

به نام خدا

# تأثیر پروبیوتیک ها بر کبد

مolfان :

رضا اسدزاده شیلوی سفلی

میلاد غلام پورمتین

کاوه فقه شیلان آبادی

نساعادت

افسانه حاجی حسنی

انتشارات ارسطو

(سازمان چاپ و نشر ایران - ۱۴۰۴)

نسخه الکترونیکی این اثر در سایت سازمان چاپ و نشر ایران و اپلیکیشن کتاب رسان موجود می باشد

[chaponashr.ir](http://chaponashr.ir)

سرشناسه : اسدزاده شیبیلوی سفلی رضا ، ۱۳۶۶  
عنوان و نام پدیدآور : تاثیر پروبیوتیک ها بر کبد/ مولفان رضا اسدزاده شیبیلوی سفلی ،  
میلادغلام پورمتین ، کاوه فقه شیلان آبادی ، نسا سعادت ، افسانه حاجی حسنی  
مشخصات نشر : انتشارات ارسطو ( سازمان چاپ و نشر ایران)، ۱۴۰۴.  
مشخصات ظاهری : ۱۱۰ص.  
شابک : ۷-۳۶۰-۴۵۵-۶۲۲-۹۷۸  
شناسه افزوده : پورمتین میلادغلام ، ۱۳۷۴  
شناسه افزوده : فقه شیلان آبادی کاوه ، ۱۳۷۰  
شناسه افزوده : سعادت نسا ، ۱۳۷۸  
شناسه افزوده : حاجی حسنی افسانه ، ۱۳۷۳  
وضعیت فهرست نویسی : فیپا  
یادداشت : کتابنامه.  
موضوع : تاثیر - پروبیوتیک ها - کبد  
رده بندی کنگره : TP ۹۸۳  
رده بندی دیویی : ۵۵/۶۶۸  
شماره کتابشناسی ملی : ۹۹۷۶۵۸۸  
اطلاعات رکورد کتابشناسی : فیپا

نام کتاب : تاثیر پروبیوتیک ها بر کبد  
مولفان : رضا اسدزاده شیبیلوی سفلی - میلادغلام پورمتین - کاوه فقه شیلان آبادی - نسا سعادت -  
افسانه حاجی حسنی  
ناشر : انتشارات ارسطو ( سازمان چاپ و نشر ایران)  
صفحه آرایی، تنظیم و طرح جلد: پروانه مهاجر  
تیراژ: ۱۰۰۰ جلد  
نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۴  
چاپ: زبرجد  
قیمت: ۱۱۰۰۰۰ تومان  
فروش نسخه الکترونیکی - کتاب رسان :  
<https://:chaponashr.ir/ketabresan>  
شابک : ۷-۳۶۰-۴۵۵-۶۲۲-۹۷۸  
تلفن مرکز پخش : ۰۹۱۲۰۲۳۹۲۵۵  
[www.chaponashr.ir](http://www.chaponashr.ir)



## فهرست

۹.....	مقدمه
۱۳.....	فصل اول: نارسایی کبدی
۱۳.....	نارسایی حاد کبدی.....
۱۴.....	علل نارسایی حاد کبدی.....
۱۶.....	مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن.....
۱۸.....	مسمومیت کبدی ناشی از تتراکلرید کربن.....
۱۹.....	هپاتیت ویروسی.....
۲۱.....	سایر ویروس ها.....
۲۱.....	واکنش های دارویی ایدیوسنکراتیک.....
۲۲.....	سموم باکتریایی.....
۲۲.....	سایر سموم.....
۲۳.....	بیماری ویلسون.....
۲۴.....	هپاتیت اتوایمیون.....
۲۴.....	کبد چرب دوره بارداری / سندرم HELLP.....
۲۵.....	ایسکمی حاد کبد.....
۲۵.....	سندرم بودکیاری (Budd Chiari).....
۲۵.....	انفیلتراسیون بدخیمی.....
۲۶.....	نارسایی حاد کبد با علت نامشخص.....
۲۶.....	عوارض نارسایی حاد کبدی.....

