تاثیر مخمر ساکارومیس بولاردی همراه با درمان آنتی‌بیوتیکی در مبتلایان به آمیبیاز حاد

دکتر فریبرز منصور قناعی *، دکتر نجف دهباشی **، دکتر کامیار یزدانپرست ***

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع آمیبیاز حاد و عوارض شناخته شده آن و نظر به گزارشات مختلف از تاثیر مثبت ساکارومیس در پیش‌گیری و درمان اتریتهای عفونی و به منظور مقایسه رژیم آنتی‌بیوتیکی به تنهایی و توام با ساکارومیس در درمان مبتلایان به آمیبیاز حاد، این تحقیق بر روی مراجعه‌کنندگان به بیمارستان شهید بهشتی شیراز طی سال ۱۳۷۱ انجام گرفت.

مواد و روشها: پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بر روی ۵۷ بیمار مبتلا به فرم حاد آمیبیاز روده‌ای صورت پذیرفت. تشخیص بیماری براساس علایم بالینی، مشاهده تروفوزوییت آمیب، آزمایش مدفوع بوده، بیماران به طور تصادفی به دو گروه درمانی تقسیم، در گروه شاهد آنتی‌بیوتیک مرسوم و در گروه تجربی علاوه بر آنتی‌بیوتیک کپسولهای لئوفیلیزه ساکارومیس بولاردی با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم خوراکی سه بار در روز تجویز گردید. معیار تاثیر رژیم‌های درمانی، ساعت قطع اسهال، تب، درد شکم، سردرد و نیز آزمایش مدفوع بود.

یافته‌ها: تعداد سه نفر از ۲ گروه همکاری نداشتند و از مطالعه حذف گردیدند. ۵۴ نفر دیگر در دو گروه ۲۷ نفری که به لحاظ سن، جنس و علایم بالینی با هم مشابه بودند، قرار گرفتند. اسهال در گروه آنتی‌بیوتیک تنها به مدت ۱۸±۴۸ ساعت و در گروه توام با مخمر ۳/۷±۱۲ ساعت درمان شد ($P<0/0001$). تب و درد شکم در گروه درمان آنتی‌بیوتیکی به ترتیب ۸/۸±۲۴ و ۷/۳±۲۴ ساعت و در گروه مخمر به ترتیب ۵/۳±۱۲ و ۳/۲±۱۲ ساعت می‌باشد ($P<0/001$) ولی درمان سردرد در ۲ گروه یکسان بود. در هفته چهارم در گروه شاهد دفع کیست آمیب در ۵ مورد (۱۸/۵ درصد) مشاهده شد که در گروه تجربی وجود نداشت ($P<0/02$).

نتیجه گیری: تجویز مخمر ساکارومیس بولاردی به همراه درمان آنتی بیوتیکی در آمیبیاز حاد، زمان بهبود علایم بالینی را کاهش و میزان دفع کیست را پس از درمان به صفر می‌رساند.

واژگان کلیدی: مخمر ساکارومیس بولاردی، آمیبیاز، آنتی بیوتیک درمانی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی گیلان ، گروه داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شیراز ، گروه داخلی

*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شیراز ، گروه میکروب شناسی

مقدمه

آمیبیاز روده‌ای عبارتست از عفونت ایجاد شده در روده بزرگ توسط پروتوزوئری به نام Entamoeba Histolitica می‌باشد، این آمیب به صورت کومنسال در روده انسان زندگی و از محتویات روده تغذیه می‌کند بدون این که به بافت تهاجم نماید. گاه ممکن است به دیواره روده حمله ور شده و موجب دیسانتری با شدت‌های تهاجمی مختلف گردد. هم‌چنین گاه از روده به کبد و سایر اعضای بدن انتشار می‌یابد (۱). اغلب افراد مبتلا ناقل بدون علامت بیماری می‌باشند امّا ممکن است علایمی متغیر از اسهال خفیف مزمن تا اسهال حاد خونی و شدید مشاهده گردد (۲،۳).

