پروبیوتیک‌ها را داشته باشد. در زیر، نکات مهم در این زمینه ارائه شده است:

۱ - فلور گوارشی نقش پیچیده و مهمی را در ایجاد عملکرد سالم ایمونولوژیک و گوارشی کودکان بازی می‌کند. آگاهی از این نقش و کمک

از پروبیوتیک‌ها سبب کاهش میزان شیوع CDAD می‌گردد. هرچند پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از CDAD در کودکان پیشنهاد نمی‌شود چرا که این موضوع هنوز به‌طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است (۲۸-۲۱).

■ ایمنی پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده هستند و بنابراین با خطر ایجاد یک عفونت فعال همراه هستند، هرچند این خطر تقریباً اندک است.

نتایج یک بررسی جامع‌نگر که به‌منظور ارزیابی پروفایل ایمنی پروبیوتیک‌ها انجام شد، نشان داد که شایع‌ترین عوارض جانبی مشاهده شده در مصرف پروبیوتیک‌ها عبارتند از: سپسیس باکتریایی فونگمی، و ایسکمی گوارشی. این عوارض هرچند بسیار نادر هستند، با این وجود جمعیت‌های بیماری که ممکن است در معرض خطر بالا برای عوارض جانبی مصرف پروبیوتیک‌ها قرار داشته باشند عبارتند از: بیماران ICU، بیماران دارای هر نوع نقص سیستم ایمنی، و بیماران دارای کتترهای ساکن ورید مرکزی. در کل، شواهد نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها ایمن هستند اما استفاده از آن‌ها در جمعیت بیماران پرخطر باید با دقت بالایی صورت گیرد (۷،۱۸).

■ چالش‌های پیش روی استفاده از پروبیوتیک‌ها

چالش‌های بیشماری در استفاده از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان یک درمان تعریف شده وجود دارد. در اکثر غذاهای تولید شده در دنیا تمامی ارگانیسم‌های

۷- اثرات پروبیوتیک‌ها وابسته به گونه است. به‌عنوان مثال، LGG مؤثرترین گونه برای اسهال عفونی حاد کودکان است. تعیین دقیق مؤثرترین گونه یا ترکیبی از مؤثرترین گونه‌ها برای مشکلات شایع گوارشی هنوز در دست مطالعه است.

۸- اثرات پروبیوتیک‌ها وابسته به مقدار مصرف است. برای اکثر مشکلات گوارشی در کودکان رایج‌ترین مقدار مصرف مورد استفاده ۵ تا ۱۰ میلیارد CFU در روز یا بالاتر است.

۹- داروسازها باید قادر به شناسایی فرمولاسیون‌های به‌خصوص محصولات پروبیوتیک، مقادیر مصرف و گونه‌های مختلف پروبیوتیک‌های در دسترس بوده و اثرات پروبیوتیک‌ها را برای بیماران توضیح دهند.

۱۰- مکمل‌های پروبیوتیکی حاوی منیزیم استتارت یا اسید استتاریک مناسب نیستند چرا که این افزودنی‌ها سطح روده‌ها را پوشانده و بنابراین در جذب مواد غذایی مشکل ایجاد می‌کنند.

۱۱- از آن‌جا که پروبیوتیک‌ها ارگانیزم‌های زنده هستند، نیاز به منبع غذایی برای رشد دارند. حضور پری‌پیوتیک‌ها در مکمل‌های پروبیوتیکی مانند فروکتو اولیگوساکاریدها به رشد پروبیوتیک‌ها کمک می‌کند.

به ایجاد و بهبود فلور سالم گوارشی (به‌عنوان مثال با تشویق به تغذیه با شیر مادر و کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در صورت امکان) یکی از وظایف مهم مراقبان سلامت از جمله داروسازان است.

۲- پروبیوتیک‌ها در کودکان سالم، و حتی دارای نقص ایمنی یا کودکان مبتلا به بیماری‌های جدی، کاملاً ایمن هستند ولی به‌دلیل این که در مواردی بسیار نادر، عوارض جانبی ایجاد می‌کنند بهتر است که استفاده از آن‌ها در افراد پرخطر، با احتیاط صورت گیرد.

۳- در اسهال‌های حاد عفونی، پروبیوتیک‌ها بیشتر در انواع آبکی و گاستروانتریت‌های ویروسی مؤثر بوده و برای انواع اسهال‌های باکتریال تهاجمی مناسب نیستند.

۴- پروبیوتیک‌ها، به‌خصوص لاکتوباسیلوس ۱۰ میلیارد CFU در هر روز، می‌تواند سبب کاهش طول مدت اسهال عفونی و کاهش بروز AAD شود.

۵- همچنین پروبیوتیک‌ها می‌توانند در پیشگیری از عفونت‌های اسهالی اکتسابی از جامعه و در کاهش خطر انتروکولیت نکروتیک در نوزادان نارس مؤثر باشند.

۶- مزایای پروبیوتیک‌ها در CDAD هنوز نامشخص است.

منابع

1. Vanderhoof JA, Young R. Probiotics in the United States. Clin Infect Dis 2008; 46 (Supplement 2): S67-S72.
2. Organization FAO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria; 2014.
3. Kligler B, Cohrssen A. Probiotics. Am Family Phys 2008; 78 (9): 1073-1078.
4. Borchers AT. Probiotics and immunity. J Gastroenterol 2009; 44(1): 26-46.
5. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. Clin Infect Dis 2008; 46(Supplement 2): S87-S91.
6. Marchand V. Using probiotics in the paediatric population. Paediatr Child Health 2012, 17(10): 575.
7. Didari T. A systematic review of the safety of

- probiotics. *Expert Opin Drug Safety* 2014; 13(2): 227-239.
8. EPS JD. http://www.jarro.com/product/228/jarro-Dophilus_EPS. 2014.
9. FAQs. <http://trubiotics.com/faq.php>. 2014.
10. questions. VFA. www.vsl3.com/hcp/faq.asp. 2014.
11. www.florajen.com/products-florajen4kids.shtml. 2014.
12. Products B. www.biogaia.com/consumer?field_bg_product_countries_tid=11&field_bg_product_symptom_tid=All. 2014.
13. WHO. Diarrhoea. 2014.
14. Bernaola Aponte G. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8.
15. Van Niel CW. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.
16. Kurugol Z, Koturoglu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94(1): 44-47.
17. Kotowska MP. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(5): 583-590.
18. Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Sao Paulo Med J* 2011; 129(3): 185.
19. Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; (5)38: 467-476.
20. Huang JS. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Digest Dis Sci* 2002; 47(11): 2625-2634.
21. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *pediatrics* 2010; 126(6): 1217-1231.
22. Correa NB. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 385-389.
23. Rusczyński M, Radzikowski A. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 154-161.
24. Szajewska H, Rusczyński M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatrics* 2006; 149(3): 367-372.
25. Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. 11.
26. Kim J. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics* 2008; 122(6): 1266-1270.
27. Goldenberg JZ. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. 5.
28. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. (1)1.

