نقش پروبیوتیک‌ها در مهار *Streptococcus pneumoniae*: مکانیسم‌ها، شواهد تجربی و بالینی و چشم‌اندازهای آینده

مهلا رضا قلی زاده[۱]، پریسا آذرنگ[۲]*

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروارگانیسم های بیماری زا، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه آموزشی بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، ایران، تهران.
۲-دکترای تخصصی بیوتکنولوژی دارویی، بخش تحقیقات بالینی، انستیتو پاستور ایران

*نویسنده مسئول : پریسا آذرنگ
نشانی برای مکاتبه: p.azerang@gmail.com
دریافت مقاله: تابستان ۱۴۰۴
پذیرش برای چاپ: پاییز ۱۴۰۴

چکیده

پنوموکوک یا Streptococcus pneumoniae یکی از مهم‌ترین پاتوژن‌های دستگاه تنفسی انسان است که می‌تواند موجب بیماری‌هایی از جمله اوتیت میانی، سینوزیت و پنومونی و در موارد شدیدتر بیماری‌های تهاجمی مانند باکتریمی، سپسیس و مننژیت شود. کلونیزاسیون نازوفارنکس مرحله‌ای مهم در چرخه انتقال و پاتوژنز پنوموکوک محسوب می‌شود. گرچه واکسیناسیون پنوموکوک و درمان آنتی‌بیوتیکی همچنان ارکان اصلی کنترل بیماری هستند، مقاومت ضد میکروبی و پیچیدگی ارتباط میان سروتیپ‌های پنوموکوک، میکروبیوتای میزبان و پاسخ ایمنی، ضرورت بررسی راهبردهای مکمل را افزایش داده است. سازمان جهانی بهداشت در فهرست Bacterial Priority Pathogens List سال ۲۰۲۴، S. pneumoniae مقاوم به ماکرولیدها را در گروه پاتوژن‌های با اولویت متوسط قرار داده است.

در سال‌های اخیر، پروبیوتیک‌ها و فرآورده‌های مشتق از آن‌ها، از جمله پست‌بیوتیک‌ها و ایمونوبیوتیک‌ها، به‌عنوان رویکردهای بالقوه برای تعدیل کلونیزاسیون و التهاب ناشی از پنوموکوک مورد توجه قرار گرفته‌اند. بااین‌حال، این اثرات به‌طور واضح سویه‌محور هستند و نمی‌توان نتایج یک سویه یا فرآورده را به همه پروبیوتیک‌ها تعمیم داد. مهم‌تر از آن، شواهد بالینی مستقیم هنوز محدود است. در مجموع، توسعه این حوزه به شناسایی سویه‌های اختصاصی، تعیین مکانیسم‌های مولکولی، استانداردسازی فرآورده، تعیین دوز و مسیر مناسب تجویز، ارزیابی ایمنی و انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ وابسته خواهد بود. پروبیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها، در صورت اثبات اثربخشی و ایمنی در مطالعات بالینی، می‌توانند به‌عنوان راهبردهای مکمل در کنار واکسیناسیون و درمان استاندارد مورد توجه قرار گیرند؛ با این حال، شواهد موجود در حال حاضر از جایگزینی این مداخلات با واکسیناسیون یا درمان‌های استاندارد حمایت نمی‌کند.

واژگان کلیدی: پروبیوتیک، Streptococcus pneumoniae ،پنوموکوک، کلونیزاسیون پنوموکوکی؛ میکروبیوم تنفسی، پست‌بیوتیک؛ مقاومت آنتی‌میکروبی.

مقدمه

Streptococcus pneumoniae یک باکتری گرم‌مثبت، کپسول‌دار و معمولاً دیپلوکوکی است که می‌تواند دستگاه تنفسی فوقانی انسان را کلونیزه کند. این کلونیزاسیون در بسیاری از افراد بدون علامت باقی می‌ماند، اما در شرایط خاص می‌تواند با عفونت‌های موضعی یا مهاجم همراه شود. پنوموکوک از عوامل مهم اوتیت میانی، سینوزیت و پنومونی و همچنین بیماری‌های مهاجم مانند باکتریمی و مننژیت است (۱).

کلونیزاسیون دستگاه تنفسی فوقانی از نظر اپیدمیولوژیک و پاتوژنز اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا می‌تواند مخزن انتقال باکتری و مرحله‌ای مقدماتی در ایجاد بیماری باشد. یک مرور نظام‌مند

و متاآنالیز منتشرشده در سال ۲۰۲۴ که ۳۷ مطالعه و ۲۳،۷۲۴ فرد بزرگسال را بررسی کرد، شیوع کلی کلونیزاسیون نازوفارنژیال/اوروفارنژیال پنوموکوک را حدود ۶ درصد برآورد نمود؛ البته ناهمگونی مطالعات بسیار زیاد بود و روش نمونه‌گیری و تشخیص بر برآورد شیوع اثر داشت (۲).

