

The Effect of Probiotic Supplementations on Cognitive Function in Patients with Primary and Secondary Alzheimer

Azadeh Agahi¹, Gholamali Hamidi^{2*}, Mahmoud Salami³, Azam Alinaghypour⁴,
Reza Daneshvar Kakhaki⁵, Masoud Soheili⁶

1. MSc Student of Physiology, Department of Medical Basic Sciences, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

2. Associate Professor, PhD of Physiology, Department of Medical Basic Sciences, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

3. Professor, PhD of Physiology, Department of Medical Basic Sciences, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

4. MSc of Physiology, Department of Medical Basic Sciences, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

5. Associate Professor, Neurologist, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

6. PhD of Proteomics, Department of Medical Basic Sciences, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

Received: 29 Nov 2017, Accepted: 21 Jan 2018

Abstract

Background: Alzheimer's disease (AD) is a most common neurodegenerative disorder. The aim of this study was to investigate the effect of probiotic on cognitive function in patients with Alzheimer disease.

Materials and Methods: This clinical trial was conducted among 48 AD patients. The patients were randomly divided into two groups (n=23 in control group and n=25 in probiotic group) treating with capsules 500mg containing maltodextrine (control group) and probiotic supplementation (probiotic group) for 12 weeks. Mini-mental state examination (MMSE) and TYM test score was recorded in all subjects before and after treatment.

Results: After 12 weeks intervention, compared with the control group, the probiotic treated, patients with mild degree of Alzheimer disease showed an improvement in the MMSE, TYM score ($p < 0.0001$).

Conclusion: Our current study demonstrated that probiotic consumption for 12 weeks positively affects cognitive function in mild degree of AD.

Keywords: Alzheimer, Cognitive function, Probiotic

*Corresponding Author:

Address: Department of Medical Basic Sciences, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

Email: hamiidi@yahoo.com

تأثیر مکمل‌های پروبیوتیکی بر روی عملکرد شناختی بیماران مبتلا به آلزایمر اولیه و ثانویه

آزاده آگاهی^۱، غلامعلی حمیدی^{۲*}، محمود سلامی^۳، اعظم علی نقی پور^۴، رضا دانشور کاخکی^۵، مسعود سهیلی^۶

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه علوم پایه پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۲. دانشیار، دکترای فیزیولوژی، گروه علوم پایه پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۳. استاد، دکترای فیزیولوژی، گروه علوم پایه پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۴. کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه علوم پایه پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۵. دانشیار، متخصص مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۶. دکترای تخصصی پروتئومیکس، گروه علوم پایه پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۸، تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۱

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر، شایع‌ترین اختلال نورودژنراتیو است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر پروبیوتیک بر عملکرد شناختی بیماران آلزایمری بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۴۸ بیمار آلزایمری انجام شده است. بیماران به طور تصادفی به دو گروه (۲۳ نفر در گروه کنترل و ۲۵ نفر در گروه پروبیوتیک) تقسیم شدند که تحت درمان با کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرم مالتودکسترین در گروه کنترل و مکمل پروبیوتیکی در گروه پروبیوتیک برای ۱۲ هفته قرار گرفتند. امتیاز آزمون MMSE و TYM از همه بیماران قبل و بعد از درمان ثبت شد.

یافته‌ها: پس از ۱۲ هفته مداخله، امتیاز آزمون MMSE و TYM بیماران دچار درجات خفیف آلزایمر در گروه پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ($p < 0/0001$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان دهنده آن است که مصرف پروبیوتیک، دارای اثرات مثبت بر عملکرد شناختی در درجات خفیف بیماری آلزایمر بوده است.

واژگان کلیدی: آلزایمر، عملکرد شناختی، پروبیوتیک

*نویسنده مسئول: ایران، کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه علوم پایه پزشکی

Email: hamiidi@yahoo.com

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل زوال عقل مرتبط با سن بوده و از جمله بیماری‌هایی است که شیوع آن در سراسر جهان به سرعت در حال افزایش است (۱).

