

مرور نظام مند تاثیر پرو بیوتیک های عفونت های ویروسی تنفسی فوقانی کودکان

حمید آهنچیان^۱، حمیدرضا کیانی فر^{۲*}، تکتتم گنجی^۳، محمد علی کیانی^۴،
علی خاکشور^۴، سید علی جعفری^۲

^۱ دانشیار، فوق تخصص ایمونولوژی، آلرژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۲ دانشیار، فوق تخصص گوارش اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۳ دستیار تخصصی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۴ استادیار، متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
* نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات آلرژی
پست الکترونیک: kianifarhr@mums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: عفونت های حاد تنفسی، از شایعترین عفونت های دوران کودکی محسوب می شوند، بطوریکه هر کودک زیر ۵ سال، سالانه ۴ تا ۸ بار مبتلا می شود و این عفونت ها سالانه باعث ابتلای دو میلیون کودک در سطح جهان می گردد. در این مطالعه مروری به بررسی و جمع بندی مقالات مرتبط با نقش پروبیوتیکها در عفونتهای تنفسی کودکان پرداخته ایم.

مواد و روش کار: در این مطالعه مروری نظام مند، کلیه مقالات چاپ شده تا دسامبر ۲۰۱۴ به دو زبان فارسی و انگلیسی در زمینه ارتباط نقش پروبیوتیکها در عفونتهای تنفسی کودکان انجام شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعات از طریق پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، بانک اطلاعات مقالات علوم پزشکی ایران (IranMedex)، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران (IranDoc)، بانک اطلاعات نشریات کشور (Margiran)، Science Direct، PubMed، Ovid، Google Scholar، CINAHL و با استفاده از کلید واژه های پروبیوتیکها و عفونتهای تنفسی کودکان، (probiotic AND respiratory infection AND children) به دست آمد.

یافته ها: در این مطالعه نتایج استفاده از ۹ نوع پروبیوتیک شامل TH-4، BB-12، CRL-431، KB290، FOS، DSM17938، CRL431 و *Lactobacillus acidophilus* و *Bifidobacterium bifidum* در عفونتهای تنفسی فوقانی کودکان^۱ در ۲۲۶۱ کودک بررسی شد. در این مطالعات تنها در دو مورد به عوارض ناشی از تجویز پروبیوتیک پرداخته شده بود که شایعترین عارضه ذکر شده عوارض گوارشی بودند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد تجویز پروبیوتیک در عفونتهای تنفسی فوقانی کودکان به عنوان درمان کمکی سبب کاهش مدت علائم بیماری و غیبت از مدرسه می شود.

واژه های کلیدی: پروبیوتیک، کودک، عفونتهای تنفسی

مقدمه

عفونت های حاد تنفسی، از شایعترین عفونت های دوران کودکی محسوب می شوند، بطوریکه هر کودک زیر ۵ سال، سالانه ۴ تا ۸ بار مبتلا می شود و این عفونت ها سالانه باعث ابتلای دو بیلیون کودک در سطح جهان می گردد. شیوع عفونت های حاد تنفسی، در شهرها حتی بیش از روستاها بوده و تعداد قابل توجهی از مراجعین سرپایی به کلینیک های اطفال و یا موارد بستری در بیمارستان های کودکان، مبتلابان به این عفونت ها می باشند بررسی ها نشان می دهد که حدود ۶۰٪-۳۰٪ مراجعه کودکان به مراکز بهداشتی - درمانی و ۴۰٪-۳۰٪ موارد بستری در بیمارستان های اطفال به علت ARI¹ می باشد و در نتیجه این عفونت ها بار اقتصادی سنگینی بر سرویس های سرپایی و بیمارستانی وارد می کنند. [۱،۲]. عفونت های حاد تنفسی، میزان میرایی بالایی دارند و در تمام کشورها جزو علل اصلی مرگ و میر کودکان می باشند، بطور کلی میزان مرگ و میر در شیرخواران کمتر از یکسال و همچنین در دوران کودکی بیشتر است، اما از ۵ سالگی به بعد به شدت کاهش می یابد [۳]. بعلاوه حدود ۲۵-۱۵٪ موارد مرگ ناشی از عفونت های حاد تنفسی به علت بیماری های قابل پیشگیری با واکسن از جمله سرخک، سیاه سرفه و دیفتیری می باشد. در کشورهای در حال توسعه که سوء تغذیه یکی از مشکلات عمده بهداشتی کودکان می باشد میزان مرگ و میر ناشی از ARI بیشتر است بطوری که ۳۵٪-۳۰٪ علل مرگ و میر کودکان را تشکیل می دهد (حدود ۴ میلیون مورد سالانه) و بسیاری از مرگ ها در شیرخواران کمتر از ۲ ماه روی می دهد و تقریباً تمام موارد به علت پنومونی حاد است و حداقل علت مرگ ۲۵٪ کودکان زیر ۵ سالی که در کشورهای در حال توسعه می میرند، نیز پنومونی می باشد و در بعضی از نواحی، پنومونی شایعترین علت مرگ کودکان است [۴،۵]. عفونت های تنفسی فوقانی یک فاکتور عمده برای بستری شدن کودکان آسماتیک در بیمارستان در ماه های پاییز و زمستان هستند [۶، ۷، ۸]. رینو ویروس ها شایع ترین عامل ویروسی بوده ولی سایر ویروس ها مثل RSV،