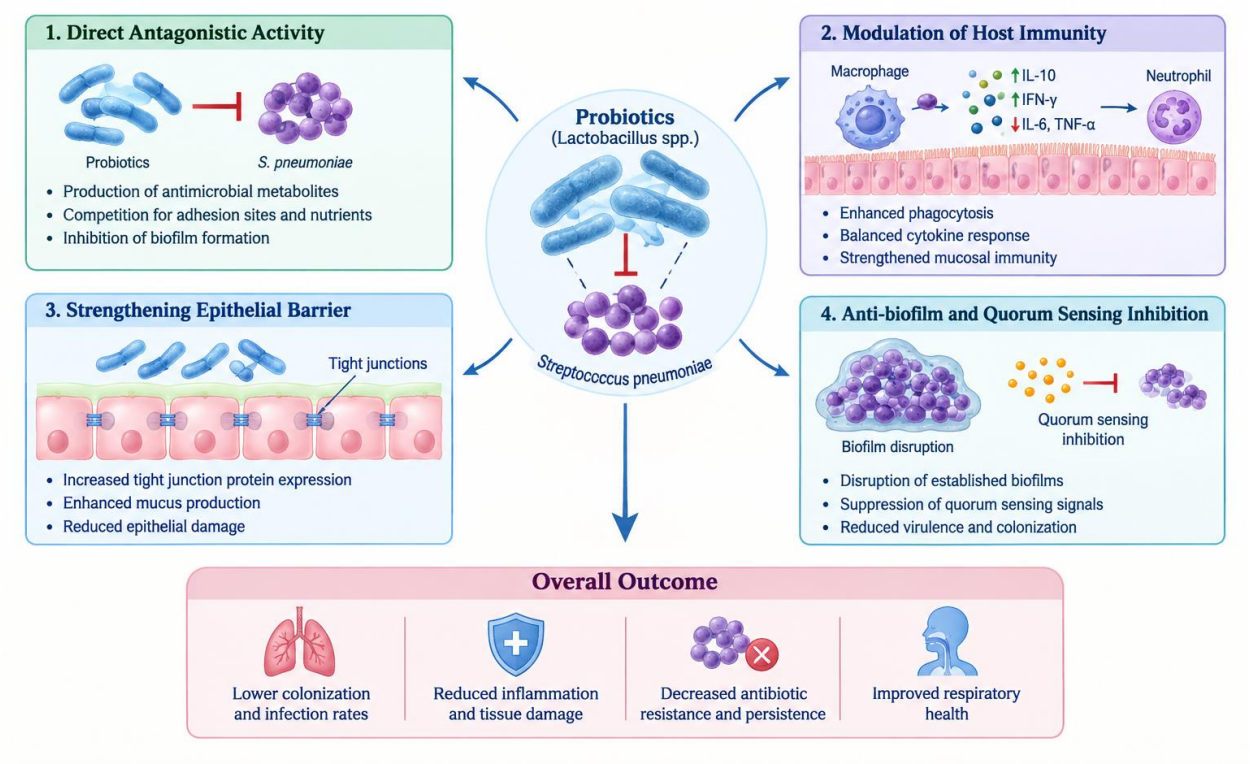
از سوی دیگر، مقاومت ضدمیکروبی همچنان یکی از چالش‌های مهم در مدیریت عفونت‌های پنوموکوکی است. در فهرست Bacterial Priority Pathogens List سال ۲۰۲۴ سازمان جهانی بهداشت، *Streptococcus pneumoniae* مقاوم به ماکرولیدها در گروه پاتوژن‌های با اولویت متوسط (Medium Priority) قرار گرفته است . (3)

در چنین شرایطی، بررسی راهبردهایی که بتوانند کلونیزاسیون، بار باکتریایی یا التهاب ناشی از پنوموکوک را بدون اتکای انحصاری به آنتی‌بیوتیک‌ها تعدیل کنند، از اهمیت پژوهشی برخوردار است.

پروبیوتیک‌ها و فرآورده‌های مشتق از آن‌ها، از جمله پست‌بیوتیک‌ها و ایمونوبیوتیک‌ها، در سال‌های اخیر به‌عنوان رویکردهای مکمل بالقوه مورد توجه قرار گرفته‌اند. بااین‌حال، اثرات پروبیوتیک‌ها به‌شدت وابسته به سویه است و مشاهده یک اثر ضدپنوموکوکی در یک سویه مشخص، لزوماً قابل تعمیم به سایر سویه‌ها یا فرآورده‌های تجاری نیست .ازاین‌رو، مطالعه حاضر با هدف مرور و بررسی شواهد موجود درباره نقش پروبیوتیک‌ها، پست‌بیوتیک‌ها و ایمونوبیوتیک‌ها در تعدیل کلونیزاسیون، رشد و پاسخ التهابی ناشی از S. pneumoniae، با تأکید بر مکانیسم‌های احتمالی اثر، شواهد تجربی و بالینی، محدودیت‌های شواهد موجود و چشم‌اندازهای پژوهشی آینده انجام شده است.

۱. مکانیسم‌های بالقوه اثر پروبیوتیک‌ها علیه پنوموکوک

پروبیوتیک‌ها، به‌ویژه گونه‌های *Lactobacillus*، می‌توانند از طریق چندین مکانیسم مکمل بر *Streptococcus pneumoniae* تأثیر بگذارند(1) . فعالیت آنتاگونیستی مستقیم می‌تواند شامل تولید متابولیت‌های ضدمیکروبی، رقابت برای مواد مغذی و جایگاه اتصال به سلول‌های اپی‌تلیالی و همچنین اختلال در تشکیل بیوفیلم پنوموکوک باشد. تعدیل پاسخ ایمنی میزبان موجب تقویت دفاع مخاطی، افزایش فعالیت فاگوسیتی و تنظیم تعادل سیتوکین‌ها شده و تقویت سد اپی‌تلیالی یکپارچگی اتصالات محکم بین سلولی (Tight Junctions) را بهبود بخشیده و آسیب سلول‌های اپی‌تلیالی را می تواند کاهش دهد (۴-۲). فعالیت ضدمیکروبی علیه بیوفیلم و اختلال در سیگنال‌دهی بین سلولی می‌تواند تشکیل و پایداری بیوفیلم را محدود نماید. (شکل۱)



شکل ۱. مکانیسم‌های پیشنهادی تاثیر پروبیوتیک‌ها بر کلونیزاسیون و بیماری‌زایی *Streptococcus pneumoniae*

مجموع این مکانیسم‌ها ممکن است به کاهش کلونیزاسیون پنوموکوک و عفونت‌های تنفسی منجر شود. بااین‌حال، میزان این اثرات به سویه پروبیوتیک، نوع متابولیت، ویژگی‌های میزبان و مدل مورد استفاده وابسته است و نباید آن را به‌عنوان اثری عمومی و یکسان برای تمام پروبیوتیک‌ها در نظر گرفت.

2-1- رقابت برای اتصال به اپی‌تلیوم

یکی از مراحل اولیه کلونیزاسیون پنوموکوک، تعامل با سطح سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه تنفسی است. برخی باکتری‌های سودمند می‌توانند از طریق اشغال جایگاه‌های اتصال، تغییر ویژگی‌های سطح سلول میزبان یا ایجاد یک لایه میکروبی رقیب، اتصال پاتوژن را کاهش دهند.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۳ روی *Lactiplantibacillus plantarum VHProbi P06* انجام شد، این سویه در شرایط آزمایشگاهی توانست رشد و چسبندگی *S. pneumoniae* را مهار کند. بررسی ژنومی نیز وجود عوامل مرتبط با ویژگی‌های پروبیوتیکی، از جمله خوشه مرتبط با باکتریوسین PlnJK و مسیرهای مربوط به اگزوپلی‌ساکاریدها را نشان داد(4) .

