

۱. نسیم گل سرخی (نویسنده مسئول)، کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران مرکز
۲. سارا آزادپیما، کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز
۳. علی حسین خانی، کارشناسی سلولی مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران مرکز، عضو باشگاه پژوهشگران و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز

درمان بیماری اسهال توسط باکتری های پروبیوتیک – بخش ۱

آن چه که واضح و مبرهن است این می باشد که اسهال به هر علت یا هر زمانی که رخ دهد موجب کم آبی شدید بدن می شود به طوری که اگر بلافاصله درمان صورت نگیرد می تواند در گروه هایی با سیستم ایمنی ضعیف نظیر نوزادان، کودکان و سالمندان کشنده باشد (۳). اصولاً اسهال خفیفی که با علائمی نظیر تب، دفع خون و ... همراه نباشد، خود به خود بهبود می یابد، اما در صورتی که جنبه ی آزاردهنده ای به خود بگیرد می توان از فراورده های ضد اسهال بهره گرفت. این فراورده ها نیز تنها در درمان شرایط موقت و گذرا توصیه می شوند. اما آن چه که مسلم است این می باشد که همواره پیشگیری بهتر از درمان است (۴).

در سطح جهانی سالیانه ۱,۷ میلیارد از موارد بیماری اسهال گزارش می شود که نزدیک به ۷۶۰۰۰۰ مرگ در کودکان زیر ۵ سال، خصوصاً در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد (۵).

انواع اسهال

اسهال آبکی:

اسهال آبکی، نوعی اسهال است که در آن شکل مدفوع از حالت طبیعی به فرم شل و آبکی، البته بدون حضور خون، تبدیل می شود. البته این نوع اسهال اغلب ناشی از انترتوکسین ها است. نمونه هایی از این اسهال شامل وبای ناشی از *Vibrio cholerae* و *Vibrio O139* و اسهال ناشی از *enterotoxigenic E.coli*, *non-O1 vibrios* و

در این مقاله، مروری بر بیماری اسهال و تاثیر باکتری های پروبیوتیک در درمان آن خواهیم داشت و به نقش انواع باکتری های شاخص پروبیوتیکی در کاهش علائم اسهال اشاره خواهد شد. به نظر می رسد که زندگی مرفه امروزی و رژیم های غذایی نامناسب سبب ایجاد مشکلات فیزیولوژیکی متعددی گشته و در نهایت موجب عملکرد ضعیف کولون و ایجاد بیماری اسهال می شود. با توجه به نقش باکتری های ساکن روده در فرایندهای متابولیکی و اثر پروبیوتیک ها در حفظ تعادل بار میکروبی روده می توان نتیجه گرفت که ارتباط تنگاتنگی بین میکروبیوم روده و بیماری اسهال وجود دارد. بررسی انواع سویه های پروبیوتیکی روی گروه های مختلف آزمایشی منجر به دستیابی به نتایج بهتر و دقیق تر در درمان افراد بیمار خواهد شد.

مقدمه

بیماری اسهال توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عبور بیشتر از ۳ بار مدفوع در طی حداقل دو روز متوالی تعریف می شود (۱)، که در طی این مدت دفع مدفوع به صورت کاملاً شل و آبکی خواهد بود به طوری که افزایش در فرکانس دفع در فرد مبتلا به این بیماری مشاهده می شود. شایع ترین علت وقوع این بیماری عفونت روده به صورت ویروسی، باکتریایی و انگلی است. البته عوامل دیگری نظیر اثرات جانبی دارو (به خصوص آنتی بیوتیک ها)، عفونت های غیر مرتبط با دستگاه گوارش، مسمومیت مواد غذایی و آلرژی مزمن نیز موجب این بیماری می شوند. بیماری اسهال به دو نوع حاد (طول بیماری از چندین ساعت تا چندین روز) و مزمن (طول بیماری بیشتر از ۱۴ روز) تقسیم می شود (۲).



enteropathogenic E.coli می‌شود. برخی از نمونه های عفونت با *Vibrio parahaemolyticus*، *Salmonella*، *Aeromonas* spp، *Plesiomonas* spp، *Campylobacter jejuni*، *Yersinia enterocolitica* و *Clostridium difficile* نیز ممکن است در اسهال آبکی، به ویژه در مراحل اولیه دوره خود، موجود باشد (جدول ۱).