آنفلوانزا، پارآنفلوانزا، آدنو ویروس و غیره نیز دخیل بوده اند [۹،۱۰،۱۱]. میزان بروز سالانه عفونتهای تنفسی فوقانی در کودکان کمتر از ۵ سال در کشورهای توسعه یافته بطور متوسط ۴-۳ مورد و در کشورهای در حال توسعه ۸-۷ مورد یا بیشتر به ازای هر یکصد کودک مورد بررسی بوده است (جدول ۲). علت اکثر پنومونی های کودکان در کشورهای در حال توسعه، باکتری ها می باشند (جدول ۳) که در این میان شایعترین عوامل به ترتیب استرپتوکوک پنومونیه (پنوموکوک)، هموفیلوس آنفلوانزا و استافیلوکوک آرتوس هستند. در بررسی انجام شده در سال ۷۰ در ایران ۲۱٪ مرگ و میر کودکان زیر ۵ سال در اثر عفونت های حاد تنفسی بوده است [۱۲-۱۳]. با وجود درمانهای آنتی بیوتیکی مختلف، همچنان مرگ و میر عفونتهای تنفسی کودکان بالا است، لذا هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تجویز پروبیوتیک ها بر میزان عفونت های تنفسی فوقانی کودکان بود. تا در صورت اثبات اثربخشی و بی خطر بودن این فرآورده ها در آینده در عفونت های تنفسی کودکان به کار برده شوند.

روش کار

این مطالعه به صورت یک مرور نظام مند انجام شد. مقالات انجام شده در مدلهای انسانی و افراد با سن کمتر از ۱۸ سال که به بررسی نقش پروبیوتیک ها در کودکان می پرداختند و به صورت کارآزمایی بالینی^۲ انجام گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. مقالات به زبانهای غیر از فارسی و انگلیسی، سایر انواع مطالعات بجز RCT (کوهورت، بررسی بیماران، مروری و یا معرفی بیمار)، و نیز مطالعات مدلهای حیوانی و بالغین از پژوهش خارج شدند.

در این مطالعه مروری نظام مند، کلیه مقالات چاپ شده تا دسامبر ۲۰۱۴ به دو زبان فارسی و انگلیسی در زمینه ارتباط پروبیوتیک و عفونتهای تنفسی در کودکان انجام شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعات از طریق پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، بانک اطلاعات مقالات علوم پزشکی ایران (IranMedex)، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران (IranDoc)، بانک اطلاعات نشریات کشور (Margiran)، Science

مستقل مطالعه شدند و مقالات مرتبط شناسایی شدند، در صورت عدم تطابق بین نظریات دو محقق، از یک نظریه سوم مشورتی کمک گرفته شد. در نهایت از بین ۲۴ خلاصه مقاله بدست آمده ۹ مورد مرتبط با موضوع مطالعه شناخته شدند و متن کامل آنها تهیه شد. در بررسی متن کامل ۴ مقاله نامرتبب تشخیص داده شده و از مطالعه خارج شدند (تصویر ۱). ۵ مطالعه باقی مانده تحت آنالیز کیفی قرار گرفتند. بررسی کیفی مقالات با استفاده از چک لیست CONSORT [۱۴] انجام شد.