به نظر می‌رسد که این آمیب ارگانیزم Avirulent است ولی به علل مختلفی مثل کاهش قدرت سیستم ایمنی، تغذیه نامناسب و تغییر در فلور طبیعی روده به فرم Virulent تبدیل شود (۴،۵).

این پاتوژن گسترش جهانی داشته ولی در مناطقی که از نظر بهداشتی در سطح پایینی هستند و در مناطق حارّه و تحت حارّه بیشتر بیماری‌زا می‌باشد (۲).

برای درمان آمیبیاز روده‌ای از یک آمیب‌کش لومینال که در داخل روده غلظت بالایی می‌یابد مثل یدوکینون، پارومومایسین و دیلوکسانید جهت از بین بردن کیست‌ها استفاده می‌شود. آمیب‌کشهای بافتی غلظت بالایی در خون پیدا می‌کنند که نیتروایمیدازولها و در راس آنها مترونیدازول داروی عمده در درمان آمیبیاز مهاجم است (۶).

ساکارومیسس بولاردی (Saccharomyces boulardii) قارچ مخمر ترموفیلیک و ساپروفیت است که به طور وسیعی در انسان جهت پیش‌گیری و درمان انتریت‌های عفونی به کار می‌رود (۷،۸) . رشد ایده‌آل این مخمر در ۳۷ درجه سانتی‌گراد بوده، اسید معده روی آن تاثیری ندارد و در تمام طول دستگاه گوارش رشد می‌نماید. فرم لئوفیلیزه آن به صورت خوراکی مصرف می‌شود (۹). عوارض جانبی آن بسیار کم است و هیچ عارضه جانبی جدی با مصرف این مخمر مشاهده نگردیده است (۱۰،۱۱،۱۲).

حالا این سوال مطرح است که این مخمر همراه با درمان آنتی‌بیوتیکی متداول قادر به درمان بهتر آمیبیاز حاد می‌باشد یا خیر؟ برای پاسخ به این سوال و به منظور مقایسه رژیم درمانی مترونیدازول و یدوکینول با رژیم درمانی مترونیدازول ، یدوکینول و ساکارومیس بولاردی در درمان آمیبیاز حاد، این تحقیق روی ۵۷ بیمار در مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شیراز طی سال ۱۳۷۱ انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بر روی ۵۷ بیمار مبتلا به فرم حاد آمیبیاز روده‌ای صورت پذیرفت. تشخیص بیماری براساس علایم بالینی (اسهال خونی بلغمی حاد) و مشاهده تروفوزییت آمیب با گلبول قرمز داخل آن در آزمایش مدفوع و نیز کشت منفی مدفوع برای سایر پاتوژن‌های روده‌ای مولد اسهال به اثبات رسیده بود. معیارهای حذف از مطالعه شامل حاملگی، نارسایی کلیه، مصرف استرویید و شیمی درمانی می‌باشد. دو رژیم درمانی مورد استفاده عبارت بودند از : رژیم I ، شامل مترونیدازول به میزان ۷۵۰

میلی‌گرم خوراکی سه بار در روز به مدت ۱۰ روز به همراه رژیم یدوکینول با مقدار ۶۳۰ میلی‌گرم خوراکی ۳ بار در روز به مدت ۱۰ روز و رژیم II ، علاوه بر دو داوری مذکور شامل کپسول‌های لئوفیلیزه ساکارومیسس بولاردی با نام تجاری Ultra-Levure (شرکت Bio Codex Montrougo ، فرانسه) با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم، خوراکی سه بار در روز بود. پس از گرفتن رضایت نامه، بیماران به صورت اتفاقی تحت درمان با یکی از دو رژیم مذکور قرار گرفتند که ۲۹ بیمار تحت درمان با رژیم اول و ۲۸ بیمار تحت درمان با رژیم دوم بودند به بیماران توصیه شد که داروهای خود را به طور منظم مصرف کنند و معیار پذیرش درمان مقایسه تعداد داروهای مصرف شده در گروه‌های مورد بررسی در انتهای مطالعه بود. معاینه مجدد در فاصله ۲ و ۴ هفته پس از پایان درمان به عمل آمد و پس از پایان ۴ هفته، آزمایش مدفوع به روش گسترده ساده از مدفوع تازه و فلوتاسیون انجام گرفت.

