

اثرات تجویز لاکتوکیر® خوراکی بر اختلالات دستگاه گوارشی ناشی از شیمی‌درمانی در کودکان

کاظم غفاری^{۱،۲،۳}، عزیز اقبالی^۳، عاطفه خلیل پور^۴، آیکین اقبالی^۵، علی قاسمی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شیمی‌درمانی، یکی از متداول‌ترین اقدامات درمانی در کودکان مبتلا به سرطان است که با اختلالات دستگاه گوارشی همراه است. سین‌بیوتیک‌ها مکمل‌های حاوی پروبیوتیک‌ها بوده که به‌طور بالقوه تأثیر به‌سزایی در تعدیل میکروبیوتای روده دارند. هدف از این مطالعه، تعیین اثرات تجویز سین‌بیوتیک لاکتوکیر® در کودکان مبتلا به بدخیمی می‌باشد.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی دوسوکور، بر روی ۸۸ کودک مبتلا به انواع بدخیمی‌ها انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه جهت دریافت لاکتوکیر® و دارونما تقسیم شدند (۴۶ بیمار در گروه لاکتوکیر® و ۴۲ بیمار در گروه دارونما). بیماران داروها را دوبار در روز به مدت ۱۴ روز دریافت کنند. تعداد دفعات اسهال، استفراغ، تهوع و یبوست ناشی از شیمی‌درمانی پس از شروع دریافت لاکتوکیر® و دارونما تا پایان مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در گروه لاکتوکیر®، طول مدت زمان اسهال و نیز یبوست (بر حسب روز) پس از هفته‌ی اول، به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود ($P < 0.05$). تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر شدت تهوع و استفراغ وجود نداشت ($P > 0.05$). احتمال ابتلا به اسهال در گروه دارونما در مطالعه‌ی ما ۱/۳۷ برابر بیشتر از گروه لاکتوکیر® بود (سطح معنی‌داری ۰/۰۴۱، نسبت شانس تطبیق شده با حدود اطمینان ۹۵٪ (۱/۳-۰۵/۳۱) (۱/۳۷)).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه استفاده از لاکتوکیر® باعث کاهش اسهال و یبوست ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران شد. به نظر می‌رسد استفاده از مکمل سین‌بیوتیک لاکتوکیر® راهی آسان و مؤثر برای کاهش اسهال و یبوست ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به بدخیمی بود.

واژگان کلیدی: شیمی‌درمانی؛ اختلالات دستگاه گوارشی؛ بدخیمی؛ لاکتوکیر®

ارجاع: غفاری کاظم، اقبالی عزیز، خلیل پور عاطفه، اقبالی آیکین، قاسمی علی. اثرات تجویز لاکتوکیر® خوراکی بر اختلالات دستگاه گوارشی ناشی از

شیمی‌درمانی در کودکان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۴۸): ۱۱۱۷-۱۱۰۹

مقدمه

بیماران، کاهش وزن، کمبودهای تغذیه‌ای، عدم تعادل الکترولیت‌ها و کم‌آبی شود (۳، ۴). شدت یبوست، تهوع، استفراغ و اسهال ناشی از شیمی‌درمانی به نوع بدخیمی و نیز داروهای شیمی‌درمانی تجویز شده بستگی دارد (۵). بیماران مبتلا به تهوع، استفراغ و اسهال ناشی از شیمی‌درمانی درمان نشده اغلب به ویزیت‌های اضافی مطب، بستری طولانی‌مدت در بیمارستان و حتی ویزیت‌های بخش اورژانس نیاز دارند (۶، ۷). علاوه بر این، ابتلا به تهوع، استفراغ و اسهال ناشی از

شیمی‌درمانی، یکی از متداول‌ترین اقدامات درمانی در کودکان مبتلا به سرطان است که با وجود مزایای درمانی، می‌تواند بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر منفی گذاشته و منجر به امتناع از درمان توسط بیماران شود (۱، ۲). شایع‌ترین واکنش‌های نامطلوب بعد از شیمی‌درمانی شامل تهوع، استفراغ، موکوزیت، نوتروپنی، یبوست و اسهال می‌باشند که ممکن است منجر به بی‌اشتهایی، اختلالات روانی و اجتماعی

۱- مربی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

۲- مربی، گروه علوم پایه، دانشکده‌ی علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات توسعه‌ی بالینی بیمارستان علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- استادیار، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۵- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۶- استادیار، گروه بیوشیمی و هماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: علی قاسمی؛ استادیار، گروه بیوشیمی و هماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

عوارض جانبی مربوط به درمان‌های ضد سرطان در مطالعات قبلی نشان داده شده است (۱۲). همچنین سینه‌بیوتیک‌ها به مکمل‌هایی اطلاق می‌شوند که حاوی پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها به شکل هم‌افزایی هستند و به طور بالقوه تأثیر قوی‌تری در تعدیل میکروبیوتای روده نسبت به پروبیوتیک‌ها یا پری‌بیوتیک‌ها به تنهایی دارند (۱۳).