این یافته‌ها از وجود مکانیسم‌های چندگانه حمایت می‌کنند، اما هنوز مشخص نیست که همین اثر در شرایط پیچیده نازوفارنکس انسان با همان شدت رخ دهد.

2-2-تولید ترکیبات ضدباکتریایی

برخی لاکتوباسیل‌ها و سایر باکتری‌های اسیدلاکتیک می‌توانند اسیدهای آلی، باکتریوسین‌ها و سایر ترکیبات زیست‌فعال تولید نمایند. این مواد ممکن است از طریق تغییرpH ، اختلال در غشای سلولی یا مهار مسیرهای حیاتی رشد باکتریایی، بر پاتوژن اثر گذارند. در موردVHProbi P06 ، مطالعه ژنومی و آزمایش‌های عملکردی از نقش احتمالی باکتریوسین PlnJK در فعالیت ضدپنوموکوکی حمایت کردند (4).

2-3- مهار تشکیل و پایداری بیوفیلم

بیوفیلم مجموعه‌ای سازمان‌یافته از سلول‌های میکروبی در یک ماتریکس خارج‌سلولی است که می‌تواند بقای باکتری و تحمل آن در برابر شرایط نامطلوب را افزایش دهد.

Yeu و همکاران در سال ۲۰۲۱ فعالیت ضدباکتریایی و ضدبیوفیلم *Weissella cibaria* را علیه چند پاتوژن دستگاه تنفسی فوقانی، از جمله *S. pneumoniae* ، بررسی کردند. سویه‌های CMU و CMS1 و سوپرناتانت‌های بدون سلول آن‌ها توانستند در شرایط آزمایشگاهی تشکیل بیوفیلم را مهار کنند و بر بیوفیلم‌های از پیش تشکیل‌شده نیز اثر بگذارند .(5) این یافته‌ها اهمیت بالقوه هدف‌گیری مراحل اولیه تشکیل بیوفیلم را مطرح می‌کنند؛ بااین‌حال، باید توجه داشت که آزمایش‌های بیوفیلم *in vitro* الزاماً رفتار بیوفیلم در دستگاه تنفسی انسان را بازسازی نمی‌کنند.

۱. اثرات بالقوه میکروارگانیسم‌های سودمند علیه پنوموکوک

اثر میکروارگانیسم‌های سودمند علیه پنوموکوک الزاماً به فعالیت مستقیم ضدباکتریایی محدود نیست. برخی سویه‌ها می‌توانند پاسخ ایمنی مخاطی و سلول‌های ایمنی دستگاه تنفسی را تغییر دهند. یکی از نمونه‌های مطالعه‌شده، *Lacticaseibacillus rhamnosus CRL1505* است. در یک مطالعه حیوانی، تجویز داخل‌بینی فرم غیرفعال این سویه یا پپتیدوگلیکان آن در موش‌های نابالغ، پاسخ ایمنی تنفسی را تغییر داد و مقاومت در برابر ابتلا به عفونت RSV و پنومونی پنوموکوکی ثانویه را افزایش داد (6). تغییر در پاسخ‌هایIFN-β ، IFN-γو IL-10 و عملکرد ماکروفاژهای آلوئولی از جمله یافته‌های گزارش‌شده بود. این مطالعات مفهوم ایمونوبیوتیک را تقویت می‌کنند؛ یعنی میکروارگانیسم یا اجزای آن ممکن است به‌جای اثر مستقیم بر پاتوژن، از طریق تنظیم سیستم ایمنی میزبان اثر محافظتی ایجاد کنند. مطالعه Elean و همکاران در سال ۲۰۲۳ یکی از مطالعات قابل توجه در زمینه اثر ایمونوبیوتیک‌ها علیه پنوموکوک است. در این پژوهش، *Ligilactobacillus salivarius* FFIG58 در مدل موشی بررسی شد و نتایج نشان دادند که این سویه می‌تواند پاسخ ایمنی دستگاه تنفسی را تعدیل کرده و حفاظت طولانی‌مدت‌تری در برابر *S. pneumoniae* ایجاد کند(7) .

در این مطالعه، تغییر در جمعیت سلول‌های ایمنی و میانجی‌های التهابی از جملهIL-6 ، IFN-γ ، IFN-β، TNF-α، IL-27، CCL2و CXCL2 گزارش شد. اهمیت این یافته‌ها در آن است که اثر مشاهده‌شده را نمی‌توان صرفاً به فعالیت ضدباکتریایی مستقیم نسبت داد. بااین‌حال، چون مدل مورد استفاده حیوانی بوده است، انتقال مستقیم نتایج به انسان نیازمند مطالعات بالینی است.

یکی دیگر از حوزه‌های در حال توسعه در پژوهش‌های میکروبیوم، مفهوم ارتباط دوطرفه میان میکروبیوتای روده و سیستم تنفسی است. بر اساس این مفهوم، تغییرات میکروبیوتای روده می‌توانند از طریق متابولیت‌ها، سلول‌های ایمنی و پیام‌رسان‌های سیستمیک بر التهاب و عملکرد ایمنی دستگاه تنفسی اثر بگذارند. در سال ۲۰۲۴، Yuو همکاران اثر *Bacillus aerolatus* CX253 را در مدل‌های حیوانی مرتبط با التهاب ناشی از *S. pneumoniae* بررسی کردند. تجویز این سویه با تغییر ترکیب میکروبیوتای روده و افزایش برخی اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر، از جمله پروپیونات و بوتیرات، همراه بود و کاهش التهاب ریوی در مدل حیوانی گزارش شد (8). با وجود این یافته‌ها، باید تأکید کرد که مدل‌های حیوانی محور روده–ریه نمی‌توانند به‌تنهایی اثربخشی یک پروبیوتیک را برای پیشگیری یا درمان پنومونی انسانی اثبات نمایند.

