

Probiotics and Irritable bowel syndrome

สุรศักดิ์ อ้าแก้ว, สุเทพ กลชาณวณิช

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

นานหลายศตวรรษมาแล้ว มนุษย์เรียนรู้ในการบริโภคผลิตภัณฑ์ซึ่งประกอบด้วยจุลินทรีย์ที่มีชีวิตบางสายพันธุ์ซึ่งเชื่อว่าจะทำให้มีสุขภาพแข็งแรงตัวอย่างเช่น ชาวบัลแกเรียซึ่งบริโภคโยเกิร์ตมานานหลายชั่วอายุคน พบว่ามีสุขภาพแข็งแรงและอายุยืนยาว

ต่อมาในปี ค.ศ.1908 Ellie Metchnikoff ได้ทำการศึกษาพบว่า โยเกิร์ตเหล่านั้นประกอบด้วยเชื้อ *Lactobacillus bulgaricus* ซึ่งถือเป็นการค้นพบที่เชื้อจุลินทรีย์บางชนิดอาจมีผลทำให้สุขภาพของคนเราแข็งแรงขึ้น

การค้นพบนี้ เป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษา เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระบบนิเวศน์ของเชื้อจุลินทรีย์ในลำไส้ กับ การเปลี่ยนแปลงด้านสุขภาพของมนุษย์ และการใช้ผลิตภัณฑ์จากเชื้อจุลินทรีย์ที่มีชีวิต ซึ่งเรียกว่า “probiotics” เพื่อทำให้สุขภาพแข็งแรง และช่วยรักษาโรคบางอย่าง โดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ลำไส้แปรปรวน เป็นต้น

Probiotics¹ เป็นภาษากรีก แปลว่า “เพื่อชีวิต (for life)” หมายถึง จุลินทรีย์ซึ่งเมื่อบริโภคในปริมาณที่เพียงพอแล้ว จะให้ประโยชน์แก่ร่างกาย

จุลินทรีย์ที่นำมาใช้เป็น probiotics ส่วนมากเป็นเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตกรดแลคติก และยีสต์ที่ไม่ก่อให้เกิดโรค เรานำผลของเชื้อจุลินทรีย์แต่ละชนิดมาใช้ในการรักษาโรคที่ต่างกันไปตามการศึกษาต่างๆ โดยแม้แต่เชื้อจุลินทรีย์ชนิดเดียวกัน



ผลการรักษาอาจต่างกันไปขึ้นอยู่กับสายพันธุ์และปริมาณที่บริโภค แต่การใช้เชื้อจุลินทรีย์มากกว่าหนึ่งชนิด (cocktails probiotic) อาจไม่ได้ประโยชน์มากไปกว่าการใช้เพียงชนิดเดียว ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ probiotics วางขายในท้องตลาดมากมาย ก่อนนำมาใช้ต้องตรวจสอบว่ามีปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ที่มีชีวิตตามที่ระบุไว้ในฉลากเท่าใด และควรเก็บรักษาที่อุณหภูมิเท่าใด มีระยะเวลาการเก็บรักษานานเท่าใด (ตารางที่ 1) ส่วนคำว่า prebiotics หมายถึง อาหารที่ไม่ถูกย่อยในระบบทางเดินอาหาร แต่ถูกหมัก (fermented) และกระตุ้นการเจริญเติบโตของจุลชีพที่มีประโยชน์บางชนิดในลำไส้ ตัวอย่างที่สำคัญของ prebiotics ได้แก่ oligosaccharides ในน้ำนมมารดาที่ให้ทารกดูด สามารถกระตุ้นการเจริญของ Bifidobacteria และ Lactobacilli ในลำไส้ใหญ่ได้ นอกจากนี้ยังมี inulin-type fructans, fructo-oligosaccharide และอาหารจำพวกเส้นใยหรือ lactulose

Synbiotics หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบทั้ง probiotics และ prebiotics เพื่อช่วยให้ probiotics มีอายุยืนยาวขึ้นและยังอาจช่วยกระตุ้นการ