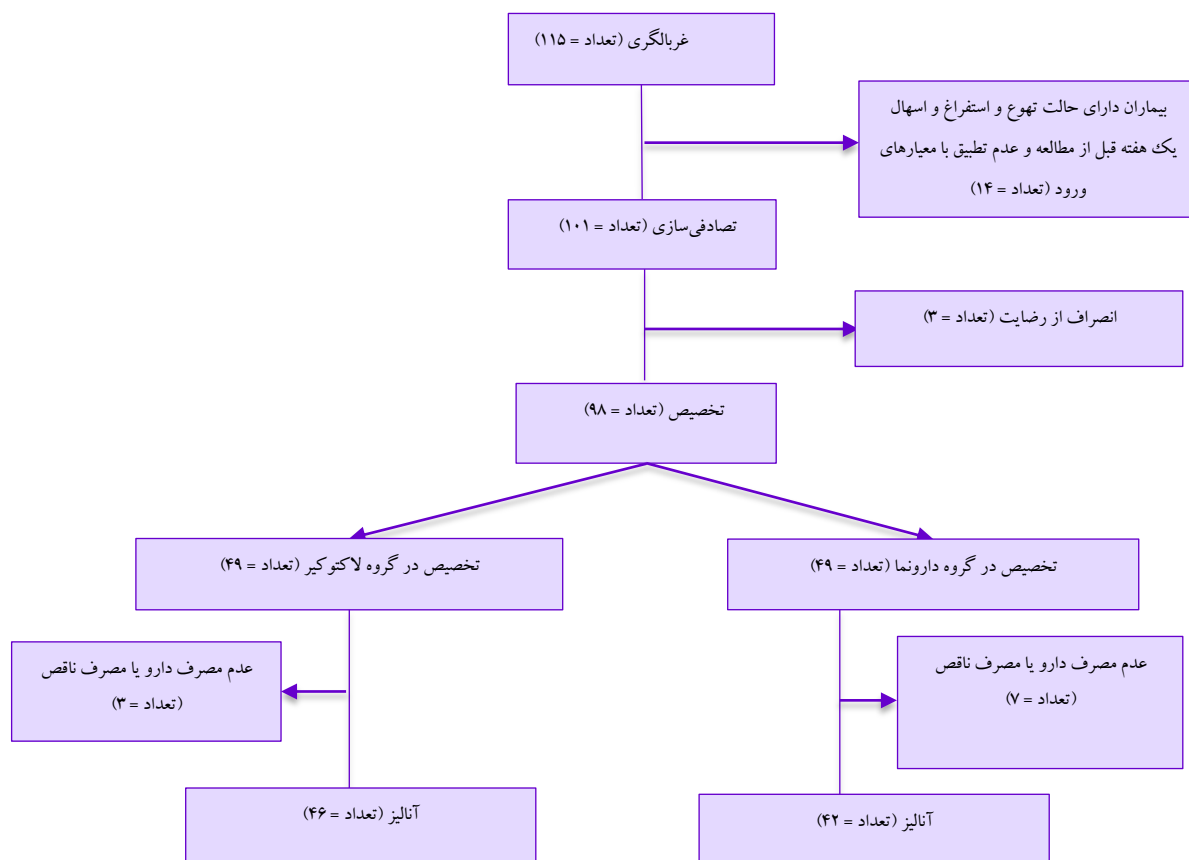
هدف از این مطالعه، تعیین اثرات تجویز سینه‌بیوتیک لاکتوکیر®[®] خوراکی (به عنوان یک درمان حمایتی) بر اسهال، تهوع، استفراغ و یبوست در کودکان مبتلا به بدخیمی‌های بود که شیمی‌درمانی نگهدارنده دریافت کرده بودند.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه: مطالعه‌ی حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه‌کور می‌باشد که طی یک دوره‌ی ۱۲ ماهه در بیمارستان امیرکبیر اراک انجام شد. پس از انجام غربالگری بر روی ۱۱۵ بیمار مبتلا به انواع بدخیمی‌ها (به جز کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستی)، ۱۰۱ بیمار مبتلا به انواعی از بدخیمی‌ها به صورت تصادفی انتخاب شدند (شکل ۱).

شیمی‌درمانی می‌تواند چرخه‌های شیمی‌درمانی بعدی را تغییر داده یا قطع کند و بر درمان مطلوب بدخیمی تأثیر گذاشته و در نتیجه بهبودی کامل و بقای بیماران به تأخیر بیفتد. بنابراین تهوع، استفراغ و اسهال ناشی از شیمی‌درمانی بدون شک کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۸). شیمی‌درمانی همچنین می‌تواند باعث ایجاد ضایعات زخمی دردناک در دهان شود که به عنوان محل عفونت ثانویه عمل می‌کند. ریزمحیط میکروبیوتای روده حاوی تعداد زیادی باکتری است که نقش کلیدی در حفظ هموستاز روده، متابولیسم، تغذیه و دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا ایفا می‌کند (۹، ۱۰).

شیمی‌درمانی می‌تواند از طریق تغییرات در میکروبیوتای روده و ایجاد اختلال در کلونیزاسیون باکتری‌های روده باعث اختلالات دستگاه گوارش شود. این اتفاق باعث رشد باکتری‌های بیماری‌زا که با عوارض جانبی مانند اسهال، استفراغ و یبوست همراه است، می‌شود (۱۱). پروبیوتیک‌ها باکتری‌های زنده و غیر بیماری‌زایی هستند که فعالیت فلور روده را بهبود می‌بخشند و فلور میکروبی روده را از طریق جایگزینی یا کلونیزاسیون تغییر می‌دهند، بنابراین تأثیر مفیدی بر سلامت میزبان دارند. علاوه بر این، نقش پروبیوتیک‌ها در بهبود هموستاز و کاهش



شکل ۱. فلودیاگرام مطالعه

که استفراغ، تهوع و اسهال بیش از سه بار در روز اتفاق افتاد. معیارهای ورود و خروج: معیارهای ورود: ۱- بیماران بین سنین ۵ تا ۱۵ سال، ۲- بیمارانی که توانایی بلعیدن دارو را دارند، ۳- بیمارانی که سابقه‌ی رادیوتراپی در ۶ ماه گذشته نداشته باشند و ۴- بیماران فاقد بیماری‌های روانی.