این بیماری یک اختلال عصبی تدریجی و پیشرونده سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که به وسیله آسیب عمیق عملکرد شناختی و حافظه مشخص می‌شود (۲). به علاوه، شامل یک‌سری فرآیندهای التهابی با افزایش بیان پروتئین‌های فاز حاد اینترلوکین ۶ می‌باشد. مشخص شده است که میزان سرمی اینتر لوکین‌های ۱، ۴ و ۱۰ و اینتر فرون گاما مرتبط با شدت بیماری آلزایمر تغییر می‌کند (۳).

علل اصلی بروز این بیماری عبارت است از هایپرفسفوریل شدن پروتئین‌های تائو، تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری داخل سلولی و تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئیدی در فضای خارج سلولی که اغلب شامل پپتیدی متشکل از ۴۰ یا ۴۲ اسید آمینه می‌باشد (۴). به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو نقش اصلی را در زمینه این بیماری‌زایی داشته باشد. پروتئین بتا آمیلوئید در داخل نورون‌ها و در فاصله بین آن‌ها رسوب می‌کند و با ایجاد التهاب و واکنش استرس اکسیداتیو باعث کاهش یادگیری، حافظه و بروز نورودژنراسیون در هیپوکمپ، قشر مغز (۵)، کاهش انعطاف پذیری سیناپسی و اختلال عملکرد عصبی می‌گردد (۶).

نشان داده شده که برخی بیماری‌های متابولیکی از جمله افزایش قند خون، افزایش چربی خون، مقاومت به انسولین، چاقی و بیماری‌های اتوایمیون با پیشرفت آلزایمر در ارتباط هستند (۷).

سه داروی مهار کننده کولین استراز (دونیزیل، ریواستیگمین و گالانتامین) در درمان آلزایمر خفیف تا شدید به کار می‌روند و آنتاگونیست گیرنده های ان-متیل در آسپاراتات (ممانتین) برای آلزایمر متوسط تا شدید کاربرد دارند (۸). با توجه به نتایج ناامید کننده درمان‌های کنونی برای

اختلالات شناختی بیماران آلزایمر، یافتن داروهای بهتر و مؤثرتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

دردستگاه گوارش انسان، 1×10^{13} تا 1×10^{14} میکروارگانسیم ساکن هستند (۹). شواهد فراوان نشان می‌دهد که این جوامع میکروبی روده می‌توانند تا حد زیادی تمام جنبه های فیزیولوژی از جمله ارتباطات مغز-روده، عملکرد مغز و حتی رفتار را تحت تاثیر قرار دهند (۱۰). برای منعکس کردن مداخلات بین میکروبیوتای روده، روده و سیستم عصبی مرکزی، اصطلاح محور مغز-روده-میکروبیوتا معرفی شده است. میکروبیوتا عملکرد مغز را تحت تاثیر قرار داده و مغز هم ترکیب میکروبیوتا را از طریق اثرگذاری بر گوارش تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۱).

پروبیوتیک‌ها، میکروارگانسیم‌های زنده ای هستند که در صورت مصرف به اندازه کافی، سبب بهبود سلامت میزبان می‌شوند (۱۲). به منظور بهبود اثر پروبیوتیک‌ها ترکیب مختلفی از گونه‌های باکتریایی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. شایع‌ترین آن‌ها، مخلوطی از لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدو باکتری‌ها است (۱۳). پروبیوتیک‌ها طیف وسیعی از اثرات را در مطالعات انسانی و حیوانی دارند (۱۴)، برای مثال تجویز بیفیدو و باکتریوم در موش‌هایی که در معرض تست شنای اجباری قرار گرفته بودند باعث تغییرات نوروشیمیایی و کاهش واکنش‌های التهابی شد و این قابلیت ضد افسردگی پروبیوتیک تجویز شده را نشان می‌دهد (۱۵). هم‌چنین، پروبیوتیک‌ها از طریق کاهش آسیب‌های التهابی و افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، استرس اکسیداتیو را مهار می‌کنند (۱۶).