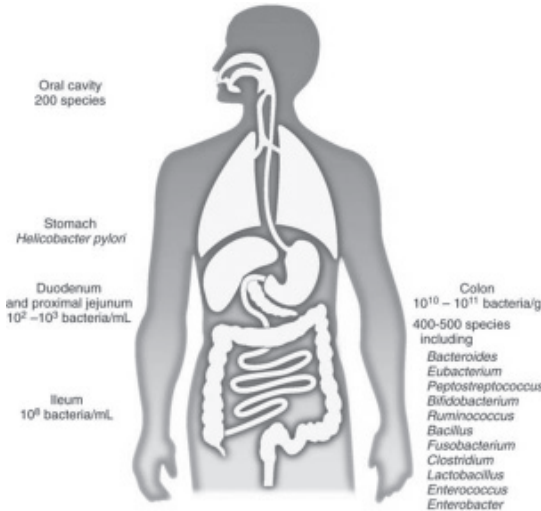
ตารางที่ 1 Probiotics ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยได้แก่

ชื่อผลิตภัณฑ์	สายพันธุ์ของจุลินทรีย์	การเก็บรักษา	ราคา (บาท/หน่วย)
Lactomin	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 2 x10 ⁹ CFU	ที่เย็นและแห้ง	16 / sachet
Intestis-flora7	10 ⁹ CFU <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i>	ที่เย็นและแห้ง	40 / stick
Pro-digest	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i>	ที่เย็นและแห้ง	25 / capsule
TS6	2 x10 ¹⁰ CFU <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i>	ที่เย็นและแห้ง	38 / sachet

เจริญของจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ในลำไส้เช่น Bifidobacteria และ Lactobacilli

นิเวศวิทยาของจุลินทรีย์พื้นถิ่นในระบบทางเดินอาหาร (Microbiota)

ระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ประกอบด้วยระบบนิเวศของจุลินทรีย์จำนวน 300-500 สายพันธุ์ (microbiota) ซึ่งประกอบด้วยยีสต์พันธุ์รวมเกือบ 200 ล้านยีสต์ (microbiosome) เมื่อแรกเกิดในระบบทางเดินอาหารยังปลอดเชื้อจุลินทรีย์ทางเดินอาหารเริ่มได้รับจุลินทรีย์ผ่านทางน้ำนมและอาหารที่รับประทานและเพิ่มปริมาณขึ้นเรื่อยๆ ตั้งแต่ทารกจนถึงวัยผู้ใหญ่ หลังจากนั้นปริมาณจะคงที่ ในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจะมีจุลินทรีย์ปริมาณน้อยเนื่องจากการบีบตัว (peristalsis) ของลำไส้ และกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งหากเราเพาะเชื้อจากลำไส้บริเวณเจจูนัมในคนปกติ ร้อยละ 33 จะไม่พบเชื้อจุลินทรีย์ แต่จะพบเชื้อเพิ่มขึ้นเป็น 10^9 CFU/mL ที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (terminal ileum) และเพิ่มขึ้นเป็น 10^{12} CFU/mL ในลำไส้ใหญ่ ปริมาณและชนิดของจุลินทรีย์จะต่างกันไปในแต่ละคนซึ่งเป็นอัตลักษณ์เหมือนลายนิ้วมือ อันเนื่องมาจากปัจจัยด้านอายุ การบริโภคอาหาร ปัจจัยด้านเศรษฐกิจ และการใช้ยาปฏิชีวนะ¹ (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 ปริมาณจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารของคนปกติ



หากมีอาการเปลี่ยนแปลงที่กระทบต่อปริมาณจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร ระบบนิเวศน์ของจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารจะมีการปรับตัวเพื่อเข้าสู่สมดุลดังเดิม

บทบาทของจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารที่สำคัญ

1. ด้านโภชนาการ (nutrition)

อาหารจำพวกน้ำตาลที่ไม่ถูกดูดซึม เช่น lactose และ alcohol จะถูกย่อยโดย bacterial disaccharidases และเปลี่ยนเป็น short chain fatty acids (SCFAs) ซึ่งใช้เป็นแหล่งพลังงานตลอดจนช่วยส่งเสริมและควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้แร่ธาตุและวิตามินบางชนิดเช่น โฟเลต และวิตามินเค ยังถูกสร้างจากจุลินทรีย์ในลำไส้

2. การควบคุมป้องกันและระบบภูมิคุ้มกันด้านทานของเยื่อบุผิวทางเดินอาหาร (integrity of epithelial barrier and mucosal immunity)