یافته ها

در این مطالعه نتایج مربوط به ۵ مطالعه خلاصه شد. جدیدترین مطالعه مربوط به سال ۲۰۱۴ و قدیمی ترین مربوط به سال ۲۰۱۲ بود. در جدول ۱ مشخصات کلی این مطالعات خلاصه شده است.

Direct, Ovid, Google Scholar, CINAHL, PubMed و با استفاده از کلید واژه های "پروبیوتیک" و "عفونت تنفسی فوقانی" و "کودکان"، (probiotic AND respiratory infection, AND children) به دست آمد. کلمات کلیدی مورد جستجو بر اساس Database Medical (MeSH) Subject Headings انتخاب شدند. به منظور جمع آوری داده ها، از «فرم استخراج داده ها Data Extraction Form» که بر اساس هدف پژوهش طراحی شده بود، استفاده گردید ولی به علت هتروژن بودن نتایج ارائه شده در مقالات امکان انجام متاآنالیز نبود.

ارزیابی کیفی مقالات: ابتدا با جستجوی منابع الکترونیک فارسی و انگلیسی و بررسی لیست رفرنس های منابع ۲۷ مقاله بدست آمد که ۳ مورد به علت تکراری بودن حذف شدند. سپس خلاصه مقالات به وسیله دو پژوهشگر



تصویر ۱: فلویداگرام جستجوی منابع و انتخاب مقالات

جدول ۱: مشخصات مطالعات

شماره منبع	سال	جمعیت مورد مطالعه	حجم نمونه	نوع مطالعه	نوع پروبیوتیک	نتیجه نهایی
۱۵	۲۰۱۴	کودکان	۱۰۸۷	RCT	Lactobacillus brevis KB290 (KB290)	کاهش بروز آنفولانزا
۱۶	۲۰۱۴	کودکان	۷۷	RCT	Lactobacillus paracasei sp. paracasei CRL-431, Bifidobacterium BB-12, Streptococcus thermophilus TH-4, fructooligosaccharide (FOS)	کاهش شدت عفونتهای تنفسی
۱۷	۲۰۱۲	کودکان	۵۲۳	RCT	Lactobacillus rhamnosus GG	کاهش تعداد حملات عفونتهای تنفسی
۱۸	۲۰۱۲	کودکان	۸۰	RCT	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum	کاهش علائم سرماخوردگی و تعداد روزهای غیبت از مدرسه
۱۹	۲۰۱۲	کودکان	۴۹۴	RCT	Lactobacillus casei CRL431, Lactobacillus reuteri DSM17938	بی اثر در کاهش عفونتهای تنفسی

بحث

پروبیوتیک‌ها، نوعی مکمل‌های غذایی هستند که از باکتری‌ها و یا قارچ‌هایی بالقوه مفید تشکیل شده‌اند. براساس تعریف مورد قبول سازمان بهداشت جهانی پروبیوتیک‌ها عبارتند از میکروارگانیسم‌های زنده ایی که اگر با مقادیر کافی تهیه شوند، ممکن است در زمینه‌ی حفظ سلامت میزبان خود واجد اثرات مفیدی باشند». لاکتیک اسید باکتری (LAB) Lactic acid bacteria شایع‌ترین نوع میکروب های مورد استفاده می‌باشند. سال‌های زیادی است که لاکتیک اسید باکتری‌ها به علت توانایی شان در تبدیل قندها به لاکتوز و سایر کربوهیدرات‌ها به اسید لاکتیک، در صنایع غذایی مصرف می شوند [۲۰]. تاکنون ۴۲ باکتری پروبیوتیک برای مصارف انسانی و غیر انسانی شناسایی شده اند که از مهمترین آنها می توان به لاکتو باسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدو باکتريا، لاکتو باسیلوس کازئی اشاره داشت. این نوع از باکتریها، توانایی ایجاد التهاب را ندارند و این مسئله از