در این تحقیق، ما تلاش کرده ایم تا با استفاده از سوبه های خاصی از باکتری های موثر در تولید مولکول‌های درگیر در حافظه و یادگیری، مانند استیل کولین، میزان تغییرات شناختی در بیماران آلزایمری در فازهای اولیه و ثانویه بیماری را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

این آزمایش به صورت کارآزمایی بالینی کنترل‌شده، تصادفی و دوسوکور می‌باشد. انتخاب تصادفی بیماران، از محققان و افراد، تا زمانی که تجزیه و تحلیل تمام شود، پنهان شده بود. بر همین اساس، ثبت نام افراد در مرکز سالمندان انجام شد و رضایت نامه آگاهانه از تمام بیماران دریافت شد. این تحقیقات توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان تصویب شده و در وب سایت ایرانی برای ثبت نام آزمایشات بالینی، به ثبت رسیده است.

شرکت کنندگان واجد شرایط برای ورود به مطالعه، بین ۶۵ تا ۹۰ سال سن داشتند و در مرکز سالمندان گلابچی و میعاد کاشان و قاصدک تهران، از ابتدای خرداد ماه تا انتهای مرداد ماه ۱۳۹۶ (به مدت سه ماه) تحت نظر قرار گرفتند. همه افراد براساس شدت بیماری، سن، جنسیت، نمره ی آزمون

MMSE و TYM همسان سازی شدند. بیماران مبتلا به اختلالات متابولیک (از جمله دیابت و فشار خون بالا)، عفونت‌های مزمن و سایر اختلالات بالینی مربوطه (مانند صرع و مشکلات گوارشی)، ظرف مدت ۴ هفته قبل از مطالعه، حذف شدند.

تعداد نمونه با در نظر گرفتن فاصله اطمینان ۹۵ درصد، خطای نوع اول ($\alpha=0.05$)، خطای نوع دوم ۲۰ درصد ($\beta=0.2$)، توان آزمون ۸۰ درصد و اختلاف میانگین توتال آنتی اکسیدانت ۱۸۰ میلی مول در لیتر برای هر گروه ۲۵ نفر تعیین می‌گردد. ضمناً، با در نظر گرفتن احتمال ۲۰ درصد خروج نمونه، در نهایت تعداد ۳۰ نفر نمونه مورد نیاز است که ۳۰ نفر برای گروه دریافت کننده ترکیب پروبیوتیک و ۳۰ نفر برای گروه پلاسبو در نظر گرفته می‌شود.

$$n = \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 \left(\frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{2} \right)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = \frac{\left(z_{1-\frac{0.05}{2}} + z_{1-0.2} \right)^2 \left(\frac{2111/10^2 + 240/90^2}{2} \right)}{(180/100)^2} = 29$$

این تست شامل پنج قسمت بوده و مجموع امتیازات ۳۰ می‌باشد. با امتیاز ۲۷ از ۳۰ فرد نرمال محسوب می‌شود. امتیاز ۲۶-۱۰ به عنوان آلزایمر ملایم تا متوسط در نظر گرفته می‌شود. آلزایمر شدید شامل امتیازهای کمتر از ۱۰ می‌باشد (۱۷).

۱) تشخیص زمان و مکان (۱۰ امتیاز) ، ۲) تمرکز و تکرار (۳ امتیاز)، ۳) دقت و محاسبه (۵ امتیاز)، ۴) یادآوری (۳ امتیاز) و ۵) گفتار (۹ امتیاز)

ارزیابی TYM

امتیاز این بخش از ۵۰ محاسبه شده است. امتیاز ۳۳ تا ۴۵ به عنوان آلزایمر خفیف، امتیاز ۳۳-۲۵ به عنوان درجه متوسط و امتیاز زیر ۲۵ به عنوان درجه شدید بیماری در نظر

تعداد نهایی بیماران در گروه کنترل، ۲۳ نفر (۱۳ زن و ۱۰ مرد) و در گروه پروبیوتیک، ۲۵ نفر (۱۸ زن و ۷ مرد) بوده است. از شرکت کنندگان خواسته شد که فعالیت بدنی و رژیم غذایی خود را طی ۱۲ هفته مطالعه، تغییر ندهند.