จุลินทรีย์ในทางเดินอาหารจะผลิตสารทั้งที่จำเพาะและไม่จำเพาะเพื่อทำลายจุลินทรีย์อื่น ๆ ที่เป็นเหตุให้เกิดโรค เช่น กรดไขมันบางชนิด และ peroxides bacteriocin เป็นต้น

การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารในกลุ่มอาการลำไส้แปรปรวน^{2,3}

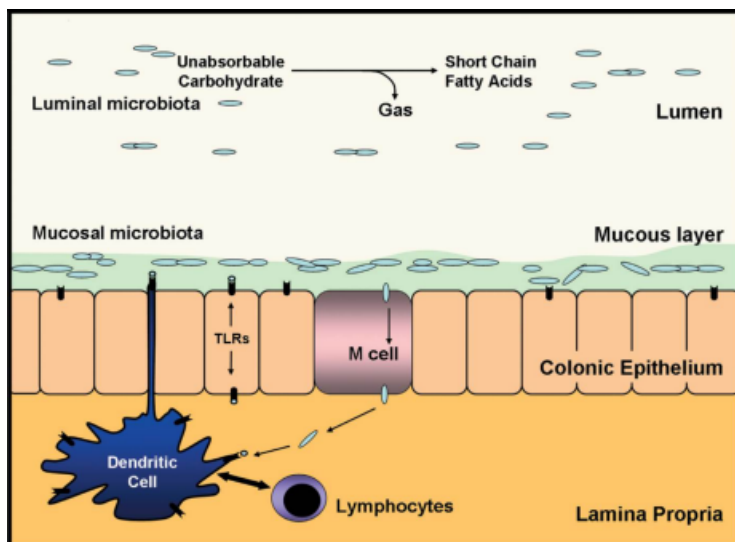
กลุ่มอาการลำไส้แปรปรวน ตามนิยามของ Rome III⁴ คือ กลุ่มอาการที่มีอาการปวดหรือแน่นท้องเป็นๆ หายๆ อย่างน้อย 3 วันต่อเดือน ร่วมกับอาการต่อไปนี้ตั้งแต่สองอาการขึ้นไป ได้แก่ อาการดีขึ้นหลังจากถ่ายอุจจาระ มีการขับถ่ายอุจจาระหรือลักษณะของอุจจาระเปลี่ยนแปลงไป

เชื่อว่าเกิดจากหลายๆ กลไก อันประกอบด้วยความผิดปกติทางด้านจิตใจ และอาจร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อระบบทางเดินอาหาร และทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ผิดปกติ ความไวในการรับความรู้สึกที่มากขึ้นก็ทำให้เกิดอาการลำไส้แปรปรวนด้วย⁵

การเปลี่ยนแปลงของจุลชีพนั้นพบทั้งในโพรงลำไส้และที่เยื่อบุผิวลำไส้ โดยจุลชีพส่วนใหญ่จะอยู่ในโพรงลำไส้ซึ่งแพร่กระจายในอุจจาระหรือเกาะติดกับเศษอาหาร จุลชีพเหล่านี้มีบทบาทในการทำให้เกิดอาการท้องอืด (flatulence) หรือแน่นท้อง (bloating) อันเนื่องมาจากการกระบวนการหมัก (fermentation) สารอาหารพวกแป้งทำให้เกิดแก๊ส ในลำไส้ ส่วนจุลชีพที่เยื่อบุผิวลำไส้มีปริมาณน้อยกว่าแต่มีผลในการเปลี่ยนแปลงให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนไป (ภาพที่ 2)

การเปลี่ยนแปลงของจุลชีพในลำไส้ (luminal microbiota)

Kassinen ได้ทำการตรวจอุจจาระในคนปกติ 22 รายและในผู้ป่วยที่มีอาการลำไส้แปรปรวน 27 ราย เพื่อหาจุลชีพด้วยวิธีการ real-time PCR พบว่ามีเชื้อ Lactobacilli ปริมาณน้อยลงอย่างชัดเจนและมีแนวโน้มของเชื้อ Bifidobacteria ลดลงใน IBS-D เมื่อเทียบกับ IBS-C และพบว่ามีเชื้อ Enterobacteriaceae, Coliform และ Bacteroides มากขึ้นใน IBS⁶ การเปลี่ยนแปลงนี้อาจเป็นเหตุให้เกิดโรค IBS หรือ อาจเป็นเพียงผลของโรค IBS ที่มีต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้หรือ