یکی از مسیرهای مهم پژوهشی، بررسی این موضوع است که آیا برای ایجاد برخی از اثرات مفید پروبیوتیک‌ها، حضور سلول زنده ضروری است یا فرآورده‌های غیرفعال‌شده نیز می‌توانند چنین اثراتی را ایجاد کنند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ توسط Raya Tonetti و همکاران انجام شد، چندین سویه غیرفعال‌شده *L. rhamnosus*و پپتیدوگلیکان‌های حاصل از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که اثرات ایمنی و محافظتی در میان سویه‌های مختلف یکسان نیست و ویژگی‌های ایمونومدولاتوری سویه CRL1505 تا حد زیادی اختصاصی این سویه بود. همچنین، برخی از فرآورده‌های غیرفعال‌شده توانستند در مدل موشی، مقاومت در برابر

پنومونی پنوموکوکی ثانویه را افزایش دهند؛ به‌طوری‌که این اثر محافظتی تا ۳۰ روز پس از تحریک اولیه نیز پایدار باقی ماند (9).

مطالعه دیگری در سال ۲۰۲۳ نیز اثر پست‌ایمونوبیوتیک‌ها را بر مقاومت در برابر عفونت RSV و پنومونی پنوموکوکی ثانویه بررسی کرد (10) . این یافته‌ها از نظر توسعه فرآورده‌های استانداردشده جالب هستند، زیرا فرآورده غیرزنده ممکن است از برخی محدودیت‌های مربوط به مصرف میکروارگانیسم زنده برخوردار نباشد. بااین‌حال، این موضوع نیازمند ارزیابی اختصاصی ایمنی، فارماکولوژی و اثربخشی در انسان است. در یک مطالعه حیوانی در سال ۲۰۲۲، ترکیب پروبیوتیکی CBLEBشامل چند جنس باکتریایی در موش‌های صحرایی دچار نقص ایمنی بررسی شد. نتایج نشان داد که این ترکیب با تعدیل پاسخ ایمنی و کاهش برخی پیامدهای التهابی عفونت *S. pneumoniae*همراه بود (11) .

نکته مهم این مطالعه این است که ممکن است اثر برخی فرآورده‌ها ناشی از تعامل چند سویه باشد. بااین‌حال، همین موضوع تفسیر مکانیسم و استانداردسازی محصول را دشوارتر می‌کند، زیرا مشخص کردن سهم هر سویه در اثر نهایی اهمیت دارد.

در حال حاضر مهم‌ترین محدودیت این حوزه، کمبود مطالعات انسانی مستقیم و با توان آماری مناسب است. یکی از مطالعات مهم، کارآزمایی تصادفی دوسوکور در کودکان دانمارکی ۸ تا ۱۹ ماهه بود. در این مطالعه ۲۹۰ کودک به مدت شش ماه پروبیوتیک حاوی *Lactobacillus rhamnosus GG* و Bifidobacterium animalis subsp. lactis یا دارونما دریافت کردند. در پایان مطالعه، میزان ناقل‌بودن *S. pneumoniae*در گروه پروبیوتیک ۶۹٫۵ درصد و در گروه دارونما ۶۵٫۴ درصد بود و تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (p=0.508) . (12) این مطالعه نشان می‌دهد که نتایج مثبت آزمایشگاهی یا حیوانی الزاماً به کاهش کلونیزاسیون پنوموکوک در انسان منجر نمی‌شوند.

نکته مهم این است که در حال حاضر نمی‌توان پروبیوتیک‌ها را به‌عنوان درمان یا پیشگیری اثبات‌شده اختصاصی علیه بیماری پنوموکوکی معرفی کرد. جدول(۱)

جدول ۱ : شواهد تجربی و بالینی اثر پروبیوتیک‌ها و فرآورده‌های مشتق از آن‌ها بر *Streptococcus pneumoniae*

پروبیوتیک/میکروارگانیسم یا فرآورده	مدل مطالعه	اثر گزارش‌شده بر *S. pneumoniae*	مکانیسم یا مسیر احتمالی	سطح شواهد	رفرنس
Lactiplantibacillus plantarum VHProbi P06	**In vitro /** مطالعات ژنومی	مهار رشد و چسبندگی *S. pneumoniae* به سلول‌های میزبان	تولید ترکیبات ضدمیکروبی، از جمله باکتریوسین احتمالیPlnJK ؛ مشارکت اگزوپلی‌ساکاریدها و رقابت برای چسبندگی	پیش‌بالینی	(4)
Weissella cibaria CMU/CMS1	**In vitro**	کاهش رشد و تشکیل بیوفیلم توسط پاتوژن‌های دستگاه تنفسی فوقانی، از جمله *S. pneumoniae*	تولید متابولیت‌های مهارکننده و کاهش تشکیل بیوفیلم؛ احتمال ممانعت از استقرار پاتوژن	پیش‌بالینی	(5)
Lacticaseibacillus rhamnosus CRL1505	**مدل‌های حیوانی**	افزایش مقاومت میزبان در برابر عفونت تنفسی و کاهش شدت پنومونی پنوموکوکی، به‌ویژه پس از عفونت ویروسی	تقویت پاسخ ایمنی ذاتی، تنظیم سیتوکین‌ها و افزایش ظرفیت دفاع ضدباکتریایی میزبان	پیش‌بالینی	(6,9,10)
پپتیدوگلیکان مشتق از *L. rhamnosus* CRL1505	**مدل حیوانی**	افزایش مقاومت موش‌های شیرخوار در برابر عفونت ویروسی و پنومونی ثانویه ناشی از *S. pneumoniae*	تحریک مسیرهای ایمنی ذاتی و تقویت پاسخ ضدویروسی و ضدباکتریایی	پیش‌بالینی	(6)
Ligilactobacillus salivarius FFIG58	**مدل حیوانی**	ایجاد حفاظت طولانی‌مدت در برابر عفونت/چالش با	تعدیل پاسخ ایمنی و تقویت دفاع میزبان؛ اثر وابسته به سویه	پیش‌بالینی	(7)