ارزیابی‌های شناختی در بیماران

ابتدا بیماران توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب برای تایید بیماری معاینه شدند. برای ارزیابی شناخت در افراد مبتلا به آلزایمر، آزمون MMSE و TYM توسط دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی کارآموده و تحت نظر نورولوژیست دو مرتبه (ابتدای مداخله و بعد از ۱۲ هفته) از تمامی بیماران گرفته شد.

ارزیابی MMSE

میلی گرم درآمد. این کپسول‌ها به تعداد یک عدد در روز تجویز شدند.

تحلیل آماری

پس از بررسی با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف‌ها، برای آنالیز داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و برای مقایسه میانگین آزمون MMSE و TYM از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. مقدار $p < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام گرفت.

یافته‌ها

۱- اثر پروبیوتیک بر میانگین آزمون MMSE در بیماران مبتلا به درجات مختلف بیماری برای بررسی اثر پروبیوتیک بر اساس درجه شدت بیماری، مبتلایان را به دو گروه فاز ثانویه یا شدید (امتیاز کمتر از ۱۰) و فاز اولیه یا خفیف (امتیاز آزمون ۱۰-۲۶) تقسیم کردیم. میانگین آزمون MMSE در گروه‌های مختلف با تکنیک توکی اندازه‌گیری شد. نتایج آزمون نشان داد که میانگین آزمون MMSE در گروه‌های مختلف با توجه به شدت بیماری تغییر معناداری داشت ($F(7, 110) = 12/54, p < 0/0001$). بر طبق نمودار ۱، در مبتلایان به درجه خفیف آلزایمر، میانگین آزمون MMSE در گروه کنترل قبل و بعد از مداخله به ترتیب $15 \pm 1/15$ و $14/5 \pm 1/26$ بوده است. هم‌چنین میانگین این آزمون در گروه پروبیوتیک قبل و بعد از مداخله به ترتیب $15 \pm 1/15$ و $15/1 \pm 1/55$ بوده است. از سوی دیگر، در مبتلایان به درجه شدید آلزایمر، میانگین آزمون MMSE در گروه کنترل قبل و بعد از مداخله به ترتیب $51 \pm 0/54$ و $51 \pm 0/51$ و نیز میانگین این آزمون در گروه پروبیوتیک قبل و بعد از مداخله به ترتیب $78 \pm 0/78$ و $81 \pm 0/81$ بوده است. در مقابل، میانگین آزمون MMSE در گروه کنترل در مبتلایان به درجه خفیف بیماری نسبت به درجه شدید، تغییر معنادار

گرفته می‌شود. امتیاز ۴۶-۵۰ نیز حالت نرمال محسوب می‌شود (۱۸).

۱) تشخیص زمان و مکان (۱۰ امتیاز)، ۲) تمرکز و تکرار (۲ امتیاز)، ۳) حافظه وقایع تاریخی گذشته (۳ امتیاز)، ۴) محاسبه ساده ریاضی (۴ امتیاز)، ۵) بیان کلمات (۴ امتیاز)، ۶) شباهت دو حیوان و دو میوه (۴ امتیاز)، ۷) نام گذاری تصاویر (۵ امتیاز)، ۸) توانایی اتصال اشکال هندسی خاص (۳ امتیاز)، ۹) مهارت بیان ساعت (۴ امتیاز)، ۱۰) تکرار جمله (۶ امتیاز)، ۱۱) امتیاز دهی بر اساس میزان کمک به بیمار (۵ امتیاز).