ภาพที่ 2 บทบาทของจุลชีพในระบบทางเดินอาหาร



การบริโภคอาหารที่เปลี่ยนไป เราเชื่อว่าเชื้อ Lactobacilli และ Bifidobacteria มีผลด้านการอักเสบ ดังนั้นการลดปริมาณของเชื้อดังกล่าวอาจกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทำให้เกิดโรค IBS ขึ้น²

การเปลี่ยนแปลงของจุลชีพที่เยื่อบุผิวลำไส้ (mucosa-associated microbiota)

จุลชีพจะอยู่ใน biofilm ของเยื่อบุผิวลำไส้ ซึ่งประกอบไปด้วย glycosylated polysaccharides และ glycocalyx โดยมีทั้งจุลชีพปกติและจุลชีพก่อโรค จุลชีพเหล่านี้จะกระตุ้นและเข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ผ่านทาง pattern recognition receptors (PRRs) เช่น toll-like receptors (TLRs) ซึ่งอยู่ที่ apical หรือ basolateral membrane ของ enterocytes และบนส่วนที่ยื่นจากชั้น lamina propria ของ dendritic cell ไปยังผิวลำไส้

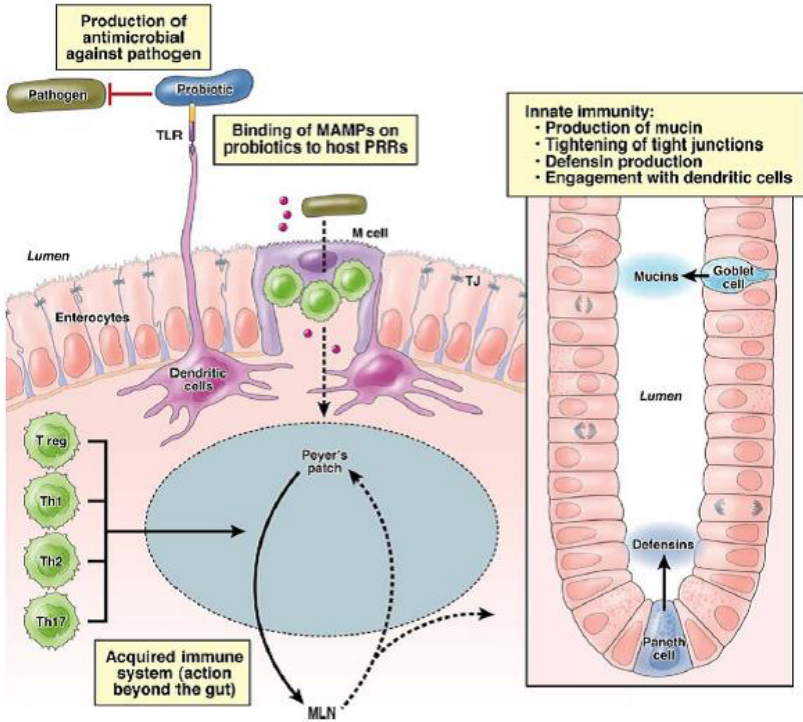
มีการศึกษาพบว่า เชื้อ Bifidobacteria และ Lactobacilli กระตุ้นให้เกิด anti-inflammatory cytokines เช่น interleukin (IL-10) และ transforming growth factor beta (TGF- β) ในขณะที่ยับยั้ง proinflammatory cytokines ดังนั้นหากเชื้อจุลชีพลดลงย่อมทำให้เสียสมดุลและเกิดโรคขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของโปรไบโอติกส์ในการรักษาโรค⁷

1. ออกฤทธิ์ในทางเดินลำไส้ โดยป้องกันเชื้อจุลชีพก่อโรคผ่านทาง bacteriocin หรือเพิ่มการย่อยหรือดูดซึมสารอาหาร
2. ออกฤทธิ์ที่เยื่อบุผิวลำไส้ โดยผ่านการกระตุ้นการหลั่งสาร mucin และ defensins
3. ออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่านทาง TLRs (ภาพที่ 3)

การศึกษาทางคลินิกของ probiotics ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาการศึกษาทางคลินิกของ probiotics ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนมากมาย แต่บางครั้งเป็นการศึกษาขนาดเล็ก จึงมีการศึกษาในรูปแบบ



ภาพที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของ probiotics

แบบของ meta-analysis หรือ systematic review (ตารางที่ 2)