معیارهای خروج: ۱- بیماران دارای عفونت فعال مانند کووید-۱۹ و ویروس هپاتیت A، اختلالات روده‌ای و معده‌ای مانند انسداد روده و تومورهای لوله‌های گوارشی، اختلالات قلبی-عروقی، اختلالات کبدی و کلیوی در ۶ ماه گذشته، ۲- بیماران مبتلا به دیابت غیر قابل کنترل، ۳- بیماران مبتلا به ازدیاد حساسیت، مشکلات تنفسی، فشارخون بالا، ۴- بیماران دارای حالت تهوع، استفراغ و اسهال یک هفته قبل از مطالعه، ۵- بیمارانی با سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک طی یک هفته قبل از شروع مطالعه و ۶- بیماران دارای نوتروپنی و تب.

ارزیابی پیوست، تهوع، استفراغ و اسهال ناشی از شیمی‌درمانی: تعداد پیوست، تهوع، استفراغ و اسهال ناشی از شیمی‌درمانی به مدت دو هفته پس از شروع دریافت لاکتوکیر و دارونما ثبت شد. از والدین بیمار خواسته شد تا تعداد دفعات پیوست، تهوع، استفراغ و اسهال پس از شیمی‌درمانی را طبق برگه‌ی راهنمایی که به آن‌ها داده شده بود، در دفترچه یادداشت کنند.

آنالیز داده‌ها: تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار برای متغیرهای عددی بیان شد. دو گروه با استفاده از آزمون χ^2 و Pearson و Fisher's exact test برای متغیرهای طبقه‌بندی و آزمون T-student برای متغیرهای پیوسته مقایسه شدند. با استفاده از مدل رگرسیونی لجستیک در دو مدل مجزا نسبت شانس تطبیق نشده و تطبیق شده با حدود اطمینان ۹۵٪ (Odds ratio-OR) برای بررسی عوامل خطر اسهال، پیوست، تهوع و استفراغ انجام شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ درصد از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۸۸ بیمار (۴۶ بیمار در گروه لاکتوکیر® و ۴۲ بیمار در گروه دارونما) مطالعه را تکمیل نموده و مورد آنالیز قرار گرفتند (شکل ۱). سوابق پزشکی برای همه‌ی بیماران در دسترس بود. سن بیماران شامل ۵ تا ۱۵ سال و میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۸/۳ \pm ۷/۲ سال بود. در مجموع ۴۵ بیمار مرد و ۴۳ بیمار زن بودند. مشخصات دموگرافیک بیماران در هر دو گروه مورد مطالعه در جدول ۲ خلاصه شده است. ویژگی‌های پایه در هر دو گروه از نظر جنسیت، سن و ECOG مشابه بود ($P > 0/05$).

مطالعه بر روی بیماران مبتلا به بدخیمی که کاندیدای شیمی‌درمانی برای نوروبلاستوما، تومور اولیه‌ی سیستم عصبی مرکزی، لوسمی میلوئید حاد، یوئینگ سارکوما، رابدومیوسارکوما، تومور مغزی، تومور ویلمز، استئوسارکوما، لیومیوسارکوما، اپتیک گلیوما، رتینوبلاستوما، لنفوم هوچکین و غیره‌وچکین و کارسینوم هپاتوسلولار بودند، انجام گرفت. ثبت نام شرکت‌کنندگان و همچنین تخصیص دستورالعمل مداخله توسط متخصص اطفال و محقق انجام شد. تصادفی‌سازی توسط یک متخصص آمار زیستی با استفاده از جدول اعداد تصادفی و بر اساس روش تصادفی‌سازی ساده در نرم‌افزار اکسل انجام شد.

مداخله‌ی بالینی: بیماران مبتلا به انواعی از بدخیمی‌ها وارد مطالعه شدند و درمان با تجویز سین‌بیوتیک لاکتوکیر® خوراکی در اولین روز شیمی‌درمانی آغاز شد. داروهای شیمی‌درمانی مورد استفاده در هر دو گروه یکسان بود. بیماران در گروه لاکتوکیر®، 5×10^9 CFU لاکتوکیر® خوراکی (تهیه شده توسط شرکت زیست تخمیر، ایران) دوبار در روز به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. کپسول لاکتوکیر® حاوی هفت سویه باکتریایی است (جدول ۱).

جدول ۱. محتویات کپسول لاکتوکیر®

لاکتوباسیلوس کازنی
لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس
لاکتوباسیلوس رامنوسوس
لاکتوباسیلوس بلگاریکوس
بایفیدوباکتریوم پرو
بایفیدوباکتریوم لانگوم
استرپتوکوکوس ترموفیلوس
فروکتوالیگوساکارید پریبوتیک

لاکتوکیر® قبل از استفاده در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد در یخچال نگهداری شد. در گروه دارونما، بیماران به مدت ۱۴ روز، دارونما (تهیه شده توسط شرکت زیست تخمیر، ایران) را به صورت خوراکی دریافت کردند. کپسول‌های دارونما (نشاسته) در شکل و اندازه‌های لاکتوکیر® توسط همین شرکت تهیه شده بود. لاکتوکیر® و دارونما به ترتیب توسط پرستاران به صورت A و B برچسب‌گذاری شدند، به طوری که هم محققان و هم بیماران نسبت به درمان در طول مطالعه و همچنین اندازه‌گیری پیامدها پوشانده شدند. سپس با اختصاص کد شناسایی به بیماران، پرستاران اقدام به توزیع فرآورده‌های درمانی برچسب‌دار در بین بیماران بر اساس برنامه تصادفی‌سازی کردند. داروی نجات مورد استفاده برای استفراغ، تهوع و اسهال به ترتیب متوکلوپرامید و لوپرامید بود. داروهای نجات زمانی استفاده شد

