

## مقاله مروری

# بررسی اثر پروبیوتیک ها در پیشگیری از پنومونی بیمارستانی

تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۲۴ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۱۸

### خلاصه

#### مقدمه

پنومونی های بیمارستانی یک علت مهم مرگ و میر در بیماران بد حال بستری در بیمارستان هستند که شیوعی حدود ۵-۱۰ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد بستری دارند. پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده ای هستند که اوروفارنکس و دستگاه گوارش میزبان را کلونیزه می کنند و مانع از تغییر فلور طبیعی به فلور پاتوژن می شوند و لذا اثر آن ها در پیشگیری از پنومونی های بیمارستانی مطرح شده است. هدف از این مقاله مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه ی اثر پروبیوتیک ها بر رخداد پنومونی های بیمارستانی، مرگ و میر این بیماران و همچنین مدت بستری آن هاست. جستجوی مطالعات مرتبط با این بحث در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول منابع PubMed، Scopus و Google Scholar با واژه های کلیدی "pneumonia" and "probiotic" جستجو شد و مطالعات مرتبط استخراج گردید. در مرحله دوم رفرنس های مقالات مرتبط از نظر وجود مقاله مرتبط دیگر مورد بررسی قرار گرفت. سپس مطالعات RCT بین سالهای ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۴ مورد ارزیابی قرار گرفت. در بررسی انجام شده ۸ مطالعه بر روی اثر پروبیوتیک ها در پیشگیری از پنومونی بیمارستانی انجام شده بود که فقط دو مطالعه کاهش معناداری در رخداد پنومونی مرتبط با ونتیلاتور نشان داد. بررسی اثر پروبیوتیک ها در پنومونی بیمارستانی نیازمند مطالعات بیشتری با در نظر گرفتن انواع مختلف پروبیوتیک ها و نحوه و دوز و مدت تجویز است.

**کلمات کلیدی:** پروبیوتیک، پره بیوتیک، سیمبیوتیک

**پی نوشت:** تمام جنبه های مالی این مطالعه با حمایت دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. در این مطالعه تضاد منافعی وجود نداشت. از استاد محترم جناب آقای دکتر علی صادقیان، سپاسگذاری می شود.

<sup>۱</sup> فرهاد حیدریان  
<sup>۲</sup> مریم خالصی\*  
<sup>۳</sup> احمد اله یاری

۱- دانشیار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- رزیدنت اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\* مشهد- بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱-۹۸-۸۰۱۲۵۴۰

email:khalesim@mums.ac.ir

## مقدمه

پنومونی های بیمارستانی یک علت مهم مرگ و میر در بیماران بدحال بستری در بیمارستان هستند و شیوعی حدود ۵-۱۰ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ مورد بستری در بیمارستان را دارند. پنومونی بیمارستانی به بروز علائم پنومونی ۴۸ ساعت یا بیشتر بعد از بستری در بیمارستان اطلاق می شود. (به شرط آنکه بیمار در ابتدای بستری در دوره ی کمون نباشد). یک زیرگروه از پنومونی های بیمارستانی، پنومونی های مرتبط با ونتیلاتور است که شیوعی حدود ۹-۲۷٪ در بیماران ونتیله دارند. مرگ و میر حدود ۳۰-۵۰٪ خصوصا در موارد پسودومونا آئروژنز و آسینتوباکتر دارند (۱). در مورد علت بروز پنومونی های بیمارستانی موارد متعددی مطرح شده است کلونیزاسیون سیستم تنفسی و گوارشی با عوامل پاتوژن ها غالباً نتیجه استفاده از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف است و بیمار را مستعد به بروز پنومونی می کند. همچنین کاهش اسیدیته ی معده در اثر استفاده از داروهای ضد اسید و از بین رفتن تمامیت مخاطی در اثر استفاده از لوله ی انتوبه نظریات مطرح شده دیگر در این زمینه است (۳،۲). مهم ترین عوامل پاتوژن در پنومونی های مرتبط با ونتیلاتور کلبسیلا، آسینتوباکتر، گرم مثبت ها مثل استاف اورئوس و گونه های انتروکوک می باشند (۴).

پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده ای هستند که اوروفارنکس و دستگاه گوارش میزبان را کلونیزه می کنند و مانع از تغییر فلور طبیعی به فلور پاتوژن می شوند و لذا اثر آن ها در پیشگیری از پنومونی های بیمارستانی مطرح شده است. پروبیوتیک ها موادی هستند که باعث افزایش بقای پروبیوتیک ها در بدن میزبان می شوند، به ترکیب پروبیوتیک و پروبیوتیک، سین بیوتیک گفته می شود (۵-۷).