گروه درمانی یا پروبیوتیکی

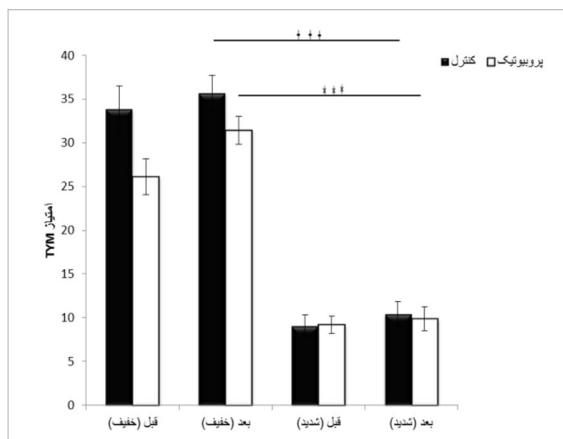
در گروه مداخله، بیماران دو کپسول پروبیوتیکی ۵۰۰ میلی‌گرم با دو ترکیب متفاوت و مجزا به صورت یک روز در میان در طی سه ماه یا ۱۲ هفته دریافت کردند. ترکیب اول پروبیوتیک‌ها حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (۱۰۹) واحد تشکیل کلنی بر گرم بر ۵۰۰ میلی‌گرم، لاکتوباسیلوس فرمنتوم (۱۰۹) واحد تشکیل کلنی بر گرم بر ۵۰۰ میلی‌گرم و لاکتوباسیلوس پلانتروم (۱۰۹) واحد تشکیل کلنی بر گرم بر ۵۰۰ میلی‌گرم) و ترکیب دوم پروبیوتیک‌ها حاوی بیفیدوباکتریوم بیفیدوم (۱۰۹) واحد تشکیل کلنی بر گرم بر ۵۰۰ میلی‌گرم، بیفیدوباکتریوم لاکتیس (۱۰۹) واحد تشکیل کلنی بر گرم بر ۵۰۰ میلی‌گرم و بیفیدوباکتریوم لانگوم (۱۰۹) واحد تشکیل کلنی بر گرم بر ۵۰۰ میلی‌گرم) بوده است. قابل ذکر است که ترکیبات فوق به شکل پودر از شرکت میلاد فارمد و زیست تخمیر تهیه شد و با دستگاه، به فرم کپسول در آمد.

گروه دارونما یا کنترل (پلاسبو)

گروه کنترل، کپسول‌های هم رنگ (نارنجی) حاوی مالتو دکسترین دریافت کردند. استفاده از مالتو دکسترین در این کپسول‌ها هم به دلیل وجود این ترکیب در کپسول‌های پروبیوتیکی به عنوان حامل بوده است. محتویات این کپسول‌ها هم به صورت پودر تهیه شد و به فرم کپسول‌های ۵۰۰

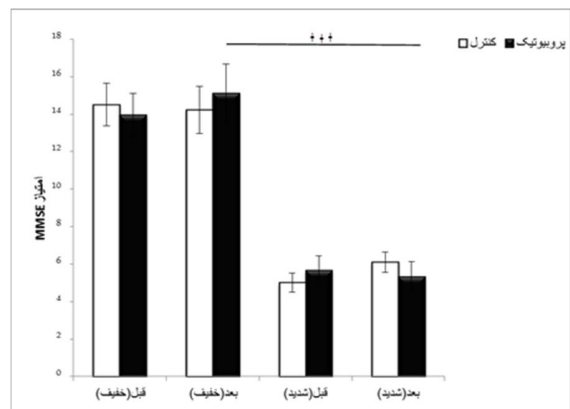
داشته است ($p < 0/0001$)، $F(7, 110) = 30/55$. بر طبق نمودار ۲، میانگین تغییرات آزمون TYM مبتلایان به درجه خفیف بیماری در گروه کنترل، قبل و بعد از مداخله به ترتیب $2/67 \pm 33/83$ و $2/06 \pm 35/66$ بوده است. هم‌چنین میانگین تغییرات آزمون TYM در افراد مبتلا به درجه خفیف بیماری در گروه پروبیوتیک، قبل و بعد از مداخله به ترتیب $2/03 \pm 26/10$ و $1/61 \pm 31/40$ بوده است.