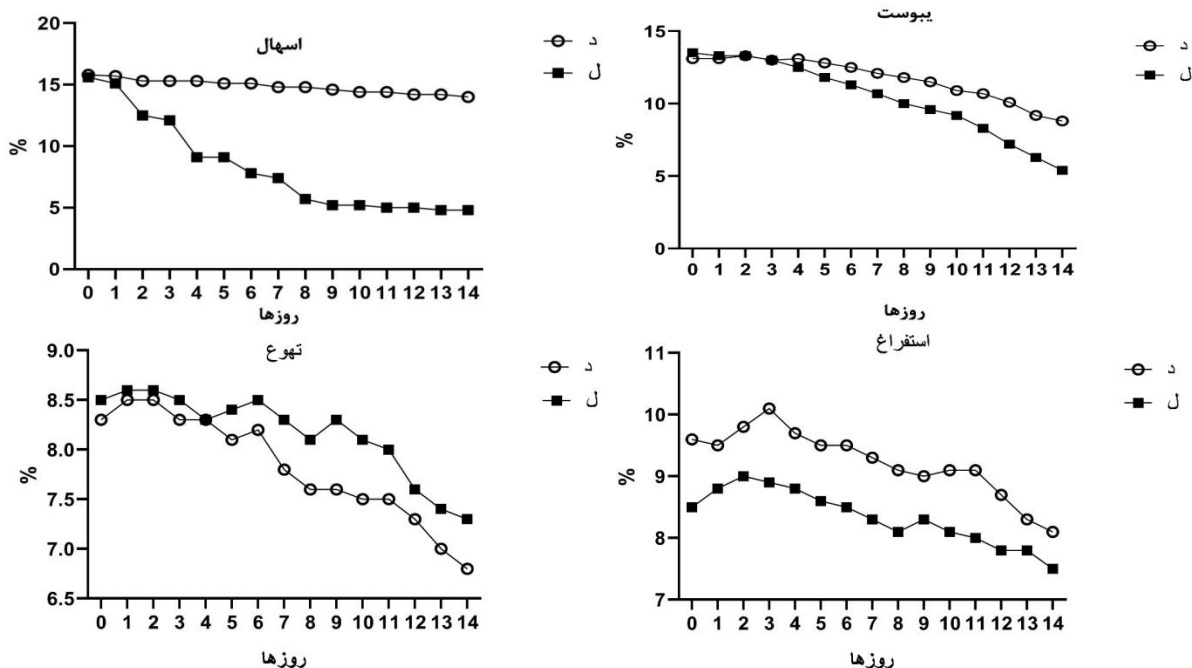
جدول ۲. یافته‌های دموگرافیک بیماران مورد مطالعه.

متغیر	گروه		سطح معنی‌داری
	گروه لاکتوکیر (تعداد ۴۶)	گروه دارونما (تعداد ۴۲)	
سن (سال)، میانگین \pm انحراف معیار	۷/۶ \pm ۳/۴	۸/۷ \pm ۴/۱	۰/۴۴۷
جنسیت، تعداد (درصد)	۲۴ (۵۲/۲)	۲۱ (۵۰)	۰/۸۳۹
وزن (کلیوگرم)، میانگین \pm انحراف معیار	۲۵/۲ \pm ۱۱/۴	۲۶/۸ \pm ۱۰/۸	۰/۶۹۵
شاخص توده‌ی بدنی (kg/m^2)، میانگین \pm انحراف معیار	۱۵/۳ \pm ۱/۹	۱۵/۹ \pm ۲/۱	۰/۷۴۲
امتیاز عملکردی بر مبنای وضعیت ECOG	۲۹	۲۸	۰/۷۲۲
تشخیص بدخیمی، تعداد (درصد)	۹ (۱۹/۵)	۱۰ (۲۳/۸)	
تومور اولیه سیستم عصبی مرکزی	۷ (۱۵/۲)	۵ (۱۱/۹)	
لوسمی میلوئید حاد	۷ (۱۵/۲)	۸ (۱۹/۱)	
یوئینگ سارکوما	۶ (۱۳/۱)	۵ (۱۱/۹)	۰/۹۹۵
رابدومیوسارکوما	۴ (۸/۷)	۳ (۷/۱)	
لنفوم	۵ (۱۰/۸)	۴ (۹/۵)	
سایر	۸ (۱۷/۵)	۷ (۱۶/۷)	

مشاهده شده در گروه درمان با لاکتوکیر® به طور قابل توجهی کمتر از گروه دارونما بود ($P < ۰/۰۵$).

علاوه بر این، تعداد تهوع، استفراغ، اسهال و یبوست به طور جداگانه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (شکل ۲).

یک هفته پس از تجویز لاکتوکیر®، تعداد کل عوارض گوارشی شامل اسهال، یبوست، استفراغ و حالت تهوع در گروه درمان با لاکتوکیر® در مقایسه با گروه دارونما ۳/۶ در مقابل ۵/۴ برای هر بیمار بود. این عدد از تقسیم تعداد کل عوارض مشاهده شده بر تعداد کل بیماران در هر گروه محاسبه شد. به عبارت دیگر، عوارض



شکل ۲. توزیع فراوانی (درصد) بیماران مبتلا به اسهال، یبوست، استفراغ و تهوع در روز بر اساس گروه مورد مطالعه

جدول ۳. مدل‌سازی احتمال اسهال، یبوست، استفراغ و تهوع ناشی از شیمی‌درمانی در دو گروه.

