

نویسنده: اوبیده جونبور - ۲ فوریه ۲۰۲۶
برگردان: دکتر عباس افراه



الکل درون زا

مقصران واقعی

محققان با ترکیب آنالیز متاژنومیک میکروبیوم روده و متابولومیک مدفوع، بیماران را با افراد سالم هم خانواده مقایسه کردند تا اثر عوامل محیطی و رژیم غذایی به حداقل برسد. کشت مدفوع بیماران نشان داد که غلظت متوسط اتانول به ۱۴.۴۷ میلی گرم در دسی لیتر می رسد، در حالی که این عدد در افراد سالم خانواده حدود ۵.۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود.

درمان این کشت ها با عوامل ضد میکروبی نتایج روشنی داشت: کلرامفنیکل تولید اتانول را به طور کامل متوقف کرد، اما آمفوتریسین B هیچ اثری نداشت؛ یافته ای که منشأ باکتریایی این پدیده را تأیید می کند و نه فارچی. این نتیجه، دهه ها تمرکز بر درمان های ضد فارچی را که بر اساس فرضیه رشد بیش از حد کاندیدا شکل گرفته بودند، به چالش می کشد.

آنالیز متاژنومیک نشان داد که در دوره های علامت دار، فراوانی پروتئوباکتری ها، به ویژه *Escherichia coli* و *Klebsiella pneumoniae* افزایش می یابد، در حالی که تنوع میکروبی کلی کاهش یافته و باکتری های بی هوازی تولیدکننده بوتیرات، مانند *Ruminococcus bromii* و *Coprococcus eutactus*، افت می کنند. همچنین چندین مسیر متابولیکی فعال به طور هم زمان شناسایی شد، از جمله تخمیر اسید مختلط، تخمیر هترولاکتیک و استفاده از اتانول آمین. این افزونگی عملکردی، توضیح می دهد چرا درمان های آنتی بیوتیکی متداول اغلب ناکام می مانند؛ زیرا گونه های مختلف می توانند از مسیرهای جایگزین، نقش یکدیگر را جبران کنند.

نکته مهم این است که افزایش پروتئوباکتری ها به تنهایی برای ایجاد ABS کافی نیست. در بیماران مبتلا به بیماری انتهایی روده که آنها نیز سطوح بالایی از این باکتری ها دارند، افزایش تولید اتانول مشاهده نشد. کند و کاو در سطح سوپه نشان داد

این پژوهش ۲۲ بیمار مبتلا به سندرم تخمیر خود بخودی (Auto-Brewery Syndrome; ABS) را بررسی کرده است؛ که وضعیت نادری است که در آن روده انسان به طور درون زا اتانول تولید می کند. پژوهشگران با استفاده از پروفایل جامع متاژنومیک میکروبیوم روده، میکروارگانیزم ها و مسیرهای متابولیکی ای را شناسایی کرده اند که می توانند روده را به نوعی «کارخانه تقطیر زیستی» تبدیل کنند.

الکل، بدون نوشیدن

این فرآیند معمولاً پس از مصرف کربوهیدرات های قابل تخمیر، مانند نان، ماکارونی، شیرینی و سیب زمینی آغاز می شود. علائم مسمومیت با الکل اغلب ۲ تا ۶ ساعت بعد از غذا ظاهر می شود. در مقابل، بیماران در دوره های روزه داری یا رژیم های عمدتاً پروتئینی معمولاً بدون علامت باقی می مانند؛ الگویی که اغلب به سردرگمی تشخیصی دامن می زند و باعث بی اعتمادی خانواده و حتی پزشکان می شود.

در شرایط کاملاً کنترل شده و بدون مصرف الکل، میانگین غلظت الکل خون شرکت کنندگان به 136 ± 82 میلی گرم در دسی لیتر رسید. این مقادیر هم در آزمایش سرمی و هم با دستگاه های تنفس سنج قابل شناسایی بود و با علائمی همراه بود که از نظر بالینی تفاوتی با مستی ناشی از نوشیدن الکل نداشتند.

با وجود آنکه ABS دهه ها پیش در گزارش های موردی توصیف شده بود، همچنان خارج از جریان اصلی پزشکی باقی مانده و اغلب به عنوان تشخیصی «غیرقابل قبول» رد می شد. بسیاری از بیماران سال ها با برچسب «مصرف کننده پنهان الکل» زندگی کرده اند و پیامدهای جدی خانوادگی، شغلی و حتی حقوقی را تجربه کرده اند. نبود گروه های بیمار سازمان یافته و مطالعات میکروبیولوژیک دقیق، این سندرم را در منطقه ای خاکستری میان کنجکاوی پزشکی و مشروعیت علمی نگه داشته بود.

که بیماران ABS، حامل سویه‌های خاصی از E. coli با تحمل بالاتر به اتانول هستند؛ سویه‌هایی که ظرفیت تخمیری متفاوتی نسبت به گونه‌های کامنسال دارند.

درس‌هایی از چین

در سال ۲۰۱۹، مطالعه‌ای در Cell Metabolism نخستین شواهد مولکولی قوی را برای این پدیده ارائه داد. در آن مطالعه، سویه‌های تولیدکننده اتانول K. pneumoniae از یک بیمار چینی با مسمومیت‌های مکرر و استئاتوز کبدی جدا شد. با این حال، آن گزارش به یک مورد تکی و یک مسیر متابولیسی خاص محدود بود. بررسی‌های تازه، این دیدگاه را گسترش می‌دهد و نشان می‌دهد که چندین گونه از جمله E. coli، K. pneumoniae و R. gnavus می‌تواند به طور هم‌زمان از طریق دست‌کم سه مسیر متابولیسی مجزا در تولید اتانول نقش داشته باشد. همین موضوع ABS را به عنوان یک بیماری چندمیکروبی، نه یک اختلال تک‌باکتریایی، تثبیت می‌کند.