یک دوره بیماری، موثر و کارآمد است (۷).

گستره ی بزرگی از دارو های ضد اسهال در بازار موجود است. پزشکان در هر نقطه از دنیا باید نسبت خطر به سود این دارو ها را در نظر بگیرند و خود بر اساس قضاوتشان انتخاب یا توصیه ی این دارو ها را به بیماران انجام دهند. دارو های ضد اسهال به گروه های مختلفی تقسیم می شوند؛

داروهای ضد تحرک

بیشتر این دارو های موجود به وسیله ی تغییر حرکت روده کار خود را انجام می دهند. برخی نیز ممکن است عملکرد جذب کنندگی یا ضد ترشحات خفیف داشته باشند که این ها شامل: لوپرامید، دیفنوکسیلات، کدئین، شربت تریاک و سایر مواد مخدر است. این ها ممکن است در اسهال ترشحات با شدت خفیف تا متوسط به وسیله ی کاهش فرکانس و حجم مدفوع مفید واقع شوند (۸-۱۱). در بین تمام دارو های ضد تحرک، لوپرامید به طور معمول بیشترین عامل توصیه شده جهت استفاده در اسهال ساده است (۱۲،۱۳). با این حال، این عوامل ضد تحرک در اسهال ناشی از پاتوژن های مهاجم منع مصرف دارد زیرا ممکن است باعث افزایش حمله به بافت توسط ارگانیسم ها یا تاخیر در پاکسازی روده ای شوند. از این رو به گروه های مبتلا به اسهال خونی با تب بالا، با نقص در سیستم ایمنی و شرایط درد آور سیتی سمی همراه با اسهال نباید دارو داده شود. برخی از این دارو ها اگر برای یک مدت طولانی تجویز شوند، ممکن است سبب اعتیاد شوند. هم چنین نیز ممکن است موجب مهار تنفس در کودکان یا صدمه به افراد مسن مبتلا به بیماری تنفسی مزمن بشود.

اسهال خونی

اسهالی است که در آن مدفوع در مشاهده ی ماکروسکوپی به صورت ترکیب با خون دیده می شود. در مشاهده ی میکروسکوپی، به طور کلی مدفوع شامل سلول های خونی قرمز و سلول های خونی سفید متعدد است. اسهال خونی، تظاهرات بالینی شدید کولیت باکتریایی است که به وسیله ی حمله ی پاتوژن های روده ای (*Shigella* spp، *Salmonella* spp، *Campylobacter jejuni*، *Yersinia enterocolitica*، *enteroinvasive E.coli*، *Entamoeba histolytica*، *enterohemorrhagic E. coli* و *Balantidium coli* صورت می گیرد.

برخی موارد نظیر *Vibrio parahaemolyticus*، *Aeromonas* spp و *Plesiomonas* spp نیز ممکن است در اسهال خونی دیده شوند، و سپس نیز در دوره اسهال حاد دیده شوند (جدول ۱) (۶).

پیشگیری و درمان اسهال

در بسیاری از موارد، علل به وجود آمدن اسهال، با این که قابل درمان هستند اما اغلب قابل شناسایی نیستند. برخی از دارو های ضد اسهال می توانند موجب کاهش مقدار از دست دادن مایع، فرکانس و قوام مدفوع یا کوتاه کردن سیر بالینی اسهال شوند. اسهال حاد، یک بیماری شایع موثر در تعداد زیادی از مردم است، بنابراین استفاده ی معمول از دارو های ضد اسهال می تواند بار مالی زیادی را به کشور ها، به ویژه کشور های در حال توسعه، که در آن ها این بیماری بسیار برجسته است، وارد کند. در کشور های صنعتی هم، ترکیبات ضد اسهال در بازگشت سریع افراد به کار و مدرسه در طول

ترکیب جدیدتر لوپرامید، لوپرامید اکسید، می تواند داروی مربوط به این گروه با حداقل اثرات جانبی باشد (۱۴). پاسخ به لوپرامید می تواند از فردی به فرد دیگر متفاوت باشد. هدف باید کاهش فرکانس اسهال، نه توقف آن، باشد.