میانگین امتیازهای کسب شده گروه کنترل قبل و بعد از مداخله در مبتلایان به درجه خفیف بیماری نسبت به درجه شدید به طور معناداری تغییر یافته است ($p < 0/0001$). هم‌چنین، میانگین امتیازهای کسب شده گروه پروبیوتیک قبل و بعد از مداخله در مبتلایان به درجه خفیف بیماری نسبت به درجه شدید به طور معناداری تغییر پیدا کرده است ($p < 0/0001$).



نمودار ۲. اثر پروبیوتیک بر میانگین تغییرات آزمون TYM در بیماران مبتلا به درجات مختلف آلزایمر تجویز پروبیوتیک سبب بهبود میانگین امتیازهای آزمون TYM در درجات خفیف بیماری شده است. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار محاسبه شده است. (در فاز اولیه، تعداد بیماران در گروه پروبیوتیک ۱۰ نفر و در گروه کنترل ۶ نفر بوده است. در فاز ثانویه، تعداد بیماران در گروه پروبیوتیک ۲۱ نفر و در گروه کنترل ۲۲ نفر بوده است.)؛ +: مقایسه میانگین گروه کنترل در فازهای اولیه و ثانویه پس از مداخله؛ **: مقایسه میانگین گروه پروبیوتیک در فازهای اولیه و ثانویه پس از مداخله

داشته است ($p < 0/0001$). میانگین آزمون MMSE در گروه پروبیوتیک در مبتلایان به درجه خفیف بیماری نسبت به درجه شدید نیز به طور معناداری تغییر یافت ($p < 0/0001$). علاوه بر این، میانگین امتیازهای کسب شده در گروه پروبیوتیک قبل و بعد از مداخله، در مبتلایان به درجه خفیف بیماری نسبت به درجه شدید، به طور معناداری تغییر یافت ($p < 0/0001$).



نمودار ۱. اثر پروبیوتیک بر میانگین امتیازهای آزمون MMSE در بیماران مبتلا به درجات مختلف آلزایمر تجویز پروبیوتیک سبب بهبود میانگین امتیازهای آزمون MMSE در درجات خفیف بیماری شده است. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار محاسبه شده است. (در فاز اولیه، تعداد بیماران در گروه پروبیوتیک ۱۹ نفر و در گروه کنترل ۱۸ نفر بوده است. در فاز ثانویه، تعداد بیماران در گروه پروبیوتیک ۱۲ نفر و در گروه کنترل ۱۰ نفر بوده است.)؛ +: مقایسه میانگین گروه پروبیوتیک در فازهای اولیه و ثانویه پس از مداخله

۲- اثر پروبیوتیک بر میانگین آزمون TYM در

بیماران مبتلا به درجات مختلف آلزایمر

برای بررسی اثر پروبیوتیک بر اساس درجه شدت بیماری، مبتلایان را به دو گروه فاز ثانویه یا شدید (امتیاز کمتر از ۱۰) و فاز اولیه یا خفیف (امتیاز آزمون ۲۶-۱۰) تقسیم کردیم. میانگین آزمون TYM در گروه‌های مختلف با تکنیک توکی اندازه‌گیری شد.

نتایج آزمون نشان داد که میانگین آزمون TYM در گروه‌های مختلف با توجه به شدت بیماری تغییر معناداری

بحث

هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر مخلوط پروبیوتیک‌ها بر ویژگی‌های شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر بوده است. برای ارزیابی شناخت در افراد مبتلا به آلزایمر، آزمون MMSE و TYM تحت نظر نورولوژیست دو مرتبه از تمامی بیماران گرفته شد.