گروه درمانی لاکتوکیر در برابر دارونما	نسبت شانس تطبیق نشده با حدود اطمینان ۹۵٪	سطح معنی‌داری	نسبت شانس تطبیق شده با حدود اطمینان ۹۵٪	سطح معنی‌داری
اسهال	۳/۱۹ (۱/۵-۷۵/۲۶)	۰/۰۲۴	۱/۳۷ (۱/۳-۰۵/۳۱)	۰/۰۴۱
یبوست	۱/۰۹ (۰/۳-۶۱/۴۷)	۰/۴۵۲	۰/۷۹ (۰/۱-۴۳/۰۹)	۰/۵۴۵
استفراغ	۱/۱۶ (۰/۳-۲۱/۵۱)	۰/۴۳۹	۱/۰۵ (۰/۲-۳۲/۹۷)	۰/۳۰۱
تهوع	۱/۴۳ (۰/۱-۴۲/۲۲)	۰/۲۳۶	۱/۲۵ (۰/۱-۱۵/۵۱)	۰/۴۳۸

در بیماران مبتلا به سرطان شکم و لگن ارزیابی کردند. نویسندگان دریافتند که مکمل پروبیوتیک‌ها می‌تواند بروز اسهال ناشی از شیمی‌درمانی را کاهش دهد. علاوه بر این، نتایج آن‌ها نشان داد که ممکن است خطر نادر عفونت مرتبط با پروبیوتیک، سپسیس و باکتری می‌وجود داشته باشد (۱۶).

پروبیوتیک‌ها در کاهش علائم و بهبود بیماری مزمن روده در بزرگسالان تأثیر مفیدی دارند. مطالعات کمی در مورد تجویز پروبیوتیک‌ها در کودکان مبتلا به سرطان انجام شده است. با این حال، کاهش علائم گوارشی در کودکان مبتلا به اسهال حاد پس از تجویز پروبیوتیک‌ها گزارش شده است (۱۷).

عوارض جانبی دستگاه گوارش در ۴۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان، بسته به شیمی‌درمانی با دوز استاندارد یا بالا، گزارش شده است. به عنوان مثال، حدود ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پس از شیمی‌درمانی همچنان اسهال و یبوست دارند که ممکن است تا ۱۰ سال پس از قطع درمان، دوره‌های آن ادامه یابد (۱۸). در برخی مطالعات استفاده از پروبیوتیک‌ها برای درمان یا پیشگیری از اسهال مورد ارزیابی قرار گرفته است، اما نتایج آن‌ها به دلیل تفاوت در نوع سرطان مورد بررسی در بیماران و همچنین فرمولاسیون پروبیوتیک‌ها تا حدودی متناقض بود (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، میزان اسهال در گروه درمان با لاکتوکیر® به طور قابل توجهی کمتر از گروه دارونما بود، بنابراین در گروه درمان با لاکتوکیر®، اسهال در درصد کمی از بیماران ثبت شد، در حالی که در گروه دارونما، اسهال تا اواخر هفته‌ی دوم و در درصد بیشتری از بیماران ثبت شد.

با توجه به اینکه درمان نجات‌بخش برای بیماران گروه لاکتوکیر® مورد استفاده قرار نگرفت، نتیجه‌گیری می‌شود که استفاده از سین‌بیوتیک‌ها می‌تواند با کاهش استفاده از درمان نجات‌بخش همراه باشد.

در مطالعه‌ی دیگری، نتایج مشابهی گزارش شد که اثر یک پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس LA-5 زنده به همراه زیرگونه حیوانی بایفیدوباکتریوم لاکتیس BB-12 برای جلوگیری از اسهال ناشی از اشعه‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه‌ی رحم

اسهال در گروه درمان با لاکتوکیر® به طور قابل توجهی کمتر از گروه دارونما بود. در گروه درمان با لاکتوکیر®، اسهال در روز سوم، پنجم و هشتم به ترتیب در ۱۳/۲، ۹/۳ و ۵/۷ درصد از بیماران وجود داشت و به همین ترتیب در روزهای بعدی کاهش نشان داد به طوری که در هفته‌ی دوم به زیر ۵ درصد رسید ($P < 0/05$). در حالی که در گروه دارونما، مبتلایان به اسهال حدود ۱۶ درصد بودند که تا پایان مطالعه تغییر خاصی مشاهده نشد. هیچ یک از بیماران در گروه درمان با لاکتوکیر® از درمان نجات‌بخش استفاده نکردند، در حالی که ۶/۴ درصد از بیماران در گروه دارونما نیاز به این درمان داشتند. یبوست نیز در گروه درمان با لاکتوکیر® به طور قابل توجهی کمتر از گروه دارونما بود. تفاوت بین گروه‌ها از روز چهارم شروع شد و این تفاوت با گذشت زمان تا پایان مطالعه افزایش یافت ($P < 0/05$). اختلاف معنی‌داری در شیوع تهوع و استفراغ در گروه درمان با لاکتوکیر® و گروه دارونما مشاهده نشد ($P > 0/05$).