داروهای آنتی کولینرژیک

این دارو ها شامل آتروپین، هیوسین، هیوسیامین و دیسیکلومین هستند. این ها در کاهش فرکانس و حجم مدفوع کارآمد نیستند اما بخاطر کاهش درد در ناحیه شکم در مواردی ارزشمند هستند (۱۵). دوز بالای داروهای آنتی کولینرژیک ممکن است سبب خشکی دهان، احتباس ادرار، تاری دید، تپش قلب، انسداد روده و تشدید کوری تدریجی شود.

داروهای جاذب

دارو های متنوعی نظیر زغال فعال، کائولین، پکتین، دی اکتا هدرال اسمکتیت، آتاپولگیت (سیلیکات آلومینیوم بدون آب)، آلومینیوم هیدروکسید و اسید تانیک در این گروه وجود دارد. از لحاظ تئوری این دارو ها سموم تولید شده توسط باکتری های مولد سم را جذب کرده و با جلوگیری از اتصالشان به غشای روده عمل خود را انجام می دهند. برای این که این دارو ها موثر باشند، باید خیلی زود یعنی قبل از اتصال سموم به مخاط روده، به بیمار داده شوند. کارآمدی شان بستگی به قدرتشان در جذب سموم دارد، برخی ترکیبات (نظیر دی اکتا هدرال اسمکتیت، آتاپولگیت و بیسموت) در جذب سموم نسبت به بقیه موثرتر هستند (۱۶-۱۸). در مطالعات بالینی، آن ها می توانند قوام مدفوع را افزایش و فرکانس مدفوع را کاهش دهند، اما نمی توانند مقدار از دست دادن مایع را کاهش دهند. هنگام تجویز این دارو ها مهم است هیدراتاسیون کافی و رژیم غذایی مناسب خصوصا در افراد مسن حفظ شود. دارو های جاذب در بیماران مبتلا به اسهال خونی تب آور موثر نیستند. در موارد نادر، این ها ممکن است سبب بیماری یبوست شوند. استفاده ی طولانی مدت از آن ها ممکن است با برخی دارو ها (نظیر تتوفیلین و دیگوکسین) تداخل دارویی ایجاد کنند. زایلپوم و دیگر عوامل هیدروفیل آب را جذب می کنند و در نتیجه موجب افزایش قوام مدفوع می شود. معمولا، آن ها را در اسهال مزمن و سندرم روده ی تحریک پذیر، نه در اسهال حاد، مورد استفاده قرار می دهند (۶).

داروهای ضد ترشعی

بسیاری از دارو ها در استفاده ی روزانه وجود دارند که در شرایط آزمایشگاهی اثرات ضد ترشعی دارند، به طور مثال فنوتیازین، کلرپرومازین، آسپرین، ایندومتاسین، کربنات لیتیوم و مهارکننده های کالמודولین از جمله این دارو ها می باشند. آن ها با انواع مکانیسم های مختلف از جمله مهار پروستاگلاندین ها و اثر روی AMP حلقوی، مهار کالמודولین (۱۹)، مهار هورمون های روده و مهار آنسفالیناز کانال های کلرید عمل می کنند (۲۰). اما برخی از این دارو ها در شرایط بدنی باید در دوز های خیلی بالا جهت اثر بخشی تجویز شود. از این رو اثرات جانبی مرتبط با دارویی شان مانع از استفاده ی آن ها به گونه ی موثر می شود (۲۱، ۲۲). این گروه از دارو ها در رویکردشان بیشتر فیزیولوژیک هستند و به ترکیبات ایده آل برای استفاده در اسهال حاد تبدیل می شوند. ترکیبات نمک بیسموت نیز عملکرد ضد ترشعی دارند. آن ها به کارآمدی لوپرامید عمل کرده و تعداد عبور مدفوع را تا حدود ۵۰ درصد کاهش می دهند (۲۳، ۲۴). از اثرات جانبی نامطلوب ترکیبات بیسموت می توان به مدفوع سیاه، زبان سیاه، وزوز گوش و به هم فشردگی بیش از حد مدفوع اشاره کرد (۲۵).