Hoyveda⁹ ได้ทำ meta-analysis เพื่อประเมินผลของการใช้ probiotics ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน และวัดผลเป็นการตอบสนองโดยรวม (overall improvements) พบว่า ได้ประโยชน์ เมื่อเทียบกับยาหลอก (95% CI = 1.23-2.17) โดยช่วยลดอาการปวดท้อง อืดแน่นท้อง และมีลมในท้องได้อย่างมีนัยสำคัญ (ภาพที่ 4)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งหลายที่ผ่านมาล้วนแล้วแต่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก และมีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของรูปแบบการวิจัย ขนาดและสายพันธุ์ของ probiotics ที่ใช้ รวมถึงการวัดการตอบสนองต่อยา จึงยากที่จะนำมาเทียบเคียงกันได้ ดังนั้นการนำ probiotics มาใช้ทางคลินิกจึงต้องพิจารณาถึงสายพันธุ์ที่ใช้ และผลการตอบสนองในแต่ละกลุ่มอาการของโรคลำไส้แปรปรวน

ตารางที่ 2 Meta-analysis และ systematic reviews ของการใช้ probiotics ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน

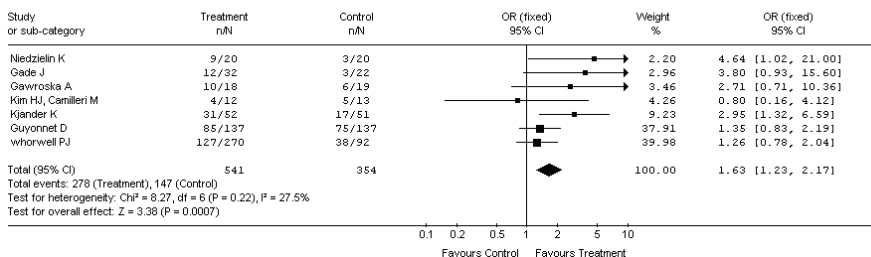
ผู้ทำการ ศึกษา	ปีที่ทำการ ศึกษา	จำนวนการศึกษา (จำนวนตัวอย่าง)	ผลการ ศึกษา
Mc Farland et al ⁸	2008	20 (1,414)	ลด global IBS symptoms: RR 0.77 (0.6–0.94) ลด abdominal pain: RR 0.78 (0.69–0.88)
Hoyveda et al ⁹	2009	14 (1,593)	วัดผลเป็น dichotomous variable 7 RCTs (n=936) มีอาการโดยรวมดีขึ้น OR=1.6 (95%CI, 1.2–2.2) วัดผลเป็น continuous variable 6 RCTs (n=657) มีอาการโดยรวมดีขึ้น SMD=0.23 (95%CI, 0.07–0.38)
Brenner et al ¹⁰	2009	16 (1,342)	มีเพียง <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 ที่ได้ ประโยชน์ชัดเจนด้วย RCT
Moayyedi et al ¹¹	2010	20 (1628)	วัดผลเป็น dichotomous variable 11 RCTs (n=936) มีอาการโดยรวมดีขึ้น RR=0.71 (95%CI, 0.57–0.87), NNT=4 วัดผลเป็น continuous variable 15 RCTs (n=1,351) มีอาการโดยรวมดีขึ้น SMD= -0.34 (95%CI, -0.60 to -0.07)

RCT, randomized control trial; RR, relative risk; OR, odds ratio; SMD, standardized mean difference

***Bifidobacterium infantis* 35624**

O'Mahoney¹² ทำการศึกษาแบบ double blind RCT ในผู้ป่วย IBS จำนวน 75 ราย โดยใช้ probiotics สายพันธุ์ *Lactobacillus* UCC4331 หรือ *Bifidobacterium infantis* 35624 ขนาด 1×10^{10} cells/day ละลายในน้ำนมดื่ม ให้ยาไปนาน 8 สัปดาห์ และติดตามอาการจนถึงสัปดาห์ที่ 12 พบว่าลดอาการปวดท้อง

Review: Probiotics data only
 Comparison: 01 Probiotics Vs control
 Outcome: 02 overall improvements dichotomous



ภาพที่ 4 Forest plot ของอาการที่ดีขึ้นโดยรวมในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนที่รักษาด้วย probiotics เทียบกับยาหลอก