هدف این مقاله، مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه اثر پروبیوتیک ها بر رخداد پنومونی های بیمارستانی، مرگ و میر این بیماران و همچنین مدت بستری آن ها است. جستجوی مطالعات مرتبط با این بحث در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول منابع PubMed، Scopus و Google Scholar با واژه های کلیدی "pneumonia" and "probiotic" جستجو شد و مطالعات مرتبط استخراج گردید. در مرحله دوم رفرنس های

مقالات مرتبط از نظر وجود مقاله مرتبط دیگر مورد بررسی قرار گرفت. سپس مطالعات RCT بین سالهای ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۴ مورد ارزیابی قرار گرفت.

## بحث

در بررسی انجام شده ۸ مطالعه بر اثر پروبیوتیک ها در پیشگیری از پنومونی بیمارستانی انجام شده بود (۸ و ۱۵). ۶ تا از مطالعات در بیماران بستری در ICU بزرگسالان، یک مطالعه در نوزادان پره ترم بستری در NICU و یک مطالعه در کودکان بستری در PICU انجام شده بود. جمعیت مورد مطالعه، نوع پروبیوتیک مورد استفاده، روش استفاده بر مدت زمان استفاده از پروبیوتیک در هر کدام از این مطالعات در جدول ۱ خلاصه شده است. نوع پروبیوتیک مورد استفاده در مطالعات مختلف متفاوت بود. ۲ تا از مطالعات از سین بیوتیک استفاده کرده بودند (۱۰، ۱۲). لاکتوباسیلوس GG در ۳ تا از مطالعات و هر کدام از ال پلان ۲۹۹ وی، لاکتوباسیلوس روتری، لاکتوباسیلوس کازئی رامنوسوس در یکی از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته بود (۸، ۹، ۱۱، ۱۳-۱۵).

در دو مطالعه کاهش معناداری در رخداد پنومونی مرتبط با ونتیلاتور مشاهده شد، که همگی بیماران بزرگسالان بستری در ICU و انتوبه بودند (۱۱، ۱۲) (جدول ۲).

در شش مطالعه مدت بستری در بیمارستان نیز مورد ارزیابی قرار گرفته بود که در هیچ کدام تفاوت معناداری بین گروه مورد و شاهد مشاهده نشد (۸، ۱۱، ۱۰، ۱۳-۱۵).

در چهار مطالعه، مرگ و میر بیماران بستری در گروه مورد و شاهد مقایسه شده بود که در این مورد نیز در هیچ کدام از مطالعات تفاوت معناداری مشاهده نشده بود (۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۴).

مطالعات اخیر مطرح کننده عملکردهای متفاوتی از پروبیوتیک ها در پیشگیری و درمان بیماری های مختلف است. در بسیاری از مطالعات اثرات القاکنندگی سیستم ایمنی را مطرح کرده اند به طوریکه پروبیوتیک ها می توانند باعث تقویت سیستم فاگوسیتوز، بهبود عملکرد سلولهای کشنده طبیعی، تعدیل تولید IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  و تحریک سلولهای T و القاء تولید IgG شوند (۱۶، ۲۱).

**جدول ۱- جمعیت مورد مطالعه، نوع پروبیوتیک، روش تجویز و مدت تجویز پروبیوتیک**

مدت تجویز	روش تجویز	پروبیوتیک	جمعیت مورد مطالعه	مراجع
تمام مدت انتوباسیون	لوله نازوگاستریک	لاکتوباسیلوس جی جی، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم	بیماران بزرگسال < ۱۸۷ انتوبه در ICU بیشتر از ۴۸h	Barraud et al (۸)
تا زمان ترخیص یا تا زمان فوت	لوله نازوگاستریک	لاکتوباسیلوس کازئی	بیماران بزرگسال < ۱۸۷ انتوبه در ICU بیشتر از ۴۸h	Forestier et al (۹)
تا ۲۸ روز پس از بستری در ICU یا ترخیص یا فوت	لوله نازوگاستریک	سیمبیوتیک ۲۰۰۰ پدیکوکوس پنتوساکوس، مزترونید، لاکتوباسیلوس پاراکازئی، لاکتوباسیلوس پلاتناروم	بیماران بزرگسال < ۱۶۷ انتوبه در ICU بیشتر از ۴۸h	Knight et al (۱۰)
تا زمان اکتوبه شدن، تراکتوستومی یا فوت	لوله نازوگاستریک	لاکتوباسیلوس رامنوسوس	بیماران بزرگسال < ۱۹۷ انتوبه در ICU بیشتر از ۷۲h	Morrow et al (۱۱)
تا ترخیص از ICU یا فوت	لوله نازوگاستریک	سیمبیوتیک ۲۰۰۰ پدیکوکوس پنتوساکوس، مزترونید، لاکتوباسیلوس پاراکازئی، لاکتوباسیلوس پلاتناروم	بیماران بزرگسال < ۱۸۷ انتوبه در ICU که حداقل ۴ روز در ICU بستری بودند	Spindler-vesel et al (۱۲)
تا ترخیص از ICU یا فوت	لوله نازوگاستریک	ال پلانت ۲۹۹وی	بیماران بزرگسال < ۱۸۷ بستری در ICU	Klarin et al (۱۳)
تا ترخیص از ICU یا فوت	لوله نازوگاستریک یا اوروفازنکس	لاکتوباسیلوس روتری	نوزادان پره ترم با وزن کمتر از ۲ kg بستری در NICU حداقل به مدت ۴۸h	Rojas et al (۱۴)
تا ترخیص از ICU یا فوت	لوله نازوگاستریک	لاکتوباسیلوس رامنوسوس	کودکان بیشتر از یک ماه بستری در PICU	Travis et al (۱۵)