نتایج حاصل از بررسی تست‌های تشخیصی به قرار زیر است:

بر اساس بررسی تست‌ها به صورت جداگانه، بدون در نظر گرفتن فاکتورهای دیگر مانند درجه شدت بیماری و سن، تجویز پروبیوتیک‌ها اثر قابل توجهی در بهبود علائم تشخیصی بیماران ندارند. در طبقه بندی بیماران بر اساس سن نیز تفاوت شاخصی در تأثیر تجویز پروبیوتیک‌ها بر بیماران در گروه‌های سنی مختلف بالای ۶۵ سال مشاهده نشد که نشان دهنده آن است که اثر تجویز پروبیوتیک بر بیماران مستقل از سن است. در گروه بندی بیماران بر اساس شدت بیماری، تست MMSE و TYM نشان دهنده اثر قابل توجه تجویز پروبیوتیک بر بیماران دچار درجه خفیف در مقایسه با درجه شدید آلزایمر بوده است.

به طور کلی، طبق مطالعات انجام شده، آزمون TYM جهت غربالگری میزان نقص شناختی خفیف نسبت به آزمون MMSE حساس تر و دارای دقت بیشتری است (۱۹). از این رو در این مطالعه تلفیق دو تست مورد توجه قرار گرفته است.

در مطالعه انسانی قبلی، اکبری و همکاران نشان دادند که مصرف روزانه شیر حاوی پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، فرمنتوم و کازئی (۱۰۹ × ۲ واحد تشکیل کلنی بر گرم)، به میزان ۲۰۰ میلی لیتر در روز، می‌تواند سبب بهبود تست MMSE شود (۲۰). مطالعات اندکی در رابطه با در نظر گرفتن اثر مکمل پروبیوتیک در پدیده‌های رفتاری مغز انجام شده است. داوری و همکاران نتیجه گرفته اند که پروبیوتیک نقص حافظه فضایی، انتقال سیناپسی را در

حیوانات دیابتی ترمیم کرده و ارتقا می‌بخشد (۲۱). ترکیب پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس هلویتیکوس و رامنسوس (۲۲) یا لاکتوباسیلوس هلویتیکوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم (۲۳) در حافظه غیر فضایی و ترکیب بیفیدو باکتریوم لاکتیس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و فرمنتوم یا لاکتوباسیلوس کارواتوس و پلاتاروم (۲۴) بر حافظه فضایی تأثیر می‌گذارد. تحقیقات دیگری نشان دادند که از میان پروبیوتیک‌ها، لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدو باکتری‌ها خصوصاً سوش‌هایی نظیر لانگوم و هلویتیکوس اثر پذیری بیشتری بر رفتارهای شناختی و حافظه و یادگیری دارند (۲۵).

پروبیوتیک‌ها همچنین در سطح مکانیسم‌های مولکولی در انتقال سیناپسی ایفای نقش می‌کنند. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که باکتری‌ها در تولید نوروترانسمیترها و نورومدولانورها از جمله گاما آمینوبوتیریک اسید، نوراپی نفرین، سروتونین، دوپامین و استیل کولین (۲۶) ایفای نقش می‌کنند. گابا، عمده‌ترین نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که در فرونتال، تمپورال و کورتکس پاریتال بیماران آلزایمری کاهش می‌یابد. اختلال در سیگنالینگ گابا، با اضطراب و افسردگی، نقص در سیناپتوزن و اختلالات شناختی مرتبط است (۲۷). لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتری‌ها قادر به تولید گابا با متابولیزه گلوتامات هستند (۲۸). همه این موارد، پیشنهاد می‌کند که اختلال در عملکرد سیستم عصبی و غدد، رفتار و شناخت با میزان باکتری‌های روده در ارتباط می‌باشد و این که پروبیوتیک‌ها می‌توانند، حداقل از طریق کمک در سنتز انتقال دهنده‌های عصبی و بیان گیرنده‌ها، به عنوان ابزار قوی برای تنظیم فعالیت مدارهای مغزی جلوه کنند.