อึดแน่นท้อง (bloating/distension) และลดอาการท้องผูกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ IL-10:IL-12 โดยมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นเท่ากับคนปกติ ในกลุ่มที่ได้รับ *B. infantis* การศึกษานี้อาจบ่งว่า probiotics ช่วยลดอาการในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนโดยผ่านกลไกต้านการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

แต่เนื่องจากในการศึกษาของ O'Mahoney มีขนาดตัวอย่างน้อย จึงมีการศึกษาต่อมาโดย Whorwell¹³ เป็น double blind RCT ในผู้ป่วยหญิง 293 ราย และใช้สายพันธุ์ *B. infantis* 35624 ในรูปแบบยาแคปซูลที่มีความแรง 10^6 , 10^8 และ 10^{10} CFU/mL โดยให้ยานาน 4 สัปดาห์ และติดตามอาการจนถึงสัปดาห์ที่ 6 พบว่าอาการปวดท้องซึ่งวัดโดย 6-point Likert scale ดีขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้ *B. infantis* ขนาด 10^8 CFU/mL ในขณะที่ถ้าให้ขนาดอื่นจะไม่ได้ผล สาเหตุเนื่องมาจากขนาด 10^{10} CFU/mL ในแคปซูลละลายช้า และเมื่อสัมผัสความชื้นเชื้อจุลินทรีย์จะเกาะกันแน่นจนไม่เกิดการแตกตัวในลำไส้ส่วนต้น สรุปได้ว่า *B. infantis* 35624 สามารถลดอาการปวดท้องในหญิงที่เป็น IBS ได้เมื่อให้ขนาด 10^8 CFU/mL ในรูปแบบแคปซูล

Bifidobacterium animalis

Guyonnet¹⁴ ทำการศึกษาแบบ double blind RCT ในผู้ป่วย IBD-C จำนวน 267 ราย โดยใช้ *B. animalis* ขนาด 1.25×10^{10} CFU ผสมในนมโยเกิร์ต

ตารางที่ 3 Functional digestive disorders quality of life questionnaire: discomfort dimension in the intention-to-treat population (n = 267) ที่ระยะเวลาเริ่มต้น และสัปดาห์ที่ 3 และ 6 ของการรักษา

	Test product group (n=135)			Control group (n=132)		
	Baseline	Week 3	Week 6	Baseline	Week 3	Week 6
Score (0-100)	49.7 ± 18.8	60.8 ± 18.1 [†]	62.0 ± 18.4 [†]	52.5 ± 18.2	59.9 ± 17.9 [†]	65.8 ± 18.9 [†]
Change from baseline		10.7 ± 14.5	12.2 ± 16.2		7.5 ± 14.7	13.5 ± 19.3
Responder rate (%)		65.2%(88/135) [‡]	63.0%(85/135)		47.7%(63/132)	56.8%(75/132)

Scores (0: worse; 100: best) and changes from baseline are expressed as means + s.d. Rates of responders are expressed as percentages and as the ratio (in brackets) of the number of responders to the number of all the corresponding group subjects. Analysis of the evolution of scores (3- and 6-week vs. baseline values) in each group was done using the Mann-Whitney-Wilcoxon test ([†] P<0.001). Changes from baseline at week 3 and 6 were compared between groups with a non-parametric covariance analysis adjusted on the baseline discomfort score. Rates of responders were compared by chisquare test ([‡] P<0.005).

125 กรัมซึ่งมี *S. thermophilus* และ *L. bulgaricus* รับประทานตอนเช้าและเย็น นาน 6 สัปดาห์ เทียบกับผู้ที่ได้นมโยเกิร์ตซึ่งอุ่นให้ร้อน พบว่า discomfort dimension score ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ probiotics กับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากโยเกิร์ตเองอาจมีผลต่ออาการ IBS ทั้งยังอาจมี placebo effect ร่วมด้วย แต่พบว่าเมื่อคิดร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการปวดลดลง พบว่ามีสัดส่วนที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้ probiotics และเมื่อทำการศึกษาในกลุ่มย่อย พบว่าผู้ป่วย IBS ที่ถ่ายอุจจาระน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์จะมีการขับถ่ายเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน (p<0.001) (ตารางที่ 3)