اخیرا داروهایی که اثر بر ۵-هیدروکسی تریپتامین (5HT) یا سروتونین می گذارند، پیدا شده که نقش محوری را در کنترل تحرک و ترشح روده دارند. 5HT همچنین نوعی انتقال دهنده ی عصبی در مغز و سیستم عصبی روده است. آنتاگونیست های رسپتور 5HT3 به منظور مهار تحریک نورون حسی محیطی (که می تواند حالت تهوع، استفراغ، درد معده و نفخ را مهار کند) و کاهش حرکات دودی و رفلاکس ترشعی تشخیص داده شده است. نتیجتا، آن ها به کاهش حجم مدفوع کمک کرده و قوام مدفوع را افزایش می دهند. عامل ضدترشعی جدیدتر دیگری نیز داریم که مهار کننده ی انکفالیناز دهانی (راسکادوتریل) است. این از تخریب مخدر های اندورژن (انکفالین ها) ممانعت کرده، در نتیجه ترشح زیاد آب و الکترولیت ها به لومن روده کاهش پیدا می کند. آزمایشات بالینی نشان می دهد که اثر بخشی این دارو ها در مدیریت اسهال در کودکان و بزرگسالان اثبات شده است (۲۶، ۲۷). آستروئید، که آنالوگ ترکیبی

Enteropathogen	Watery diarrhea	Bloody diarrhea
Viruses		
Rotavirus	+	—
Enteric adenovirus (types 40,41)	+	—
Caliciviruses	+	—
Astrovirus	+	—
Cytomegalovirus	+	+
Bacteria		
<i>V. cholerae</i> O1	+	—
<i>Vibrio</i> O139	+	—
Non-O1 Vibrios	+	—
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	+	+
<i>Aeromonas</i>	+	—
ETEC	+	—
EPEC	+	—
EaggEC	+	—
EIEC	+	+
EHEC (STEC)	+	+
<i>Shigella</i> spp.	+	+
<i>Salmonella</i> spp.	+	+
<i>Campylobacter</i> spp.	+	+
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	+
<i>Clostridium difficile</i>	+	+
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	+	+
Protozoa		
<i>Giardia intestinalis</i>	+	—
<i>Cryptosporidium parvum</i>	+	—
Microsporidia	+	—
<i>Isospora belli</i>	+	—
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	+	—
<i>Entamoeba histolytica</i>	+	+
<i>Balantidium coli</i>	+	+

جدول ۱

& therapeutics 15.6 (2001): 773-782.

13Hughes, I. W. "First-line treatment in acute non-dysenteric diarrhoea: clinical comparison of loperamide oxide, loperamide and placebo. UK Janssen Research Group of General Practitioners." *The British journal of clinical practice* 49.4 (1994): 181-185.

14Dettmer, A. "Loperamide oxide in the treatment of acute diarrhea in adults." *Clinical therapeutics* 16.6 (1993): 972-980.

15Reves, Randall, et al. "Failure to demonstrate effectiveness of an anticholinergic drug in the symptomatic treatment of acute travelers' diarrhea." *Journal of clinical gastroenterology* 5.3 (1983): 223-228.

16Watkinson, M. "A lack of therapeutic response to kaolin in acute childhood diarrhoea treated with glucose electrolyte solution." *Journal of tropical pediatrics* 28.6 (1982): 306-307.

17Leber, W. "A new suspension form of smectite (Liquid'Diasorb') for the treatment of acute diarrhoea: a randomized comparative study." *Pharmatherapeutica* 5.4 (1987): 256-260.

18Zaid, Mohammad Reza Bin, Mahmud Hasan, and AK Azad Khan. "Attapulgit in the treatment of acute diarrhoea: a double-blind placebo-controlled study." *Journal of diarrhoeal diseases research* (1995): 44-46.

19Okhuysen, P. C., et al. "Zaldaride maleate (a new calmodulin antagonist) versus loperamide in the treatment of traveler's diarrhea: randomized, placebo-controlled trial." *Clinical infectious diseases* 21.2 (1995): 341-344.