نتیجه‌گیری

تجویز پروبیوتیک‌ها بر اساس تست MMSE و TYM در بیماران مبتلا به درجه خفیف آلزایمر، به طور بارز

- levels of genetic risk for Alzheimer disease. 2013;70(3):320-5.
7. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* . 2002;297(5580):353-6.
8. Johannsen P. [Medical treatment of Alzheimer's disease]. *Ugeskrift for laeger*. 2006;168(40):3424-9.
9. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science (New York, NY)*. 2006;312(5778):1355-9.
10. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2011; 23(3):187-92.
11. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011;12(8):453-66.
12. Liong MT. Probiotics: a critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemic, and perimenopausal treatments. *Nutrition reviews*. 2007;65(7):316-28.
13. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(2):399s-405s.
14. Karimi O, Pena AS. Probiotics: Isolated bacteria strain or mixtures of different strains? Two different approaches in the use of probiotics as therapeutics. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(8):565-97.
15. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of psychiatric research*. 2008;43(2):164-74.
16. D'Souza A, Fordjour L, Ahmad A, Cai C, Kumar D, Valencia G, et al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on messenger RNA expression of caveolin-1, NOS, and genes

دارای اثر بهبود دهنده نسبت به مبتلایان به آلزایمر شدید می باشد.

پیشنهادات پژوهشی

- ۱- انجام مطالعات با گونه های ترکیبی دیگر پروبیوتیک
- ۲- مقایسه دوزهای مختلف باکتری های پروبیوتیک
- ۳- انجام مطالعه با زمان مداخله بیشتر با پروبیوتیک

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه دانشجویی است و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شده است که بدین وسیله از همکاری این معاونت تشکر به عمل می آید.

منابع

1. Chambon C, Wegener N, Gravius A, Danysz W. Behavioural and cellular effects of exogenous amyloid-beta peptides in rodents. *Behavioural brain research*. 2011;225(2):623-41.
2. Johannsen P. [Medical treatment of Alzheimer's disease]. *Ugeskrift for laeger*. 2006; 168(40):3424-9.
3. Leung R, Proitsi P, Simmons A, Lunnon K, Guntert A, Kronenberg D, et al. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. *PloS one*. 2013;8(6):e64971.
4. Chambon C, Wegener N, Gravius A, Danysz W. Behavioural and cellular effects of exogenous amyloid-beta peptides in rodents. *Behavioural brain research*. 2011;225(2):623-41.
5. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* . 2002;297(5580):353-6.
6. Protas HD, Chen K, Langbaum JB, Fleisher AS, Alexander GE, Lee W, et al. Posterior cingulate glucose metabolism, hippocampal glucose metabolism, and hippocampal volume in cognitively normal, late-middle-aged persons at 3

- regulating oxidative stress in the terminal ileum of formula-fed neonatal rats. *Pediatric research*. 2010;67(5):526-31.
17. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque IFM, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(3):Cd010783.18. Szczesniak D, Wojtynska R, Rymaszewska J. Test Your Memory (TYM) as a screening instrument in clinical practice: the Polish validation study. *Aging Ment Health*. 2013;17:863-8.
19. de Zande EV, Maria van de Nes JC, Jansen I, van den Berg MN, Zwart AF, Bimmel D, et al. The Test Your Memory (TYM) Test Outperforms the MMSE in the Detection of MCI and Dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(6):598-607.
20. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:256.
21. Davari S, Talaei SA, Alaei H, Salami M. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: Behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis. *Neuroscience*. 2013;240:287-96.
22. Smith CJ, Emge JR, Berzins K, et al. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;307:G793-802.
23. Arseneault-Breard J, Rondeau I, Gilbert K, et al. Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *Br J Nutr* 2012; 107:1793-1799.
24. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnestock M, Moine D et al.: The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* ncc3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011, 23:1132-1139.
25. Savignac, H.M., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2015). *Bifidobacteria* modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res* 287, 59-72.
26. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews Neuroscience* 2012; 13(10):701-12.
27. Mitew S, Kirkcaldie MT, Dickson TC, Vickers JC. Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and AD model mice. *Neurobiology of aging* 2013; 34(10):2341-51.
28. Lanctot, K.L., Herrmann, N., Mazzotta, P., Khan, L.R., and Ingber, N. (2004). GABAergic function in Alzheimer's disease: evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Can J Psychiat* 49, 439-453.