Lactobacillus plantarum

Niedzielin¹⁵ ได้ทำการศึกษาแบบ double blind RCT ในผู้ป่วย IBS จำนวน 40 ราย โดยใช้ *L. plantarum* 299V 5x10⁷ CFU/mL ผสมน้ำผลไม้ ให้ดื่มก่อนอาหาร เข้าและเย็น นาน 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยให้คะแนนความปวดท้องลดลงทุกราย (p=0.0012) ซึ่งอธิบายได้จาก *L. plantarum* ย่อยสลาย arginine และสร้าง

nitric oxide ซึ่งมีผลทำให้มีการเคลื่อนไหวของลำไส้ดีขึ้นและเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในช่องท้อง ทำให้อาการปวดท้องลดลงได้

VSL number 3

VSL No.3 เป็น probiotics แบบ cocktail ที่มีจุลินทรีย์ที่มีชีวิตในรูปแบบ lyophilized ประกอบด้วยจุลินทรีย์หลายสายพันธุ์ ได้แก่ *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*) *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*) และ *Streptococcus salivarius thermophilus*

Kim¹⁶ ทำการศึกษาแบบ parallel group, double blind RCT ในผู้ป่วย IBS จำนวน 48 รายที่มีอาการอึดแน่นท้องเด่น (โดยวัดจาก 100-mm visual analogue scale (VAS) ของ abdominal bloating ≥ 24) โดยใช้ VSL No.3 ซึ่งเป็นผงที่มีจุลินทรีย์มีชีวิตอยู่ 450 ล้านตัว/ซอง ละลายในโยเกิร์ตรับประทานตอนเช้าและเย็น เป็นระยะเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ พบว่า เมื่อวัดด้วย VAS ไม่มีความแตกต่างกันของอาการอึดแน่นท้องในกลุ่มที่ได้ probiotics เทียบกับกลุ่มควบคุม แต่พบว่า อาการมีลมในท้อง (flatulence) ลดลงในช่วง 4 สัปดาห์แรกหลังการรักษา ($p=0.014$) และตลอดช่วงการรักษาทั้งหมด ($p=0.011$) รวมทั้งพบว่า colonic transit ช้าลงเมื่อวัดด้วยภาพรังสีของ ¹¹¹In charcoal ($p=0.05$) ซึ่งสาเหตุที่ทำให้มีอาการมีลมในท้องลดลง อาจเนื่องมาจาก probiotics ที่ใช้มีผลในการลด pro-inflammatory cytokines และเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของลำไส้

ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน มีหลักฐานการศึกษาทางคลินิกสำหรับการรักษาด้วยเชื้อจุลินทรีย์ *Bifidobacteria infantis* B5624 และ VSL No.3 อยู่ในระดับ B ซึ่งหมายถึงมีการศึกษาที่ให้ผลบวกเป็นส่วนใหญ่

ส่วนการรักษาด้วย *Bifidobacterium animalis* และ *Lactobacillus plantarum* 299V มีหลักฐานการศึกษาทางคลินิกระดับ C ซึ่งหมายถึง การศึกษาที่ให้ผลบวก น่าจะมีประโยชน์แต่จำนวนตัวอย่างอาจไม่มากพอที่จะสรุปได้ชัดเจน

ข้อจำกัดของการศึกษาประสิทธิภาพของ probiotics ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน ได้แก่



1. ผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนมีความหลากหลายของอาการทางคลินิก การวิจัยอาจมีขนาดตัวอย่างไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่างนี้
2. ประโยชน์ที่ได้รับเนื่องมาจาก probiotics อาจเป็นเพียงอาการที่ดีขึ้นบางอย่างเท่านั้น ซึ่งแต่ละการศึกษาอาจวัดผลลัพธ์ที่แตกต่างกันไป
3. ความหลากหลายของชนิด probiotics ทำให้การศึกษาเปรียบเทียบทำได้ยาก การนำ probiotics ไปใช้รักษาผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนจึงต้องคำนึงถึงสายพันธุ์ที่จะนำมาใช้ และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นอาจแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มอาการ