۲۶	.....نارسایی کلیه.....
۲۸	.....اختلالات متابولیک.....
۲۹	.....ادم مغزی و افزایش فشار داخل جمجمه.....
۳۰	.....عفونت.....
۳۱	.....اختلالات انعقادی.....
۳۱	.....خونریزی.....
۳۲	.....پیش آگهی نارسایی حاد کبدی.....
۳۲	.....معیارهای KCH و KCH اصلاح شده.....
۳۳	.....مدل امتیاز دهی برای بیماری کبدی پیشرفته (MELD score).....
۳۴	.....معیارهای کلیچی (Clichy).....
۳۴	.....معیارهای سیستم BiLE (Billirubin Lactate Etiology).....
۳۴	.....تعیین میزان آتروفی کبد.....
۳۵	.....سرعت حذف ایندوسیانین سبز از پلاسما.....
۳۵	.....سطح لاکتات خون شریانی.....
۳۶	.....سطح فسفات سرم.....
۳۶	.....سطح سرمی آلفا- فیتوپروتئین.....
۳۶	.....سطح سرمی GC-گلوبولین.....
۳۷	.....درمان نارسایی حاد کبدی.....
۴۱	.....فصل دوم: پروبیوتیک ها.....
۴۱	.....مفهوم و تاریخچه پروبیوتیک ها.....
۴۴	.....ویژگی های میکروارگانسیم های پروبیوتیک.....

۴۵	جنس لاکتوباسیلوس.....
۴۷	مهمترین پروبیوتیک های صنعتی.....
۴۷	پروبیوتیک های مورد استفاده به صورت صنعتی.....
۵۱	نقش پروبیوتیک ها در تغییر ترکیب و متابولیسم فلور میکروبی روده.....
۵۵	<b>فصل سوم: فرآورده های پروبیوتیکی .....</b>
۵۵	فرآورده های پروبیوتیکی.....
۵۶	ویژگی های فرآورده های پروبیوتیکی.....
۵۹	فرآورده های پروبیوتیکی تجاری.....
۶۵	<b>فصل چهارم: پروبیوتیک و بیماری کبدی .....</b>
۶۵	فعالیت آن‌تی اکسیدانی پروبیوتیک ها.....
۶۶	پروبیوتیک ها و بیماری کبدی.....
۸۱	<b>فصل پنجم: تاثیر پروبیوتیک ها بر کبد .....</b>
۸۵	<b>منابع .....</b>



تقدیم به پروردگار عزیزم

که سرمایه عمر و فکر را در اختیار گذارد تا با توفیق آموختن علم، ذره ای از  
نعمت های او را سپاسگزارم

تقدیم به پدر و مادر مهربانم

که با لطف و فداکاری خود، تکیه گاه و همراه همیشگی در روزهای پر تلاش زندگیم  
بودند



## مقدمه

کبد عضو اصلی در متابولیسم و سم زدایی بدن می باشد. عملکردهای متابولیکی و موقعیت استراتژیک کبد سبب شده که این عضو بدن، هدف توکسین های گوناگون بوده و مستعد بیماری های بسیاری می باشد (Meyer & Kulkarni, ۲۰۰۱). بیماری کبدی به هر گونه شرایطی اطلاق می شود که منجر به القای آسیب یا التهاب در بافت کبد شده و عملکرد کبد را متاثر نماید. این بیماری ها به دو دسته عمده حاد و مزمن تقسیم می شوند. بیماری حاد کبدی، فراوانی قابل توجهی ندارد به طوریکه طبق آمار، میزان ابتلا به این دسته از بیماری ها، ۲۰۰۰ مورد در سال در ایالات متحده آمریکا است (Zakim & Boyer, ۱۹۹۰). آنچه پرداختن به این بیماری را حائز اهمیت می کند، مرگ و میر ۸۰ تا ۹۴ درصدی افراد مبتلا می باشد (Trey & Davidson, ۱۹۷۰). بیماری حاد کبدی در نتیجه نکرور حاد جمعیت کثیری از سلول های کبدی و یا به دنبال آسیب شدید عملکرد سلول های کبدی به طور کاملاً ناگهانی ایجاد می گردد (Rakela et al., ۱۹۸۵). عفونت ها، توکسین ها، مواد شیمیایی و داروها، ایسکمی و هیپوکسی کبدی و اختلالات متابولیکی، مهمترین عوامل ایجاد کننده این نوع از بیماری های کبدی هستند (Plevris & Schina, ۱۹۹۸). در این بیماری، عملکرد سنتزی کبد همچون گلوکوژنز و تولید فاکتورهای انعقادی، عملکرد دفعی کبد مثل ترشح صفراوی بیلی روبین و اسیدهای صفراوی و همچنین عملکردهای متابولیکی کبد مثل متابولیسم اوره دچار اختلال می شوند (Shakil et al., ۲۰۰۰). آنسفالوپاتی کبدی نیز یکی از مهم ترین نشانه ها در تشخیص این دسته از بیماری ها است (Fong et al., ۲۰۱۱). همان طور که گفته شد، بیماری حاد کبدی با مرگ و میر قابل توجهی همراه است و داروهای معمول تنها حدود ۱۰ درصد از بیماران را از مرگ نجات می دهند (Shakil et al., ۲۰۰۰). همین امر باعث شده است که محققین روش ها و مواد مختلف هیپاتوپروتکتیو را مورد بررسی قرار دهند.