نسبت شانس با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد برای ارزیابی استفاده از لاکتوکیر® به عنوان یک عامل محافظتی در برابر تهوع، استفراغ، اسهال و یبوست محاسبه شد (جدول ۳). احتمال ابتلا به اسهال در گروه دارونما در مطالعه‌ی ما ۱/۳۷ برابر بیشتر از گروه لاکتوکیر® بود (سطح معنی‌داری ۰/۰۴۱، نسبت شانس تطبیق شده با حدود اطمینان ۹۵ درصد (۱/۳۷ (۱/۳-۰۵/۳۱)).

بحث

نتایج ما نشان داد که احتمال بروز اسهال در بیمارانی که دارونما دریافت کرده‌اند در مقایسه با افرادی که لاکتوکیر® دریافت کرده‌اند، ۱/۳۷ برابر بیشتر بود. اهمیت استفاده از سین‌بیوتیک‌ها در کاهش عوارض گوارشی نیز در مطالعات قبلی نشان داده شده است (۱۴). مطابق با نتایج ما و با نسبت شانس مانند این مطالعه، حسن و همکاران در مطالعه‌ی خود دریافتند که استفاده از پروبیوتیک‌ها یک عامل محافظتی برای اسهال می‌باشد و ممکن است بروز سپتی‌سمی را کاهش دهد (۱۵).

وانگ و همکاران، در بررسی سیستماتیک و متاآنالیز، کارایی و ایمنی پروبیوتیک‌ها را برای پیشگیری از اسهال ناشی از شیمی‌درمانی

پروبیوتیک‌ها در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده، خطر عوارض عفونی را افزایش می‌دهد (۲۶). در مطالعات دیگر، نویسندگان گزارش دادند که لاکتوباسیلوس رامنوسوس می‌تواند به عنوان اولین درمان برای تسکین اسهال در نوزادان نارس و بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گیرد. از جمله آن‌هایی که تحت رادیوتراپی هستند (۲۷). علاوه بر این، در یک مطالعه‌ی متاآنالیز، نشان داده شد که تجویز پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها در بزرگسالان دارای نقص ایمنی با توجه به سویه‌های پروبیوتیک، دوزها و مدت زمان ارزیابی شده، ایمن است. همچنین هیچ نگرانی ایمنی بارزی در این مطالعات وجود نداشت، زیرا هیچ یک از عوارض جانبی جدی مربوط به محصول پروبیوتیک یا سین‌بیوتیک نبود و محصولات به خوبی تحمل می‌شدند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که به طور کلی، عوارض جانبی در افراد دارای نقص ایمنی دریافت‌کننده‌ی پروبیوتیک و یا سین‌بیوتیک در مقایسه با گروه شاهد کمتر رخ می‌دهد (۲۸).

مطالعات زیادی در مورد استفاده از سین‌بیوتیک‌ها برای جلوگیری از تهوع و استفراغ انجام نشده است. یک مطالعه‌ی مقدماتی بر روی ۶۰ بیمار لوسمی حاد زیر ۱۷ سال توسط فیگوئرا و همکاران انجام شد. از کپسول‌های پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس رامنوسوس با غلظت 5×10^9 CFU در هر کپسول استفاده شد. در آن مطالعه، تفاوت بین دو گروه پروبیوتیک و دارونما در روز چهارم ۲۰ درصد بود که در روز هفتم تا ۴۰ درصد افزایش یافت. علاوه بر این، استفراغ با نسبت کمتری در گروه پروبیوتیک، با اختلاف ۲۶ درصدی بین گروه‌ها در روز هفتم مشاهده شد (۱۴). در مطالعه‌ی حاضر، بروز استفراغ و تهوع ناشی از شیمی‌درمانی در گروه درمان لاکتوکوکر با اختلاف بیش از ۱۰ درصدی در روز هفتم مصرف سین‌بیوتیک کمتر بود. یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر سین‌بیوتیک‌ها ممکن است به دلیل اصلاح دیسبیوز باشد، اگرچه مکانیسم‌های دقیق هنوز نیاز به بررسی بیشتر دارد. بنابراین، می‌توان آن را با سه مکانیسم بالقوه در اصلاح دیس بیوز فرض کرد: (۱) کاهش pH روده توسط لاکتوباسیل‌ها و جلوگیری از رشد و تکثیر پاتوژن‌ها. (۲) کاهش شدت التهاب روده از طریق تنظیم تعدیل سیستم ایمنی. (۳) تحریک تولید لاکتاز و در نتیجه کاهش آسیب به پرزهای روده.

از محدودیت‌های این مطالعه، این‌که کشت و آنالیز میکروبیولوژیکی بر روی نمونه‌های مدفوع بیماران مورد مطالعه به منظور یافتن و مقایسه‌ی غلظت باکتری‌های بیماری‌زا در دو گروه انجام نشد.

نتیجه‌گیری

استفاده از مکمل سین‌بیوتیک در این مطالعه باعث کاهش اسهال ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به بدخیمی شد. این مطالعه از این

را ارزیابی کرده بود (۱۹). با این حال، مطالعات دیگر، مغایر با مطالعه‌ی ما، گزارش داده‌اند که استفاده از پروبیوتیک‌ها عوارض گوارشی، از جمله اسهال را کاهش نمی‌دهد (۲۰).

در مطالعه‌ی دیگری اثر بازدارندگی مقایسه‌ای لاکتوکوکر بر نمونه‌های بالینی و سویه‌های استاندارد و بیروکلرا ارزیابی شد. آن‌ها در مجموع ۲۰ نمونه بالینی و یک سویه استاندارد (ATCC 14035) تهیه کردند. این مطالعه روند نزولی را در تعداد کلنی‌های شمارش شده در غلظت‌های مختلف لاکتوکوکر در مقابل و بیروکلرا نشان داد. آن‌ها نشان دادند که غلظت‌های بالاتر لاکتوکوکر به طور کامل از رشد و بیروکلرا جلوگیری می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که لاکتوکوکر در درمان بیماری‌های اسهالی مؤثر است (۲۱).