ความปลอดภัยของการใช้ probiotics

จากการศึกษาโดย Boyle, Robins-Browne และ Tang ในปี ค.ศ.2006¹⁸ และรายงานการทำ systematic review เรื่องความปลอดภัยในการใช้ probiotics ในปี ค.ศ. 2010¹⁹ สรุปได้ว่า probiotics มีความปลอดภัยสูง มีรายงานผู้ป่วยเบาหวานที่มีฟีที่ดับจากเชื้อ *Lactobacillus rhamnosus*²⁰ และลิ้นหัวใจอักเสบจากเชื้อ *Lactobacillus rhamnosus* ในผู้ป่วยที่ถอนฟัน²¹ โดยพบว่าเป็นเชื้อเดียวกันกับ probiotics ที่รับประทานก่อนหน้านี้ อย่างไรก็ตามการเพาะเชื้อจากเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อและการใช้เทคนิคทางพันธุศาสตร์ยังไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นสายพันธุ์เดียวกันหรือไม่และอาจเป็นการปนเปื้อนได้

ยังไม่เคยมีรายงานการเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตแม้ว่าผู้ป่วยจะมีเยื่อบุทางเดินอาหารผิดปกติเช่นในผู้ป่วย inflammatory bowel disease แต่มีรายงานการเสียชีวิตในทารกที่มี short bowel syndrome และผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบรุนแรงที่ได้ probiotics ซึ่งอาจเป็นผลจากลำไส้ขาดเลือด แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน

การใช้ probiotics ในหญิงมีครรภ์ ยังไม่พบผลข้างเคียงในการทำให้ทารกเกิดความพิการหรือคลอดผิดปกติ นอกจากนี้พบว่าการดูดซึมของ probiotics เข้าทางกระแสโลหิตเกิดขึ้นได้น้อยมาก จึงไม่พบ probiotics ผ่านมาทางน้ำนมของมารดา แม้จะมีรายงานการพบเชื้อ *Lactobacillus reuteri* ทางน้ำนมแต่นั้นเป็นเพราะการปนเปื้อน²²

ผู้ป่วยที่ต้องเฝ้าระวังอย่างมากหากใช้ probiotics ได้แก่ ทารกคลอดก่อนกำหนดหรือมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และผู้ป่วยที่ต้องเฝ้าระวัง ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใส่ central venous catheter มีผนังเยื่อปอดอักเสบที่ได้รับ probiotics ผ่านทาง jejunostomy ได้รับ broad spectrum antibiotic ใช้ probiotics ที่สามารถเกาะติดผนังลำไส้ได้แน่น รวมทั้งผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจที่ได้รับ *Lactobacillus*

สรุป

Probiotics เป็นทางเลือกที่น่าสนใจในการรักษาผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนมีความปลอดภัยสูง และมีหลักฐานว่าสามารถทำให้อาการของลำไส้แปรปรวนดีขึ้น แต่การนำมาใช้ต้องพิจารณาถึงสายพันธุ์ของ probiotics เช่น *Bifidobacterium infantis* 35624, *Lactobacillus plantarum* ช่วยลดอาการปวดท้อง *Bifidobacterium animalis* ช่วยลดอาการปวดท้องในผู้ป่วย IBS-C และเพิ่มการขับถ่ายในกรณีถ่ายน้อยกว่า 3 ครั้ง/สัปดาห์ ส่วน VSL No.3 ช่วยลดอาการมีลมในท้องได้ดี นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์ว่ามีปริมาณเหมาะสมหรือไม่ เนื่องจากการขนส่งหรือการเก็บรักษาอาจทำให้เชื้อจุลินทรีย์ใน probiotics ตาย

เอกสารอ้างอิง

1. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40:207-22.
2. Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1557-67.
3. Bolino CM, Bercik P. Pathogenic factors involved in the development of irritable bowel syndrome: focus on a microbial role. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:961-75, ix.
4. Halder SL, Talley NJ. Functional Dyspepsia: A New Rome III Paradigm. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10(4):259-72.



5. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EM, et al. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology*. 2006;130:1412-20.
6. Kassinen A, Krogius_Kurikka L, Makivuokko H, Rinttila T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24-33.
7. Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology*. 2010;139:1808-12.
8. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2650-61.
9. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
10. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1033-49; quiz 1050.
11. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325-32.
12. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541-51.
13. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1581-90.
14. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:475-86.
15. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized



- study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1143-7.
16. Kim HJ, Vazquez Rogue MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL No.3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17:687-96.
 17. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S168-71.
 18. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MA. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1256-64.
 19. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:687-703.
 20. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1159-60.
 21. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JMT. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5:290-2.
 22. Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Can Fam Physician*. 2011;57:299-301.