متابولومیکس مدفوع، افزایش سطح استات‌ها مرتبط با ABS را نشان داد که با غلظت الکل خون همبستگی داشت. از آنجا که استات محصول متابولیسم اتانول و پیش‌ساز استیل‌کوآ است، می‌تواند یک حلقه بازخورد خودپایدار ایجاد کند که تولید اتانول را تداوم بخشد.

تشخیص و درمان

در این مطالعه، یکی از ۲۲ شرکت‌کننده پس از عدم پاسخ به درمان استاندارد آنتی‌بیوتیکی شامل ریفاکسیمین و نتومایسین، با دریافت پیوند میکروبیوتای مدفوعی (FMT) به بهبودی پایدار دست یافت. با توجه به عدم اثربخشی پایدار دوره اولیه درمان، یک رژیم درمانی فشرده‌تر شامل ونکومایسین، مترونیدازول و سولفامتوکسازول-تری متوپریم به مدت سه روز تجویز شد. متعاقب آن، پیوند مکرر میکروبیوتای اهدایی کپسوله‌شده همراه با دوزهای نگهدارنده ماهانه به مدت شش ماه انجام گرفت. آنتی‌بیوتیک‌های دارای جذب سیستمیک با هدف اثرگذاری بر باکتری‌های مستقر در نواحی عمقی‌تر روده که دسترسی به آن‌ها با عوامل غیرجذبی محدود است، انتخاب شدند.

پیگیری بالینی نشان داد که بیمار به مدت بیش از ۱۶ ماه بدون علامت باقی مانده است. تحلیل متاژنومیک، حاکی از جایگزینی تدریجی سویه‌های باکتریایی تولیدکننده اتانول با سویه‌های مشتق‌شده از اهداکننده بود. علاوه بر این، افزایش سهم سویه‌های اهداکننده تثبیت‌شده با کاهش بار علائم بالینی همبستگی داشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که موفقیت درمان احتمالاً نه تنها به مهار ارگانایسم‌های پاتوژن، بلکه به بازسازی یک اکوسیستم میکروبی روده‌ای پایدار و محافظت‌کننده وابسته است. نیاز به

درمان نگهدارنده مداوم بیانگر آن است که دیس‌بیوزیس مرتبط با این سندرم ممکن است در برابر ریشه‌کنی ساده مقاوم باشد و درمان‌های کوتاه‌مدت آنتی‌بیوتیکی به تنهایی کفایت نکنند. نویسندگان توصیه می‌کنند که تشخیص این سندرم در بیماران که دچار دوره‌های مکرر و غیرقابل توضیح مسمومیت با الکل می‌شوند، به‌ویژه زمانی که بروز علائم به طور مشخص پس از مصرف کربوهیدرات‌ها رخ می‌دهد، مدنظر قرار گیرد. اگرچه سندرم تخمیر خودبه‌خودی (ABS) نادر است، اما در اغلب موارد گزارش شده، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های طیف وسیع مشاهده شده است. افزون بر این، بیماری‌های زمینه‌ای دستگاه گوارش از جمله سندرم روده کوتاه، بیماری کرون و اختلالات حرکتی روده ممکن است خطر ابتلا به این سندرم را افزایش دهند.

تشخیص بر اساس آزمون چالش کربوهیدرات تحت نظارت پزشکی انجام شد. در این آزمون، شرکت‌کنندگان ۷۵ تا ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی دریافت کردند و سطح الکل خون در زمان پایه و سپس در فواصل ۲، ۴ و ۶ ساعت اندازه‌گیری شد. میانگین زمان رسیدن به اوج غلظت الکل خون حدود ۲۴۰ دقیقه گزارش شد که نشان می‌دهد پروتکل‌های تشخیصی با مدت کوتاه‌تر ممکن است قادر به شناسایی تولید تأخیری اتانول نباشند. تطابق یافته‌های آزمایشگاهی با مشاهدات بالینی مسمومیت، تشخیص را تقویت می‌کند.

مدیریت بیماران به صورت مرحله‌ای انجام شد. محدودسازی مصرف کربوهیدرات‌های قابل تخمیر به عنوان سنگ بنای کنترل علائم در نظر گرفته می‌شود و در برخی موارد برای حفظ بهبودی کفایت می‌کند. در صورت استفاده از درمان ضد میکروبی، تمرکز بر باکتری‌های دخیل در تولید اتانول بود، نه بر استراتژی‌های ضدقارچی که در گزارش‌های پیشین بیشتر مورد تأکید قرار گرفته‌اند. در موارد مقاوم به درمان، پیوند میکروبیوتای مدفوع به عنوان یک گزینه درمانی بالقوه مطرح می‌شود، به‌ویژه هنگامی که با درمان آنتی‌بیوتیکی هدفمند و پیگیری طولانی مدت ترکیب گردد.

با وجود نادر بودن سندرم ABS، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مکانیسم‌های میکروبی زیربنایی آن می‌توانند پیامدهای گسترده‌تری در درک متابولیسم میکروبی روده داشته باشند؛ فرایندی که در شرایط خاص قادر است بدون مصرف الکل، منجر به مسمومیت سیستمیک شود.

Gut microbial ethanol metabolism contributes to auto-brewery syndrome in an observational cohort | Nature Microbiology