			S. pneumoniae		
(9,10)	پیش‌بالینی	تعدیل پاسخ ایمنی و تقویت مکانیسم‌های دفاعی مخاطی و سیستمیک	بهبود مقاومت در برابر عفونت تنفسی و عفونت ثانویه پنوموکوکی	**مدل‌های حیوانی**	Post-immunobiotic مشتق از *L. rhamnosus* CRL1505
(12)	بالینی	اثر مستقیم بر کلونیزاسیون پنوموکوکی در این ترکیب و شرایط مطالعه محدود بود	کاهش معنی‌داری در carriage سروتیپ‌های *S. pneumoniae* مشاهده نشد	**کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در کودکان**	*L. rhamnosus* GG + *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*
(8)	پیش‌بالینی	تنظیم محور روده–ریه و تعدیل پاسخ التهابی و میکروبیوتا	کاهش التهاب ناشی از *S. pneumoniae* و تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده	**مدل‌های حیوانی**	*Bacillus aerolatus* CX253
(11)	پیش‌بالینی	تنظیم پاسخ ایمنی و تعدیل التهاب	بهبود پاسخ میزبان در برابر عفونت *S. pneumoniae*	**مدل حیوانی در موش/رت‌های دچار نقص ایمنی**	CBLEB **ترکیب پروبیوتیکی**
(14)	پیش‌بالینی	تحریک تولید و بلوغ سلول‌های میلوئیدی و تقویت ایمنی ذاتی	تقویت emergency myelopoiesis و افزایش ظرفیت پاسخ دفاعی میزبان	**مدل حیوانی در شرایط نقص ایمنی**	Postbiotic **حاصل از** *L. rhamnosus* CRL1505

با وجود نتایج امیدوارکننده مطالعات انجام‌شده، شواهد موجود در زمینه نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری یا کنترل کلونیزاسیون و عفونت ناشی از *Streptococcus pneumoniae* با محدودیت‌های قابل‌توجهی همراه است. بخش عمده مطالعات اختصاصی ضدپنوموکوکی تاکنون در شرایط آزمایشگاهی یا مدل‌های حیوانی انجام شده‌اند و ازاین‌رو، تعمیم نتایج حاصل به شرایط بالینی انسان باید با احتیاط صورت گیرد. افزون بر این، اثرات پروبیوتیک‌ها به‌شدت وابسته به سویه بوده و نمی‌توان نتایج حاصل از یک سویه را به سایر سویه‌ها یا گونه‌های پروبیوتیک تعمیم داد.

مسیر تجویز پروبیوتیک، از جمله تجویز خوراکی یا داخل‌بینی، نیز می‌تواند بر میزان کلونیزاسیون، تعامل با میکروبیوتای میزبان و در نهایت بر پیامدهای مشاهده‌شده تأثیرگذار باشد. از سوی دیگر، تفاوت در ترکیب میکروبیوتای پایه افراد ممکن است موجب تفاوت در پاسخ میزبان به یک سویه مشخص شود. در حال حاضر، دوز، دفعات و مدت زمان مطلوب مصرف پروبیوتیک‌ها برای دستیابی به اثرات ضدپنوموکوکی به‌طور دقیق تعیین نشده است.

محدودیت دیگر، ناهمگونی مدل‌های مورد استفاده در مطالعات است. برخی پژوهش‌ها عمدتاً بر پیشگیری از پنومونی

ثانویه متعاقب عفونت‌های ویروسی متمرکز بوده‌اند و لزوماً اثر پروبیوتیک‌ها را بر عفونت اولیه پنوموکوکی یا مرحله کلونیزاسیون نازوفارنکس ارزیابی نکرده‌اند. همچنین، برخی شواهد، از جمله مطالعات انجام‌شده با Weissella cibaria، حاصل آزمایش‌های in vitro هستند و بنابراین، اگرچه می‌توانند شواهدی از یک اثر زیستی بالقوه فراهم کنند، به‌تنهایی برای اثبات اثربخشی بالینی کافی نیستند.

در مجموع، شواهد انسانی مستقیم در این زمینه همچنان محدود و به‌مراتب کمتر از شواهد حاصل از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی است. برای مثال، در یک مطالعه تصادفی‌سازی‌شده دوسوکور در کودکان دانمارکی، مصرف پروبیوتیک نتوانست کاهش معنی‌داری در میزان ناقل‌بودن پنوموکوک ایجاد کند. بنابراین، با وجود وجود شواهد پیش‌بالینی امیدوارکننده، تعیین اثربخشی واقعی پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از کلونیزاسیون و بیماری پنوموکوکی نیازمند مطالعات بالینی تصادفی‌سازی‌شده با حجم نمونه کافی، طراحی استاندارد، انتخاب سویه مشخص و تعیین دقیق دوز و مدت مداخله است(12) .

۱. میکروبیوم دستگاه تنفسی و مقاومت در برابر کلونیزاسیون پنوموکوکی

نازوفارنکس یک اکوسیستم میکروبی پیچیده است و کلونیزاسیون *Streptococcus pneumoniae* حاصل حضور یک باکتری منفرد نیست، بلکه نتیجه برهم‌کنش میان پنوموکوک، سایر اعضای میکروبیوتا و سدهای مخاطی و ایمنی میزبان است. مرورهای جدید نشان می‌دهند که کلونیزاسیون پنوموکوک مرحله‌ای پویا و متأثر از رقابت برای مواد مغذی، برهم‌کنش‌های میکروبی، پاسخ ایمنی و شرایط محیطی مخاط است. (13) بنابراین، مفهوم مقاومت در برابر کلونیزاسیون می‌تواند چارچوب مناسبی برای توضیح اثرات احتمالی پروبیوتیک‌ها فراهم کند.

از این دیدگاه، پروبیوتیک‌ها ممکن است با اشغال جایگاه‌های اتصال، مصرف منابع غذایی، تغییر pH، تولید متابولیت‌های مهاری و تغییر ترکیب جامعه میکروبی، محیط را برای استقرار پنوموکوک نامساعد کنند. با این حال، شواهد موجود نشان می‌دهد که چنین اثراتی به‌شدت وابسته به سویه و زمینه میکروبی میزبان هستند و نباید اثر یک سویه را به تمام گونه‌های یک جنس تعمیم داد (4,13).