همچنین در مطالعه‌ی دیگری، اثربخشی لاکتوباسیلوس رامنوسوس در مقایسه با دارونما بر روی ۲۰۶ بیمار مبتلا به اسهال خفیف تا متوسط ناشی از پرتودرمانی انجام شد. نویسندگان نشان دادند که اسهال در بیماران مصرف‌کننده‌ی لاکتوباسیلوس رامنوسوس نسبت به گروه دارونما به طور معنی‌داری کاهش یافته است (۲۲). از دلایل تفاوت در نتایج مطالعات مختلف می‌توان به محتوای پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌های مورد استفاده و نوع سرطان مورد مطالعه و همچنین درمان‌های مختلف از جمله شیمی‌درمانی و پرتودرمانی با دوز بالا یا استاندارد اشاره کرد.

نقش پروبیوتیک‌ها به عنوان یک ابزار درمانی جدید بالقوه در تعدیل تعاملات میکروبیوتا روده و مغز در موش‌ها نشان داده شده است. با این حال، هیچ مطالعه‌ی انسانی در مورد بیوست وجود ندارد (۲۳). گزارش‌های مربوط به بهبود بیوست پس از مصرف پروبیوتیک‌ها متفاوت است. هرچند که در برخی از سویه‌ها بهبودی حاصل شده، اما هیچ شواهدی مبنی بر بهبودی در سایر سویه‌ها مشاهده نشده است (۲۴).

در مطالعه‌ی ما تفاوت معنی‌داری در میزان شیوع بیوست در دو گروه مشاهده شد. این نتیجه در مطالعه‌ی فیگوئرا و همکاران تکرار شده است، آن‌ها پروبیوتیک‌ها را در پیشگیری از عوارض جانبی گوارشی ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران زیر ۱۷ سال با تشخیص لوسمی حاد ارزیابی کردند (۱۴). شواهدی وجود دارد که تأثیر پروبیوتیک‌ها را در کاهش عوارض گوارشی از جمله بیوست، شاید از طریق تعدیل سد ایمنی مخاطی یا سد ایمنی سیستمیک و بهبود عملکرد حسی و حرکتی روده نشان می‌دهد (۲۵). بنابراین، بسته به محتوای آن‌ها، پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها ممکن است با تأثیرگذاری بر میکروبیوتای روده و تخمیر، تأثیر مفیدی بر بیوست داشته باشند.

نتایج متناقضی در مورد استفاده از پروبیوتیک‌ها در بیماران مبتلا به نقص ایمنی وجود دارد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که تجویز

تشکر و قدردانی

با تشکر از پرسنل محترم بخش خون اطفال بیمارستان امیرکبیر دانشگاه علوم پزشکی اراک که ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند. همچنین نویسندگان این پژوهش از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به خاطر حمایت‌های همه‌جانبه (مالی و غیره) کمال تشکر را دارند.

مفهوم حمایت می‌کند که استفاده از مکمل سین‌بیوتیک‌ها روشی آسان و مؤثر برای کاهش اسهال و یبوست ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به بدخیمی خواهد بود.

پیشنهاد می‌شود مطالعات مربوط به تغییر در دوز سین‌بیوتیک‌های مورد استفاده و همچنین استفاده از سویه‌های دیگر برای ساخت سین‌بیوتیک‌ها و همچنین مطالعات بیشتری در سایر سرطان‌ها با مدت زمان طولانی‌تری پس از شیمی‌درمانی انجام شود.