20Roge, J., et al. "The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea: a double-blind, controlled clinical trial versus loperamide." *Scandinavian journal of gastroenterology* 28.4 (1993): 352-354.

21Castor, B., A. Thoren, and G. Barkenius. "Failure of aspirin in symptomatic treatment of acute diarrhoea." *Journal of diarrhoeal diseases research* (1991): 29-32.

22Islam, M. R., et al. "The use of chlorpromazine in the treatment of cholera and other severe acute watery diarrheal diseases." *Gastroenterology* 82.6 (1982): 1335-1340.

23Du Pont, Herbert L. "Nonfluid therapy and selected chemoprophylaxis of acute diarrhea." *The American journal of medicine* 78.6 (1985): 81-90.

24Johnson, Philip C., et al. "Comparison of loperamide with bismuth subsalicylate for the treatment of acute travelers' diarrhea." *Jama* 255.6 (1986): 757-760.

25Dupont, Herberg L., et al. "Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea." *The American journal of medicine* 88.6 (1990): S15-S19.

26Hamza, H., et al. "Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 13.s6 (1999): 15-19.

27Salazar-Lindo, Eduardo, et al. "Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children." *New England Journal of Medicine* 343.7 (2000): 463-467.

سوماتوستاتین است، اثرات ضد ترشچی قابل توجهی را دارد. این دارو گران است و به صورت زیر جلدی در موارد مقاوم اسهال مزمن تجویز می شود.

داروهای گیاهی

تعداد زیادی داروی گیاهی در سراسر جهان وجود دارد که ادعا می شود در درمان اسهال موثر هستند. با این حال اطلاعات علمی بسیار کمی برای تایید اثر بخشی این داروها موجود است و بیشتر نتایج براساس شنیده هاست. این دارو ها ارزان و در دسترس هستند و استفاده از این ها نشان داده که در اسهال آبکی خفیف، بدون کم شدن آب بدن، بی ضرر هستند. دارو های گیاهی در اسهال شدید توصیه نمی شوند (۶).

منابع:

1.Goudarzi, Mehdi, Hossein Goudarzi, and Marjan Rashidan. "Probiotics: an update on mechanisms of action and clinical applications." *Novelty in Biomedicine* 2.1 (2014): 22-30.

2.Feizizadeh, Sahar, Amin Salehi-Abargouei, and Vajihe Akbari. "Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea." *Pediatrics* (2014): peds-2013.

3.Nataro, James P. "Diarrhea among children in developing countries." *Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX*. Springer New York, 2013. 73-80.

4.Urbancsek, Hilda, et al. "Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Antibiophilus*® in patients with radiation-induced diarrhoea." *European journal of gastroenterology & hepatology* 13.4 (2001): 391-396.

5.World Health Organization. Medi center.Diarrhoeal disease. April 2013. Available at :www.who.int/mediacentre/factsheets/

6.Manatsathit, Sathaporn, et al. "Guideline for the management of acute diarrhea in adults." *Journal of gastroenterology and hepatology* 17.s1 (2002): S54-S71.

7.Schiller, L. R. "Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 9.2 (1995): 86-106.

8.Binnie, I. S., G. H. R. Clarke, and J. B. Cumberbatch. "Multicentre general practice comparison of loperamide and diphenoxylate with atropine in the treatment of acute diarrhoea in adults." *Br J Clin Prac* 33 (1979): 77-9.

9.Bergström, T., et al. "Symptomatic treatment of acute infectious diarrhoea: loperamide versus placebo in a double-blind trial." *Journal of Infection* 12.1 (1986): 35-38.

10.Bergström, T., et al. "Symptomatic treatment of acute infectious diarrhoea: loperamide versus placebo in a double-blind trial." *Journal of Infection* 12.1 (1986): 35-38.

11.Van Loon, F. P., et al. "Double blind trial of loperamide for treating acute watery diarrhoea in expatriates in Bangladesh." *Gut* 30.4 (1989): 492-495.

12.Wingate, D., et al. "Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea." *Alimentary pharmacology*