۲. متابولیت‌های پروبیوتیکی و پست‌بیوتیک‌ها

یکی از مسیرهای مهم توسعه این حوزه، حرکت از مصرف سلول زنده به سمت استفاده از فرآورده‌ها و متابولیت‌های زیست‌فعال است. اسیدهای آلی، باکتریوسین‌ها، اگزوپلی‌ساکاریدها، قطعات دیواره سلولی و سایر مولکول‌های ترشح‌شده می‌توانند مستقل از زنده‌بودن باکتری بر پاتوژن یا پاسخ میزبان اثر بگذارند (9,10). اهمیت این رویکرد برای پنوموکوک در این است که برخی اثرات محافظتی مشاهده‌شده برای CRL1505 حتی با فرآورده‌های غیرزنده یا پپتیدوگلیکان آن نیز قابل مشاهده بوده است (9,10،6,). همچنین در مدل حیوانی، شکل زنده و غیرزنده CRL1505 توانستند پاسخ‌های ایمنی ذاتی و پاکسازی ریوی پنوموکوک را بهبود دهند، هرچند شدت برخی پاسخ‌ها بین فرآورده‌ها متفاوت بود. از نظر توسعه محصول، فرآورده‌های غیرزنده مزیت بالقوه‌ای از نظر پایداری، کنترل دوز و کاهش برخی نگرانی‌های مربوط به مصرف میکروارگانیسم زنده دارند. با این حال، این مزایا به معنای اثبات ایمنی یا اثربخشی بالینی نیستند و هر فرآورده باید به‌صورت مستقل ارزیابی شود (9).

۳. پروبیوتیک‌ها، بیوفیلم و ماندگاری پنوموکوک

توانایی تشکیل ساختارهای بیوفیلمی می‌تواند به ماندگاری میکروبی و تحمل در برابر شرایط نامطلوب کمک نماید. مطالعات آزمایشگاهی با Weissella cibaria نشان داده‌اند که برخی سویه‌ها و سوپرناتانت‌های بدون سلول آنها می‌توانند تشکیل بیوفیلم پنوموکوکی را مهار کنند و بر بیوفیلم از پیش تشکیل‌شده نیز اثر بگذارند. ین یافته‌ها این فرضیه را مطرح می‌کنند که مهار تشکیل بیوفیلم می‌تواند یکی از مکانیسم‌های بالقوه اثرات ضدکلونیزاسیونی پروبیوتیک‌ها باشد. بااین‌حال، باید میان فعالیت ضدبیوفیلم مشاهده‌شده در شرایط *in vitro* و توانایی کاهش کلونیزاسیون یا بروز بیماری در شرایط *in vivo* تمایز قائل شد. عواملی نظیرpH ، دسترسی به مواد مغذی، جریان ترشحات، برهم‌کنش با سلول‌های اپیتلیال و

حضور سایر اعضای میکروبیوتا می‌توانند به‌طور قابل‌توجهی بر تشکیل و پایداری بیوفیلم در محیط بدن تأثیر بگذارند و با شرایط محیط کشت متفاوت باشند. ازاین‌رو، مطالعات آینده باید با استفاده از مدل‌های *in vitro* نزدیک‌تر به شرایط فیزیولوژیک، مدل‌های حیوانی مناسب و در نهایت کارآزمایی‌های بالینی، اهمیت این مکانیسم را در کاهش کلونیزاسیون پنوموکوکی و پیشگیری از بیماری ارزیابی نمایند. (5,13).

۴. محور روده–ریه و تنظیم سیستمیک ایمنی

محور روده–ریه یکی از زمینه‌های در حال توسعه برای توضیح اثرات غیرمستقیم پروبیوتیک‌ها بر عفونت‌های تنفسی است. تغییرات میکروبیوتای روده می‌تواند تولید متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر یا SCFA را تغییر داده و از طریق مسیرهای ایمنی سیستمیک بر عملکرد سلول‌های ایمنی در ریه اثر گذارد. در مطالعه‌ای با استفاده از *Bacillus aerolatus CX253* در مدل‌های حیوانی مصرف این سویه با تغییرات میکروبیوتای روده، افزایش برخی از SCFA ها و کاهش التهاب ریوی ناشی از پنوموکوک همراه بود (8). با وجود جذابیت این مدل، باید توجه داشت که شواهد فعلی عمدتاً پیش‌بالینی هستند. تفاوت در میکروبیوم پایه، رژیم غذایی، سن، وضعیت ایمنی و واکسیناسیون می‌تواند پاسخ به یک مداخله پروبیوتیکی را تغییر دهد. بنابراین، تعمیم یافته‌های مربوط به محور روده–ریه از مدل‌های حیوانی به انسان مستلزم انجام مطالعات کنترل‌شده و ترجیحاً طولی است که در آن‌ها تغییرات میکروبیوتا، متابولوم و شاخص‌های ایمنی به‌صورت همزمان ارزیابی شوند. چنین مطالعاتی می‌توانند به تبیین ارتباط میان تغییرات میکروبی و متابولیکی روده و پیامدهای ایمنی و بالینی در ریه کمک کنند. (8,13).

۵. مقاومت ضد میکروبی و جایگاه احتمالی پروبیوتیک‌ها

مقاومت آنتی‌میکروبی در پنوموکوک همچنان یکی از چالش‌های مهم درمان عفونت‌های تنفسی است و مطالعات جدید بر اهمیت پایش مقاومت و انتخاب درمان مناسب تأکید دارند (1). از نظر تئوری، کاهش کلونیزاسیون یا بار میکروبی از طریق تعدیل اکوسیستم میکروبی می‌تواند مصرف آنتی‌بیوتیک را کاهش دهد؛ با این حال، این فرضیه هنوز برای پنوموکوک در سطح بالینی اثبات نشده است.

مطالعات عمومی‌تر درباره پروبیوتیک‌ها نشان داده‌اند که اثر آنها بر پاتوژن‌های مقاوم به دارو به زمینه، سویه و محل کلونیزاسیون وابسته است و شواهد بالینی ناهمگون هستند (15). بنابراین، در مورد پنوموکوک نباید ادعا شود که پروبیوتیک‌ها جایگزین آنتی‌بیوتیک هستند. کاربرد منطقی فعلی آنها، در صورت اثبات اثربخشی، به‌عنوان مداخله مکمل در کنار واکسیناسیون، تشخیص و درمان استاندارد است (1,15).