در این مطالعه نتایج استفاده از ۹ نوع پروبیوتیک شامل FOS, TH-4, BB-12, CRL-431, KB290, Lactobacillus DSM17938, CRL431, Bifidobacterium bifidum و acidophilus در عفونتهای تنفسی فوقانی کودکان در ۲۲۶۱ کودک بررسی شد. در این مطالعات تنها در دو مورد به عوارض ناشی از تجویز پروبیوتیک پرداخته شده بود که شایعترین عارضه ذکر شده عوارض گوارشی بودند [۱۹،۱۶]. در سه مطالعه (۶۰ درصد) حجم نمونه بیشتر از ۴۰۰ کودک بود و در دو مطالعه (۴۰ درصد) تعداد نمونه ها کمتر از ۱۰۰ مورد بود. تمامی مطالعات بر اثربخشی تجویز پروبیوتیک در عفونتهای تنفسی کودکان تاکید نموده بودند، بجز یک مطالعه که در اندونزی انجام شد و تجویز شیر غنی شده بود بنا بر نتایج این مطالعه با پروبیوتیک سبب کاهش حملات عفونت تنفسی فوقانی در کودکان نمی شد قابل ذکر است که این مطالعه در جمعیت با وضعیت اقتصادی پایین انجام شده بود.

حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
قدردانی می شود.

جمله علل انتخاب آنها به عنوان پروبیوتیک است. فعالیت یک پروبیوتیک به نژاد آن وابسته است به عنوان مثال تمام نژادهای لاکتوباسیلوس کازئی، پروبیوتیک نیستند زیرا یا در بدن میزبان زنده نمی مانند یا اثر سلامتی مشخصی ندارند. در مورد بیفیدو باکتريا نیز این اصل صادق است [۲۱] در مطالعات مکانیسم‌های مختلفی برای عملکرد و فعالیت پروبیوتیک‌ها پیشنهاد شده است که از آن طریق می‌توانند در بدن میزبان از آسیب‌های مختلف جلوگیری کنند مانند تولید موادپیشگیری کننده، مسدودکردن محل‌های اتصال در میکروب‌های بیماری زا، رقابت برای تغذیه و تحریک سیستم ایمنی [۱۶]. مطالعات نشان دادند که پروبیوتیک‌ها سبب کاهش مدت عفونتهای تنفسی فوقانی در کودکان و بزرگسالان و *L. rhamnosus GG* سبب کاهش مدت بستری می گردد [۱۶-۱۸]. در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که تجویز پروبیوتیک‌ها مانند بیفیدوباکتريا (*Bifidobacterium animalis, B. infantis, B. lactis, B. longum and B. breve*) سبب کاهش مدت و شدت علائم عفونتهای تنفسی فوقانی می گردد ولی در تعداد اپیزودهای عفونتهای تنفسی فوقانی اثری ندارد [۱۶]. یک مطالعه در مورد عملکرد پروبیوتیک‌ها موید افزایش پاسخ ایمنی سلولهای Th1 با مصرف پروبیوتیک‌ها بود. و نشان داد که درصد $CD4^+$, IL12 و IL10 و فعالیت NK ها افزایش چشمگیری می یابد [۱۹].

نتیجه گیری

به نظر می رسد تجویز پروبیوتیک در عفونتهای تنفسی فوقانی کودکان به عنوان درمان کمکی سبب کاهش مدت علائم بیماری و غیبت از مدرسه می شود. ولی برای تعیین بهترین نوع پروبیوتیک با کمترین عوارض نیاز به کارآزمایی های بالینی گسترده تر با طول مدت پیگیری طولانی تر می باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می دانند از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان قائم که در نگارش مقاله ما را یاری نمودند تشکر نمایند. این مقاله قسمتی از پایان نامه دستیاری به شماره ۹۱۱۰۴۸ می باشد. بدین وسیله از