**جدول ۲- مقایسه اثر پروبیوتیک و پلاسبو در رخداد پنومونی بیمارستانی، مدت بستری و مرگ و میر بیماران**

مرگ و میر (کنترل/درمان) (p value)	مدت اقامت در بیمارستان به روز (کنترل/درمان) (p value)	رخداد پنومونی بیمارستانی (کنترل/درمان) (p value)	تعداد کل جمعیت مورد مطالعه (کنترل/درمان)	مراجع
-	۲۶,۶±۲۲,۳ / ۲۸,۹±۲۶,۴ (۰,۰۵<)	۲۵ / ۱۹ (۰,۰۵<)	۱۶۷ (۸۷/۸۰)	Barraud et al (۸)
-	-	۲۴ / ۲۳ (۰,۰۵<)	۲۰۸ (۱۰۲/۱۰۶)	Forestier et al (۹)
۲۷ / ۳۲ (۰,۰۵<)	۶(۳-۱۱) / ۷(۳-۱۹) (۰,۰۵<)	۹ / ۱۳ (۰,۰۵<)	۲۵۹ (۱۳۰/۱۲۹)	Knight et al (۱۰)
۱۶ / ۲۱ (۰,۰۵<)	۱۴,۸±۱۱,۸ / ۱۴,۶±۱۱,۶ (۰,۰۵<)	۱۹ / ۴۰ (۰,۰۰۷)	۱۳۸ (۶۸/۷۰)	Morrow et al (۱۱)
-	-	۳۹ / ۱۵ (۰,۰۳)	۱۱۳ (۲۶/۸۷)	Spindler-vesel et al (۱۲)
۲۲ / ۲۵ (۰,۰۵<)	۱۱ / ۱۲ (۰,۰۵<)	۴ / ۱۴ (۰,۰۵<)	۱۷ (۹/۸)	Kelarin et al (۱۳)
۵ / ۷ (۰,۰۵<)	۲۰(۱۱-۳۳) / ۲۰(۱۱-۳۸) (۰,۰۵<)	۲,۴ / ۵ (۰,۰۵<)	۷۵۰ (۳۷۲/۳۷۸)	Rojas et al (۱۴)
-	۱۷,۶/۱۱,۱ (۰,۰۵<)	۲,۳ / ۵,۳ (۰,۰۵<)	۶۰ (۳۰/۳۰)	Travis et al (۱۵)

در مروری که بر مطالعات اخیر در زمینه اثر پروبیوتیک ها در رخدادهای پنومونی بیمارستانی انجام شد، فقط دو مطالعه از اثر مفید پروبیوتیک ها در پیشگیری از بروز پنومونی بیمارستانی حمایت می کردند. شاید این تفاوت نتایج را بتوان به تفاوت بین جمعیت مورد مطالعه در مقالات مختلف نسبت داد. به طوری که در این دو مطالعه بیمارانی که حداقل ۷۲ ساعت یا ۹۶ ساعت در ICU بستری بودند، وارد مطالعه شدند (۱۱، ۱۲). درحالی که در سایر مطالعات حضور ۴۸ ساعت در ICU به عنوان ملاک ورود قرار گرفته بود. به نظر می رسد اثرات مفید پروبیوتیک ها در پیشگیری از پنومونی بیمارستانی در مواردی که بیمار مدت طولانی تری در ICU بستری است (بیشتر از ۷۲-۹۶ ساعت) بارزتر است.

در این زمینه تاکنون دو تا متا آنالیز انجام شده است که یکی از آنها از اثرات پروبیوتیک ها در پیشگیری از پنومونی بیمارستانی در ICU بستری بر عکس دیگری اثرات مفیدی را نشان نمی دهد (۲۳). شاید تفاوت این دو متا آنالیز نیز در این باشد که دومین مطالعه ای که بر بیمارانی بعد از اعمال جراحی که مدت کوتاهی در ICU بستری بودند، را نیز شامل می شود.