جهت قضاوت آماری داده‌ها از t-test و آزمون‌های χ^2 و Mc Nemar استفاده شد .

یافته‌ها

از گروه اول ۲ بیمار و از گروه دوم یک بیمار به علت عدم همکاری، از مطالعه خارج گردیدند و بنابراین در هر گروه ۲۷ بیمار و در کل ۵۴ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند.

در گروه I ، ۱۲ نفر (۴۴/۴ درصد) مونث و ۱۵ نفر (۵۵/۶ درصد) مذکر بودند و در گروه II ، ۱۰ نفر (۳۷ درصد) مونث و ۱۷ نفر (۶۳ درصد) مذکر بودند که این ختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین سنی بیماران گروه I، ۲۹/۳ سال در مقابل ۳۰/۸ سال در گروه II بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار نیست.

وضعیت علایم بالینی بیماران مورد بررسی به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول (۱) ارایه گردید و نشان می‌دهد که توزیع آنها در گروه‌ها با هم اختلافی نداشته و یا در صورت وجود ، میزان آن به لحاظ آماری معنی دار نیست و یا به عبارت دیگر گروه‌های مورد مطالعه با هم مشابه (Match) بودند .

جدول ۱ـ توزیع بالینی بیماران آمیبیاز حاد به تفکیک گروه‌های درمانی بیمارستان شهید بهشتی شیراز طی سال ۱۳۷۱

علایم بالینی بیماران / گروههای درمانی	اسهال	تب	دردشکم	سردرد
رژیم آنتی‌بیوتیکی (n=۲۷)	۲۷ (۱۰۰)	۶ (۲/۲۲)	۱۹ (۷۰/۴)	۲۰ (۷۴/۱)
رژیم آنتی‌بیوتیکی همراه با ساکارومیس (n=۲۷)	۲۷ (۱۰۰)	۷ (۲۶)	۲۲ (۸۱/۵)	۱۸ (۶۶/۷)

یافته‌های حاصل از زمان بهبود هر یک از علایم عمده بیماری نشان می‌دهند که زمان قطع تب و درد شکم به نصف کاهش یافته و در مورد اسهال به $\frac{1}{4}$ زمان رژیم متداول رسیده است و t-test بیانگر آن است که این اختلاف بسیار زیاد به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P< 0/0001$) امّا زمان قطع سردرد در افراد دو گروه درمانی باهم مشابه بود (جدول ۲).

جدول ۲ـ توزیع زمان بهبود علایم عمده بالینی بیماران آمیبیاز حاد در گروه‌های درمانی بیمارستان شهید بهشتی شیراز طی سال ۱۳۷۱

علایم عمده بالینی / گروههای درمانی		اسهال (ساعت)	تب (ساعت)	دردشکم (ساعت)	سردرد (ساعت)
رژیم آنتی‌بیوتیکی (۲۷= شاهد)		۴۸±۱۸/۵	۲۴±۸/۸	۲۴±۷/۳	۲۴±۸/۶
رژیم آنتی‌بیوتیکی با مخمر ساکارومیس (۲۷= تجربی)		۱۲±۳/۷	۱۲±۵/۳	۱۲±۳/۲	۲۴±۷/۹
تفاوت	میزان	-۳۶	-۱۲	-۱۲	۰
	درصد	۴۰۰	-۵۰	-۵۰	۰

وضعیت دفع کیست آمیب در هفته چهارم پس از درمان بیانگر آن است که در گروه شاهد، ۵ نفر (۱۸/۵ درصد) دارای کیست بودند امّا در گروه تجربی دفع کیست وجود نداشته و در زمان درمان کیست آمیب دفع شده بود. آزمون Mc Nemar's نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P<0/02$) (جدول ۳).