مهم‌ترین شکاف در این حوزه، فاصله میان شواهد آزمایشگاهی و حیوانی با داده‌های انسانی است. کارآزمایی دوسوکور در کودکان دانمارکی که در مقاله حاضر نیز مورد بررسی قرار گرفته، پس از شش ماه مصرف *L. rhamnosus GG* و *B. animalis subsp. lactis* کاهش معنی‌داری در ناقل‌بودن *S. pneumoniae* نشان نداد (12). این نتیجه اهمیت بررسی مستقیم پیامدهای اختصاصی پنوموکوکی را نشان می‌دهد.

در نتیجه، مطالعات آینده باید پیامدهایی مانند میزان و مدت کلونیزاسیون، بار پنوموکوکی، تغییر سروتیپ‌ها، دفعات عفونت تنفسی، نیاز به آنتی‌بیوتیک و نشانگرهای ایمنی را به‌صورت استاندارد ارزیابی کنند. همچنین ثبت دقیق سویه، دوز، شکل فرآورده، مسیر تجویز، وضعیت واکسیناسیون و ویژگی‌های میکروبیوم پایه برای مقایسه مطالعات ضروری است (12,15,16).

پروبیوتیک‌ها عموماً به‌عنوان مداخلات نسبتاً ایمن شناخته می‌شوند، اما ایمنی آنها مطلق نیست و در جمعیت‌های آسیب‌پذیر باید با احتیاط بررسی شود. گزارش‌های جدید بر ضرورت توجه به عوامل میزبان، وضعیت ایمنی، نوع سویه و کیفیت فرآورده تأکید کرده‌اند (17). بنابراین، توسعه فرآورده‌های اختصاصی ضدپنوموکوکی باید با شناسایی و بررسی ویژگی‌های ژنومی، بررسی عوامل انتقال‌پذیر مقاومت، تعیین دقیق هویت سویه، ارزیابی پایداری و کنترل کیفی همراه باشد. استانداردسازی همچنین برای مقایسه مطالعات

ضروری است. صرف طبقه‌بندی یک میکروارگانیسم به‌عنوان «پروبیوتیک» نمی‌تواند پیش‌بینی‌کننده کافی برای اثرات ضدپنوموکوکی آن باشد؛ زیرا سویه‌های مختلف متعلق به یک گونه ممکن است از نظر توانایی تولید متابولیت‌های زیست‌فعال، چسبندگی، برهم‌کنش با سلول‌های اپیتلیال و تعدیل پاسخ‌های ایمنی، تفاوت‌های قابل‌توجهی داشته باشند. ازاین‌رو، ارزیابی ویژگی‌های عملکردی در سطح سویه، نه صرفاً گونه، باید یکی از الزامات اصلی در توسعه و انتخاب کاندیداهای ضدپنوموکوکی در نظر گرفته شود (4,9).

بر اساس شواهد موجود، چند مسیر پژوهشی اولویت‌دار را می‌توان برای مطالعات آینده پیشنهاد کرد: (۱) غربالگری و شناسایی سویه‌های منتخب با تمرکز بر مهار رشد، چسبندگی و کلونیزاسیون پنوموکوک؛ (۲) شناسایی و تعیین ساختار متابولیت‌ها و سایر ترکیبات زیست‌فعال مسئول اثرات مشاهده‌شده؛ (۳) بررسی اثرات سویه‌های منتخب و فرآورده‌های آن‌ها بر تشکیل و پایداری بیوفیلم و نیز عوامل ویرولانس پنوموکوک؛ (۴) ارزیابی هم‌زمان اثرات مستقیم ضدباکتریایی و پیامدهای ایمونومدولاتوری؛ (۵) مقایسه اثربخشی و مکانیسم‌های اثر فرآورده‌های حاوی سلول زنده، سلول‌های غیرفعال و پست‌بیوتیک‌ها؛ (۶) بررسی برهم‌کنش و امکان استفاده هم‌افزا یا مکمل آن‌ها در کنار آنتی‌بیوتیک‌های رایج؛ و (۷) انتقال کاندیداهای منتخب و promising به مطالعات پیش‌بالینی، مدل‌های حیوانی و در نهایت کارآزمایی‌های بالینی انسانی. این رویکرد مرحله‌ای می‌تواند به شناسایی سویه‌ها و فرآورده‌هایی با بیشترین ظرفیت ترجمه از یافته‌های آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی کمک کند.

به‌ویژه برای پروژه‌های آینده، استفاده از سوپرناتانت بدون سلول، استخراج و شناسایی متابولیت‌ها، آزمون MIC/MBC، بررسی سینرژی با آنتی‌بیوتیک، آزمون مهار بیوفیلم و آنالیز مولکولی می‌تواند امکان تفکیک اثر سویه از اثر متابولیت را فراهم سازد. این رویکرد برای شناسایی کاندیداهای پست‌بیوتیکی اختصاصی علیه پنوموکوک اهمیت ویژه‌ای دارد.

۶. نتیجه‌گیری

شواهد موجود نشان می‌دهند که برخی پروبیوتیک‌ها، ایمونوبیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند در تعدیل تعامل میان *Streptococcus pneumoniae*، میکروبیوتای میزبان و سیستم ایمنی نقش داشته باشند. در مطالعات in vitro، برخی سویه‌ها توانسته‌اند رشد و چسبندگی پنوموکوک را مهار کرده یا تشکیل و پایداری بیوفیلم را کاهش دهند. در مدل‌های حیوانی نیز، برخی سویه‌ها یا اجزای سلولی آن‌ها از طریق تعدیل پاسخ‌های ایمنی مخاطی، تغییر عملکرد ماکروفاژهای آلوئولی یا اثرگذاری بر محور روده–ریه، با کاهش التهاب و شدت پنومونی همراه بوده‌اند. بااین‌حال، باید میان این یافته‌های پیش‌بالینی و اثربخشی بالینی تمایز قائل شد. در حال حاضر، شواهد انسانی در این زمینه محدود است و در یکی از کارآزمایی‌های تصادفی دوسوکور در کودکان، مداخله مورد بررسی تأثیر معنی‌داری بر ناقل‌بودن پنوموکوک نشان نداد. بنابراین، شواهد فعلی از این فرضیه حمایت می‌کنند که برخی سویه‌های اختصاصی ممکن است دارای ظرفیت ضدپنوموکوکی یا ایمونومدولاتوری باشند؛ بااین‌حال، شواهد کافی برای توصیه عمومی یک پروبیوتیک به‌عنوان راهبرد اختصاصی پیشگیری یا درمان بیماری پنوموکوکی وجود ندارد.