References

- Holt PG, Sly PD: Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/ bone marrow axis, *Chest* 2011, 139(5):1165–1171.
- Hales BJ, Chai LY, Elliot CE, Pearce LJ, Zhang G, Heinrich TK, Smith WA, Kusel MM, Holt PG, Sly PD, “et al”, Antibacterial antibody responses associated with the development of asthma in house dust mite-sensitized and non-sensitized children, *Thorax* 2011, 67(4):321–327.
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL, Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention, *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(6):1165–1174.
- O’Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, Severe exacerbations and decline in lung function in asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(1):19–24.
- Weiss ST, Van NML, Zeiger RS, Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program, *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162(1):50–56.
- Sears MR, Johnston NW, Understanding the September asthma epidemic, *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(3):526–529.
- Forno E, Celedon JC, Predicting asthma exacerbations in children, *Curr Opin Pulm Med* 2012, 18(1):63–69.
- Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE, Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations, *Lancet* 2010, 376(9743):826–834.
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL, Asthma exacerbations, origin, effect, and prevention, *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(6):1165–1174.
- Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabdz T, Keith PK, Roy M, Wasserman S, Sears MR, The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology, *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):132–138.
- Dulek DE, Peebles RS Jr, Viruses and asthma, *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810(11):1080–1090.
- Leyer GJ, Li SG, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC, Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children, *Pediatrics* 2009;124(2):E172–E179.
- Winkler P, de Vrese M, Laue C, Schrezenmeier J, Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters, *Int J Clin Pharm Ther* 2005; 43(7):318–326.
- Moreno-Ramírez D, Arias-Santiago S, Nagore E, Gilaberte Y, CONSORT, STROBE, and STARD, Tools to Improve the Reporting of Research, *Actas Dermosifiliogr*, 2014 Dec 17; pii: S0001-7310(14)00477-3. doi: 10.1016/j.ad.2014.11.003.
- Waki N, Matsumoto M, Fukui Y, Suganuma H, Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren, an open-label pilot study, *Lett Appl Microbiol*, 2014 Dec;59(6):565-71. doi: 10.1111/lam.12340. Epub 2014 Oct 30.
- Valsecchi C, Marseglia A, Montagna L, Tagliacarne SC, Elli M, Licari A, “et al”, Evaluation of the effects of a probiotic supplementation with respect to placebo on intestinal microflora and secretory IgA production, during antibiotic therapy, in children affected by recurrent airway infections and skin symptoms, *J Biol Regul Homeost Agents*, 2014 Jan-Mar;28(1):117-24.
- Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, Järvenpää S, Kristo A, Huovinen P, “et al”, Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Eur J Clin Nutr*, 2012 Sep;66(9):1020-3. doi: 10.1038/ejcn.2012.62. Epub 2012 Jun 13.
- Rerksupphol S, Rerksupphol L, Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatr Int*. 2012 Oct;54(5):682-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03647.x. Epub 2012 Jul 10.
- Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, “et al”, Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children, *Pediatrics*, 2012 May;129(5):e1155-64. doi: 10.1542/peds.2011-1379. Epub 2012 Apr 9.

20. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, Kollef MH, Crooks NH, Deng X, Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia, *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 25;10:CD009066. doi: 10.1002/14651858.CD009066.pub2.

21. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML, The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia, *Ann Intern Med* 1995;122:743-748.

Probiotics in childhood upper respiratory tract infections: a systematic review

Ahanchian H¹, Kianifar HR^{2*}, Ganji T³, Kiani MA², Khakshour A⁴, Jafari SA²

¹Associate professor of pediatrics immunology-allergy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Associate professor of pediatrics Gastroenterology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³Resident of pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴Assistant professor of pediatrics, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

*Corresponding Author: Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Email: kianifarhr@mums.ac.ir

Abstract

Background & Objectives: acute upper respiratory infections (URI) are one of the most common infections in childhood. It is estimated children younger than 5, suffer from 4 to 8 episodes annually, and URI incidence is 2 million children all around the world. The aim of this review was to evaluate and summarize studies about relation between probiotic and upper respiratory tract infection in children.

Material & Methods: The articles were identified by searching the Cochrane Library, PUBMED, Scopus and MEDLINE, IranMedex, Google Scholar, Ovid, Science Direct, Margiran, Scientific Information Database up to December 2014. We selected key words regard to MeSH Database (probiotic AND respiratory infection AND children).

Results: Nine types of probiotics were used on 2261 children in these studies, included KB29, CRL-431, BB-12, TH-4, FOS, CRL431, DSM17938, Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum. Only two studies reported the side effects of probiotics.

Conclusion: these studies revealed that probiotic administration could reduce the duration of upper respiratory tract infection and decrease the loss of school days.

Key words: probiotics, upper respiratory tract infection, child