باکتری های پروبیوتیک، باکتری های غیر بیماری زایی هستند که اگر به تعداد کافی و به صورت زنده مورد استفاده قرار گیرند، اثرات سلامت بخشی بر میزبان خود به جا می گذارند. غذاهای پروبیوتیک جزء غذاهای فرا سودمند محسوب می شوند. پتانسیل تعدیل سیستم ایمنی توسط پروبیوتیک ها، استراتژی درمانی جدیدی را برای مقابله با شرایط التهابی مطرح کرده است (Fuller, ۱۹۸۷). به طور کلی، اغلب باکتری های پروبیوتیک مورد استفاده در غذاها، جزء باکتری های اسید لاکتیک هستند و عمدتاً به دو جنس لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم تعلق دارند (Harish & Varghese, ۲۰۰۶). یکی از ویژگی های مهم باکتری های پروبیوتیک، خاصیت آنتی اکسیدانی آن ها می باشد و در بسیاری از مطالعات، این خاصیت به اثبات رسیده است (Wang et al., ۲۰۰۹). از آنجا که استرس اکسیداتیو و التهاب القا شده توسط آن عامل آسیب رسان به بافت کبدی هستند و در ایجاد بسیاری از بیماری های حاد کبدی، نقش مهمی دارند، از این رو آنتی اکسیدانت ها قادر هستند با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و نکرور کبدی تا حد زیادی کبد را در مقابل آسیب ها محافظت کنند. به همین دلیل است که اهمیت جستجوی آنتی اکسیدان های طبیعی در سال های اخیر افزایش قابل توجهی یافته است (Wojdylo et al., ۲۰۰۷). تراکلرید کربن ترکیبی است که باعث ایجاد آسیب حاد کبدی می گردد. این ترکیب بعد از جذب و ورود به خون وارد کبد شده و در میکروزوم های کبدی توسط سیتوکروم P<sub>450</sub> به رادیکال های آزاد تری کلرومتیل و پراکسی کلرومتیل متابولیز می شود (Recknagel et al., ۱۹۸۹). این رادیکال ها با حمله به غشای سلولی سبب پراکسیداسیون لیپیدی آن شده و سپس منجر به هضم غشای سلولی و القای نکرور در سلول های پارانشیمی کبد می شود (Liwel, ۱۹۹۱). فعالیت آنزیماتیک سرمی با آسیب های پارانشیمی کبد در ارتباط است. این آسیب ها موجب آزادسازی آنزیم های کبدی از مواضعشان در میتوکندری و سیتوزول سلول های کبدی ها و ورود به خون می شود (Gressner et al., ۲۰۰۷). از طرف دیگر، سلول

های کبدی هایی که تحت تاثیر نکرóz قرار گرفته اند، شروع واکنش های التهابی در کبد را تحریک می کنند. نشانه التهاب در کبد، تهاجم سلول های التهابی می باشد ( Choi et al., ۱۹۹۴).