References

1. Lavoie Smith EM, Kuisell C, Kanzawa-Lee GA, Bridges CM, Alberti P, Cavaletti G, et al. Approaches to measure paediatric chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a systematic review. *Lancet Haematol* 2020; 7(5): e408-e417.
2. Eghbali A, Ghaffari K, Khalilpour A, Afzal RR, Eghbali A, Ghasemi A. The effects of LactoCare synbiotic administration on chemotherapy-induced nausea, vomiting, diarrhea, and constipation in children with ALL: A double-blind randomized clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70(6): e30328.
3. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? *Front Pharmacol* 2018; 9: 245.
4. Eghbali A, Bagherloo T, Ghasemi A, Afzal RR, Eghbali A, Ghaffari K. The effect and safety of olanzapine on nausea and vomiting in children receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Adv Biomed Res* 2023; 12: 158.
5. Wenjie Y, Fuhua Y. Interpretation of the Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening (version 2) of 2022 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Journal of Diagnostics Concepts & Practice* 2023; 22(01): 14-20.
6. Turini M, Piovesana V, Ruffo P, Ripellino C, Cataldo N. An assessment of chemotherapy-induced nausea and vomiting direct costs in three EU countries. *Drugs Context* 2015; 4: 212285.
7. Eghbali A, Kohpar FK, Ghaffari K, Afzal RR, Eghbali A, Ghasemi A. Evaluating Aprepitant single-dose plus granisetron and dexamethasone in children receiving highly emetogenic chemotherapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A triple-blinded randomized clinical trial. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022; 45(3): 281-289.
8. Bauters TGM, Verlooy J, Robays H, Benoit Y, Laureys G. Emesis control by aprepitant in children and adolescents with chemotherapy. *Int J Clin Pharm* 2013; 35(6): 1021-4.
9. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34(1): 39-43.
10. Ghaffari K, Sarlak S, Absalan A, Afzal RR, Eghbali A, Eghbali A. Dwindled serum IgG levels of Rubella, Diphtheria toxin, Hepatitis B virus and Tetanus Toxoid after chemotherapy; a report from Iranian children with malignancy. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2022; 12(1): 1-9.
11. Reyna-Figueroa J, Garcia-Beristain JC, Galindo-Delgado P, Limon-Rojas AE, Madrid-Marina V. Antibiotic use before chemotherapy: a risk factor for developing neutropenic colitis in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(2): 121-7.
12. Zwielehner J, Lassl C, Hippe B, Pointner A, Switzeny OJ, Remely M, et al. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS One* 2011; 6(12): e28654.
13. Hadi A, Mohammadi H, Miraghajani M, Ghaedi E. Efficacy of synbiotic supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials: Synbiotic supplementation and NAFLD. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59(15): 2494-505.
14. Reyna-Figueroa J, Barrón-Calvillo E, García-Parra C, Galindo-Delgado P, Contreras-Ochoa C, Lagunas-Martínez A, et al. Probiotic supplementation decreases chemotherapy-induced gastrointestinal side effects in patients with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41(6): 468-72.
15. Hassan H, Rompola M, Glaser A, Kinsey SE, Phillips R. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26(8): 2503-9.
16. Wang YH, Yao N, Wei KK, Jiang L, Hanif S, Wang ZX, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(11): 1246-53.
17. Waheed A, Malone M, Samiullah S. Functional Gastrointestinal Disorders: Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Gut* 2018; 466: 29-35.
18. Kim AR, Cho J, Hsu YJ, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, et al. Changes of quality of life in gastric cancer patients after curative resection: a longitudinal cohort study in Korea. *Ann Surg* 2012; 256(6): 1008-13.
19. Linn YH, Thu KK, Win NHH. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11(2): 638-47.
20. Wardill HR, Van Sebille YZ, Ciorba MA, Bowen

- JM. Prophylactic probiotics for cancer therapy-induced diarrhoea: a meta-analysis. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018; 12(2): 187-97.
21. Asadi M, Fazeli MR, Sabokbar A. Growth Inhibitory Effect of Lactocare on *Vibrio cholerae*. *Iran J Pathol* 2018; 13(3): 301-7.
22. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiohilus® in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 391-6.
23. Wang B, Mao YK, Diorio C, Pasyk M, Wu RY, Bienenstock J, et al. Luminal administration ex vivo of a live *Lactobacillus* species moderates mouse jejunal motility within minutes. *FASEB J* 2010; 24(10): 4078-88.
24. Dimidi E, Scott SM, Whelan K. Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *Proc Nutr Soc* 2020; 79(1): 147-57.
25. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells* 2023; 12(1): 184.
26. Martin IW, Tonner R, Trivedi J, Miller H, Lee R, Liang X, et al. *Saccharomyces boulardii* probiotic-associated fungemia: questioning the safety of this preventive probiotic's use. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 87(3): 286-8.
27. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhea: an update. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Suppl 2): S53-7.
28. Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. A Review and Practical Guide. *Probiotics* 2022: 425-50.

The Effects of Oral Lactocare® Administration on Gastrointestinal Disorders Caused by Chemotherapy in Children

Kazem Ghaffari^{1,2}, Aziz Eghbali³, Atefeh Khalilpour⁴, Aygin Eghbali⁵, Ali Ghasemi⁶

Original Article

Abstract

Background: Chemotherapy is one of the most common treatments for children with cancer, which is associated with gastrointestinal diseases. Synbiotics are supplements containing probiotics and prebiotics that potentially have a significant effect in modulating the intestinal microbiota.

Methods: This double-blind clinical trial was conducted on 88 children with non-hematological neoplasms. Patients were randomly divided into two groups to receive Lactocare® and placebo (46 patients in the Lactocare group and 42 patients in the placebo group). Patients receive the drugs twice a day for 14 days. The number of times diarrhea, vomiting, nausea, and constipation caused by chemotherapy were evaluated after the start of receiving Lactocare and placebo until the end of the study.

Findings: In the Lactocare® group, the duration of diarrhea and constipation (in days) after the first week was significantly less than in the placebo group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of the severity of nausea and vomiting ($P > 0.05$). The placebo group in our study was 1.37 times more likely to have diarrhea compared to the LactoCare®-treatment group ($P = 0.041$, odds ratio: 1.37; confidence interval: 1.05-3.31).

Conclusion: In this study, the use of Lactocare® reduced diarrhea and constipation caused by chemotherapy in patients. It seems that the use of Lactocare® synbiotic supplement is an easy and effective way to reduce diarrhea and constipation caused by chemotherapy in patients with neoplasms.

Keywords: Chemotherapy; Gastrointestinal diseases; Hematologic neoplasms; Lactocare®

Citation: Ghaffari K, Eghbali A, Khalilpour A, Eghbali A, Ghasemi A. **The Effects of Oral Lactocare® Administration on Gastrointestinal Disorders Caused by Chemotherapy in Children.** J Isfahan Med Sch 2024; 41(748): 1109-17.

1- Instructor, Student Research Committee, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran

2- Instructor, Department of Basic Sciences, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran

3- Associate Professor, Department of Pediatrics, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Department of Pediatrics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

5- Medical Student, Department of Pediatrics, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Assistant Professor, Department of Biochemistry and Genetics, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Corresponding Author: Ali Ghasemi, Assistant Professor, Department of Biochemistry and Hematology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran; Email: a.qasemi2012@yahoo.com