همچنین تفاوت نتایج در مطالعات مختلف ممکن است مربوط به نوع پروبیوتیک مورد استفاده، دز یا مدت تجویز آن باشد. یادآوری این نکته نیز ضروری به نظر می رسد که در مراکز مختلف زمان جدا کردن از ونتیلاتور، بهداشت دست، احتیاطات مربوط به آسپیراسیون و پیشگیری از آلودگی تماسی که به طور

خلاصه تحت عنوان "WHAP" خوانده می شود متفاوت است که خود می تواند به طور موثر بر بروز پنومونی بیمارستانی در مراکز مختلف تاثیرگذار باشد (۲۴). در زمینه مدت بستری و مرگ و میر در مطالعات مختلف تفاوت معناداری بین گروه شاهد و مورد وجود نداشت. شاید تقسیم بندی بیماران بر اساس شدت بد حال بودن (برای مثال براساس معیارهای APACHE) بتواند نشان دهنده نکات ارزشمندی باشد. هنوز عملکرد دقیق پروبیوتیک ها کاملاً مشخص نشده است کلارین<sup>۱</sup> و همکارانش نشان دادند که لاکتوباسیل را می توان از بیوپسی رکتال بیماران بد حالی که در حد بیماران غیر بد حال پروبیوتیک دریافت می کرده اند جدا کرد در حالیکه می دانیم معمولاً در بیمارانی که آنتی بیوتیک های وسیع الطیف دریافت می کنند کلونیزاسیون لاکتوباسیل در دستگاه گوارش کاهش می یابد، در حالیکه در مطالعه ی کنایت<sup>۲</sup> و همکاران تفاوتی در کلونیزاسیون باکتریال در گروه دریافت پروبیوتیک و گروه کنترل نشان نداد. از طرف دیگر نحوه تجویز پروبیوتیک اکثراً از طریق لوله ی NG بوده است، ممکن است تجویز از طریق دهانی یا لوله ای اثرات متفاوتی را نشان دهد (۱۰، ۱۳). در نهایت به نظر می رسد بررسی اثر پروبیوتیک ها در بروز پنومونی های بیمارستانی نیازمند مطالعات بیشتر با در نظر گرفتن انواع مختلف پروبیوتیک ها، روش های مختلف تجویز، یافتن دز مناسب، مدت تجویز و شدت بد حال بودن بیمار و مدت بستری وی در ICU است.

<sup>۱</sup>Klarin<sup>۲</sup>Knight

**References:**

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):388-416.
2. Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med* 1999; 20(3):653-670.
3. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):867-903.
4. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32(8):470-485.
5. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics – approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001 Feb; 73(2 Suppl):361S-364S.
6. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303(5864):662-665.
7. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001 Feb; 73(2 Suppl):444S-450S.
8. Barraud D, Blard C, Hein F, Marçon O, Cravoisy A, Nace L, *et al.* Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2010; 36(9):1540-1547.
9. Forestier C, Guelon D, Cluytens V, Guillart T, Sirot J, De champs C. Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study in intensive care unit patients. *Crit Care* 2008; 12(3):R69.
10. Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, *et al.* Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2009; 3(5):854-861.
11. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator associated Pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(8):1058-1064.
12. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31(2):119-126.
13. Klarin B, Molin G, Jeppsson B, Larsson A. Use of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299 to reduce pathogenic bacteria in the oropharynx of intubated patients: a randomised controlled open pilot study. *Crit Care* 2008; 12(6):R136.
14. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, *et al.* Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Nov; 130(5):e1113-1120.
15. Travis C, Khashab M, Richard M, Andrea L, Claudia G, Bradford D. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: A randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(5):452-458.
16. Peltó L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1998 Dec; 28(12):1474-1479.
17. Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr* 2001 Apr; 20(2 Suppl):149-156.
18. Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur J Clin Nutr* 2000 Nov; 54(11):849-855.
19. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect Immun* 1996; 64(12):5403-5405.
20. Müller-Alouf H, Goudercourt D, Geoffroy MC, Turneer M, Mercenier A, Grangette C. Mucosal immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant *Lactobacillus plantarum*. *Infect Immune* 2001 Mar; 69(3):1547-1553.
21. Jung LK. *Lactobacillus GG* augments the immune response to typhoid vaccination: A double-blinded, placebo-controlled study. *Abstr. FASEB J* 1999; 13:A872.
22. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38(3):954-962.
23. Watkinson PJ, Barber VS, Dark P, Young JD. The use of pre- pro- and synbiotics in adult intensive care unit patients: systematic review. *Clin Nutr* 2007; 26(2):182-192.
24. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S, *et al.* Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74(1):123-128.