جدول ۳ـ توزیع وضعیت دفع کیست آمیب در هفته چهارم پس از درمان آنتی‌بیوتیکی با و بدون مخمر ساکارومیس در بیمارستان شهید بهشتی شیراز طی سال ۱۳۷۱

دفع کیست آمیب / گروه درمانی	نداشته	داشته	جمع
آنتی بیوتیکی	۲۲ (۸۱/۵)	۵ (۱۸/۵)	۲۷ (۱۰۰)
آنتی بیوتیک با مخمر	۲۷ (۱۰۰)	۰ (۰)	۲۷ (۱۰۰)

در آزمایش مدفوع بیماران مورد بررسی ، پس از ۴ هفته، ۵ بیماری که با رژیم درمانی I تحت درمان بودند کیست آمیب را دفع می‌کردند، حال آن که در گروهی که با رژیم II تحت درمان بودند دفع کیست مشاهده نشد و یا به عبارت دیگر دفع کیست سریع‌تر از رژیم آنتی‌بیوتیکی بود.

بحث

تحقیق نشان داد که رژیم آنتی‌بیوتیکی همراه با ساکارومیس می‌تواند در درمان بیماران آمیبیاز حاد مفیدتر از رژیم درمان آنتی‌بیوتیکی باشد. ساکارومیسس بولاردی مخمری ساپروفیت است که به طور وسیعی در پیش‌گیری و درمان انتریت‌های عفونی (۷،۸) به خصوص اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل (۹،۱۳،۱۴) موثر است . این مخمر می‌تواند بروز اسهال مسافرتی را کاهش دهد (۱۱) و از ایجاد اسهال در بیماران بدحالی که با لوله تغذیه می‌شوند جلوگیری کند (۱۵،۱۶). در مطالعات

مختلف موثر بودن این مخمر در پیش‌گیری و درمان کولیت ناشی از آنتی‌بیوتیک بیان شده است (۹،۱۲،۱۷). در یک بررسی ساکارومیسس بولاردی توانست دفعات اجابت مزاج را در بیماران کرون کاهش دهد (۱۰).

این مخمر قادر است تکثیر باکتری‌های انتروپاتوژنیک را به صورت in vitro مهار کند و در حال حاضر به علت خصوصیات ضد اسهالش مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۸).

مکانیسم اثر این مخمر در پیش‌گیری و درمان اسهال نامشخص است . در یک بررسی ذکر گردیده که این مخمر می‌تواند سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های Brush border در روده باریک (مثل لاکتاز، آلفاگلوکوزیداز و فسفاتاز قلیایی) شود (۱۹). ساکارومیسس بولاردی اثرات تروفیک خود در روده کوچک را احتمالاً با آزادی Spermine و Spermidine اعمال می‌کند (۲۰). این مخمر ترشح Cholera toxin در ژژنوم موش را مهار می‌کند (۲۱). براساس آزمایشات تجربی به عمل آمده در حیوانات دو مکانیسم اثر احتمالی برای این مخمر حدس زده می‌شود که عبارتند از :

۱- اثر آنتاگونیستی بر علیه پاتوژن‌های روده‌ای

۲- مهار اثر سیتوتوکسیک با کاهش توکسینهای باکتریها

ساکارومیسس بولاردی مقاومت میزبان را به وسیله فعال کردن سیستم رتیکولو آندوتلیال و کمپلمان افزایش می‌دهد. هم چنین این مخمر سبب افزایش قابل توجهی در غلظت IgA ترشحی در مخاط روده انسان می‌شود (۲۲). IgA ترشحی در روده به باکتری و ویروس اتصال می‌یابد و اتصال آنها را به اپی تلیوم روده کم می‌کند. در انسان آنتی‌بادی بر علیه این مخمر دیده نشد و درمان آنتی‌بیوتیکی همراه نیز روی آن اثری ندارد (۲۲).