## فصل اول

### نارسایی کبدی

#### نارسایی حاد کبدی

نارسایی حاد کبدی (Acute Liver Failure)، نوعی سندرم بالینی نادر است که در آن، اختلال شدید عملکرد سلول کبدی به سرعت منجر به تغییر سطح هوشیاری، اغما و اغلب مرگ می گردد. این سندرم با شروع ناگهانی آنسفالوپاتی کبدی و کواگولوپاتی در بیمار فاقد بیماری کبدی زمینه ای مشخص می شود و هم چنان به عنوان سندرم شدید و غیر قابل پیش بینی با میزان مرگ و میر بالا مطرح می باشد (Polson & Lee, ۲۰۰۵). سالیانه بیش از دو هزار مورد نارسایی حاد کبدی در ایالات متحده آمریکا با مرگ و میر حدود هشتاد درصد رخ می دهد (Hoofnagle et al., ۱۹۹۵). بهبود مراقبت های ویژه و استفاده از پیوند کبد ارتوتوپیک موجب کاهش مرگ و میر بیماران از ۸۰٪ به ۳۳٪ طی ۲۵ سال گذشته شده است (Riordan & Williams, ۲۰۰۸).

ویژگی های نارسایی حاد کبد بر اساس فاصله زمانی بین شیوع زردی تا آنسفالوپاتی کبدی

نارسایی کبدی	فاصله بین زردی- آنسفالوپاتی	علل شایع	تظاهرات بالینی
فوق حاد	۰-۷ روز	استامینوفن، هپاتیت حاد A	ادم مغزی شایع تر است، ایسکمی کبدی
حاد	۸-۲۸ روز	هپاتیت حاد B، داروها	ادم مغزی کمتر شایع است
نیمه حاد	۲۴-۵ هفته	داروها	آسیت، ادم محیطی و نارسایی کلیوی

#### علل نارسایی حاد کبدی

علت نارسایی حاد کبدی، یکی از بهترین شاخص‌های تعیین کننده پیش‌آگهی و شیوه درمان می‌باشد (Polson & Lee, ۲۰۰۵). اکثر موارد، خاستگاه ویروسی (هپاتیت A-E) دارند، یا اثرات ثانویه به دارو یا توکسین‌ها هستند. در جدول ۱-۲، علل نارسایی حاد کبدی و عوامل ایجاد کننده آن‌ها آورده شده است (Stravitz & Kramer, ۲۰۰۹).

جدول ۱-۲: علل نارسایی حاد کبدی

عامل	نوع
ویروسی	هپاتیت A, B, C, D, E، ویروس تب هموراژیک، سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس
داروها/توکسین ها	

وابسته به دوز	استامینوفن، تتراکلرید کربن، مسمومیت با آمونیاک، توکسین باسیلوس سرئوس، سیانوباکتريا میکروسیستینس
ایدیوسنکراتیک	ایزونیازید، هالوتان، تروگلیتازون، برم فناک، سولفونامیدها، کوآکسی کلاو، ماکرولیدها، والپروات، بتا اینترفرون، اکستازی، کوکائین
متابولیک/ژنتیک	گالاکتوزومی، عدم تحمل فروکتوز، تیروزینمی، بیماری ذخیره آهن نوزادی، بیماری ویلسون، کمبود مادرزادی آلفا-یک-آنتی تریپسین
نئوپلاستیک	متاستازهای سرطان پستان، ملانوما، ریه و لنفوما
وابسته به حاملگی	بیماری کبد چرب حاد حاملگی، سندرم HELLP
عروقی	سندرم بودکیاری، شوک ایسکمیک کبدی
متفرقه	هپاتیت اتوایمیون، عدم کارکرد اولیه گرافت در بیماران پیوند کبد، آسیب گرمایی

شیوع نارسایی حاد کبدی در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت است ( Lee et al., ۲۰۰۸). در مطالعه ای که در آمریکا بر روی بیش از ۱۴۰۰ بیمار طی سال های ۲۰۰۸-۱۹۹۸ انجام شد، نشان داد که به ترتیب سوء مصرف استامینوفن (۴۶٪)، واکنش دارویی ایدیوسنکراتیک (۱۲٪)، هپاتیت حاد B (۷٪/۷)، هپاتیت اتوایمیون (۵/۹٪)، ایسکمی کبد (۴/۶٪)، هپاتیت حاد A (۲٪/۱۶)، بیماری ویلسون (۱/۴٪)، سندرم بودکیاری (۰/۹٪)، حاملگی (۰/۸٪) و سایر موارد (۴/۸٪) علل نارسایی حاد کبدی را تشکیل می دهند. یاد