آینده این حوزه احتمالاً به سمت توسعه مداخلات دقیق‌تر و سویه‌محور، از جمله پروبیوتیک‌های با ویژگی‌های عملکردی مشخص، پست‌بیوتیک‌های استانداردشده، ترکیبات چندمیکروبی هدفمند و رویکردهای مبتنی بر ویژگی‌های فردی میکروبیوم پیش خواهد رفت. با توجه به تفاوت قابل‌توجه میان سویه‌ها و پیچیدگی تعاملات میکروبی–میزبان، پیش از ورود این فرآورده‌ها به کاربرد بالینی گسترده، ارزیابی دقیق ایمنی، تعیین ویژگی‌های عملکردی و انجام کارآزمایی‌های تصادفی، کنترل‌شده و ترجیحاً چندمرکزی ضروری است.

REFERENCE

1. Narciso AR, Dookie R, Nannapaneni P, Normark S, Henriques-Normark B. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, pathogenesis and control. Nat Rev Microbiol. 2025;23:256-271. doi:10.1038/s41579-024-01116-z.

2. Lozada J, Olivella Gómez J, Serrano-Mayorga CC, et al. Streptococcus pneumoniae as a colonizing agent of the nasopharynx-oropharynx in adults: a systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2024;42(11):2747-2757. doi:10.1016/j.vaccine.2024.03.041. PMID:38514352.

3. World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.

4. Peng S, Guo C, Cui H, Duan Z. Complete genome analysis of Lactiplantibacillus plantarum VHProbi P06, a novel probiotic that resists Streptococcus pneumoniae in the upper respiratory tract. Int J Biol Macromol. 2023;253:127320. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.127320.

5. Yeu JE, Lee HG, Park GY, Lee J, Kang MS. Antimicrobial and antibiofilm activities of Weissella cibaria against pathogens of upper respiratory tract infections. Microorganisms. 2021;9(6):1181. doi:10.3390/microorganisms9061181.

6. Clua P, Kanmani P, Zelaya H, Tada A, Kober AKMH, Salva S, et al. Peptidoglycan from immunobiotic Lactobacillus rhamnosus improves resistance of infant mice to respiratory syncytial viral infection and secondary pneumococcal pneumonia. Front Immunol. 2017;8:948. doi:10.3389/fimmu.2017.00948.

7. Elean M, Raya Tonetti F, Fukuyama K, Arellano-Arriagada L, Namai F, Suda Y, et al. Immunobiotic Ligilactobacillus salivarius FFIG58 confers long-term protection against Streptococcus pneumoniae. Int J Mol Sci. 2023;24(21):15773. doi:10.3390/ijms242115773.

8. Yu T, Wu B, Zhang D, Deng G, Luo Y, Tang N, et al. A novel Bacillus aerolatus CX253 attenuates inflammation induced by Streptococcus pneumoniae in childhood and pregnant rats by regulating gut microbiome. Cell Mol Life Sci. 2024;81(1):319. doi:10.1007/s00018-024-05232-0.

9. Raya Tonetti F, Clua P, Fukuyama K, Marcial G, Sacur J, Marranzino G, et al. The ability of postimmunobiotics from L. rhamnosus CRL1505 to protect against respiratory syncytial virus and pneumococcal super-infection is a strain-dependent characteristic. Microorganisms. 2022;10(11):2185. doi:10.3390/microorganisms10112185.

10. Raya Tonetti F, Tomokiyo M, Fukuyama K, Elean M, Ortiz Moyano R, Yamamuro H, et al. Post-immunobiotics increase resistance to primary respiratory syncytial virus infection and secondary pneumococcal pneumonia. Benef Microbes. 2023;14(3):209-221. doi:10.3920/BM2022.0118.

11. Lv L, Peng L, Shi D, Shao L, Jiang H, Yan R. Probiotic combination CBLEB alleviates Streptococcus pneumoniae infection through immune regulation in immunocompromised rats. J Inflamm Res. 2022;15:987-1004. doi:10.2147/JIR.S348047.

12. Fjeldhøj S, Laursen RP, Larnkjær A, Mølgaard C, Fuursted K, Krogfelt KA, Slotved HC. Probiotics and carriage of Streptococcus pneumoniae serotypes in Danish children, a double-blind randomized controlled trial. Sci Rep. 2018;8(1):15258. doi:10.1038/s41598-018-33583-9.

13. Neill DR, Clarke TB. The metabolic, microbial and immunological demands of pneumococcal colonisation. PLoS Pathog. 2025;21(11):e1013675. doi:10.1371/journal.ppat.1013675.

14. Gramajo López A, Vasile B, Kolling Y, Ivir M, Gutiérrez F, Alvarez S, Salva S. Can Lacticaseibacillus rhamnosus CRL1505 postbiotic improve emergency myelopoiesis in immunocompromised mice? Microbes Infect. 2024;26(4):105311. doi:10.1016/j.micinf.2024.105311. PMID:38342337.

15. Rahman MN, Barua N, Tin MCF, Dharmaratne P, Wong SH, Ip M. The use of probiotics and prebiotics in decolonizing pathogenic bacteria from the gut: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. Gut Microbes. 2024;16(1):2356279. doi:10.1080/19490976.2024.2356279.

16.Cho MY, Eom JH, Choi EM, Yang SJ, Lee D, Kim YY, et al. Recent advances in therapeutic probiotics: insights from human trials. Clin Microbiol Rev. 2025;38(2):e0024024. doi:10.1128/cmr.00240-24. PMID:40261032.

17.Younge N, Patel RM. Probiotics and the risk of infection. Clin Perinatol. 2025;52(1):87-100. doi:10.1016/j.clp.2024.10.006. PMID:39892956.

18.Szajewska H, Scott KP, de Meij T, Forslund-Startceva SK, Knight R, Koren O, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025;22(3):155-172. doi:10.1038/s41575-024-01023-x. PMID:39663462.

19.Lui GCY, Lai CKC. Community acquired pneumonia due to antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae: diagnosis, management and prevention. Curr Opin Pulm Med. 2025;31(3):211-217. doi:10.1097/MCP.0000000000001153. PMID:39917810.