در این بررسی، تجویز این مخمر به همراه آنتی‌بیوتیک‌هایی که در درمان آمیبیاز به کار می‌رود توانست زمان بهبود علایم بالینی را به طور معنی‌داری کاهش دهد و هم‌چنین میزان دفع کیست پس از درمان را به صفر برساند . با توجه به این که در مورد Virulency آمیب یکی از عوامل دخیل در فعال شدن، پاتوژن‌های روده‌ای می‌باشند (۳) و این مخمر در مهار پاتوژن‌های روده‌ای نقش عمده‌ای دارد. بنابراین، کاهش زمان بهبودی در گروهی که از این مخمر استفاده کرده‌اند قابل توجیه است . از آنجا که این قارچ عوارض جانبی عمده‌ای ندارد (۱۰،۱۱،۱۲)، توصیه می‌شود مطالعات دیگری جهت یافتن مکانیسم دقیق اثر ، طول مدت درمان و دوز مناسب دارو انجام گیرد.

References:

۱- صائبی ا. بیماری‌های انگلی در ایران. جلد اول. چاپ سوم. انتشارات روزبهان . تهران ؛ ۱۳۶۶.

2. Nanda RE. Histolytica cyst passers clinical future and outcome in untreated subjects. Lancet. 1984; 2: 301-303.

3. Fauci A. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New york: McGraw- Hill; 1997 .

4. Lewis EA. Antia AU. Amobic colitis. Trop Med Hyg. 1969; 112: 633-638.

5. Neal RA. Pathogenesis of amoebiasis. Gut. 1971; 12: 482-486.
6. Redd SL. Amebiasis and infection with free- living ameba. In: Fauci A. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New york: McGraw- Hill; 1997.
7. Buts JP. Saccharomyces boulardi enhances rat intestinal anzyme expression by endoluminal releas of polyamines. Pediatr Res. 1994; 36: 522-527.
8. Muller J. Mycoserological study of the treatment of paediatric cystic fibrosis patients with saccharomyces boulardii. Mycoses. 1995; 38: 119-123.
9. Corthier G. Prevention of C difficile induced mortality in gnotobiotic mice by S. boulardii. Can J. Microbiol. 1986; 32: 894-896.
10. Plein K. Hotz J. Therapeutic effects of saccharomyces boulardii on mild residual symptoms in a stable phase pf Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea- a pilot study. Z Gastroenterol. 1993; 31: 129-134.
11. Kollaritsch H. Prevention of traveler's diarrhea with saccharomyces boulardii. Results of a placebo controlled double - blind study. Fortschr Med. 1993; 111: 152-156.
12. McFarland LV. A randomized placebo- controlled trial of saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for clostridium difficile disease. J Am Med Assoc. 1994; 271: 1913-1918.
13. Pothoulakis C. Kelly CP. Saccharomyces boulardii in inhibits clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. Gastroenterology. 1993; 104: 1108-1115.
14. Castagliuolo I. Saccharomyces boulardii protease inhibits clostridium difficile toxin A effects in rat ileum. Infect Immun. 1996; 64: 5225-5232,
15. Bleichner G. Saccharomyces boulardii prevents diarrhea in critically ill tube- fed patients. A multicenter randomized double- blin placebo - controlled trial. Intensive care - Med. 1997:23.
16. Surawicz CM. Prevention of antibiotic associated diarrhea by saccaromyces boulardii A prospective study. Gastroenterology. 1989; 96: 981-988.
17. McFarland LV. Prevention of β -Lactam- associated diarrhea by saccharomyces boulardii compared with placebo. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 439-448.
18. Rodrigues AC. Nardi RM. Effect of saccharomyces boulardii against experimental oral infection with salmonella typhimurium and shigella flexneri in conventional and gnotobiotic mice. J Appl Bacteriol. 1996; 57: 95-104.

19. Jahn HU. Immunological and trophical effects of saccharomyces boulardii against experimental oral infection with salmonella typhimurium and shigella flexneri in conventiional and gnotobiotic mice. J Appl Bactriol. 1996; 57: 95- 104.

20. Buts JP. Saccharomyces boulardii enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal releas of polyamines. Pediatr Res. 1994; 36: 522-527.

21. Czeruka D. Saccharomyces boulardii inhibits secretagogue mediated adenosine 3,5 cyclic monophosphate induction in intestinal cell. Gastroenterology. 1994; 106: 65-72.

22. Buts JP. Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulin in small intestine of rats treated with S Boulardii. Dig Dis Sci. 1990; 35: 251-256.