

# میکروبیوتای روده

مبانی، درمان و آینده

مؤلف: شاهین جوانمرد

# فهرست

- فصل ۱: مقدمه‌ای بر میکروبیوتای روده ۴
- فصل ۲: تاریخچه و روش تحقیق ۱۸
- فصل ۳: ترکیب میکروبیوتای روده ۴۹
- فصل ۴: میکروبیوتای روده؛ سلامتی و بیماری ۷۴
- فصل ۵: محور روده- مغز ۱۳۶
- فصل ۶: میکروبیوتای روده و رژیم غذایی ۱۵۸
- فصل ۷: عوامل موثر بر ترکیب و تنوع میکروبیوتای روده ۱۸۱
- فصل ۸: پتانسیل درمانی میکروبیوتای روده ۱۹۸
- فصل ۹: تاثیرات انواع رژیم‌های غذایی بر میکروبیوتای روده ۲۲۹
- فصل ۱۰: آینده تحقیقات میکروبیوتای روده ۲۳۴

## مقدمه‌ای بر میکروبیوتای روده

### اهداف فصل:

- تعریف و ترکیب میکروبیوتای روده
- اهمیت میکروبیوتای روده برای سلامت انسان
- مروری بر دستگاه گوارش انسان و میکروبیوتای بخش‌های مختلف آن

میکروبیوم<sup>۱</sup> چیست؟ این ممکن است یک سوال ساده به نظر برسد، اما دادن پاسخ قطعی و مختصر به این سوال چندان آسان نیست. پدیده‌های زیادی در درون انسان اتفاق می‌افتد که هنوز به طور کامل درک نشده‌اند، و دنیای میکروب‌های درون و بیرون بدن ما - میکروبیوم ما - نمونه‌ای از این موارد است. در طول ۱۵ سال گذشته، به مجموعه میکروب‌ها، عمدتاً باکتری‌ها، در روده بزرگ<sup>۲</sup> انسان که به طور کلی با سلامتی رابطه دارند، توجه زیادی شده است. اگرچه حتی در اواخر قرن بیستم اطلاعات زیادی درباره این مجموعه میکروبی وجود داشت، اما پیشرفت‌های عظیم در روش‌های توالی‌یابی اسید نوکلئیک<sup>۳</sup> و روش‌های بیوانفورماتیک در قرن بیست و یکم منجر به گسترش دانش مؤلفه‌های میکروبی اکوسیستم روده بزرگ شد. نام‌گذاری و تعریف این «جهان درون»<sup>۴</sup> به ویژه در محافل علمی و آکادمیک، خود موضوعی داغ است. اصطلاحات «میکروبیوم» و «میکروبیوتای» اغلب به جای یکدیگر برای اشاره به این دنیای پیچیده درونی استفاده می‌شوند، اگرچه اکنون در اجماع علمی، اولی به میکروارگانیسم‌ها و ژن‌های آنها اشاره می‌کند و دومی به مجموعه‌ای از میکروب‌های موجود در یک محیط مشخص اشاره دارد. این موجودیت میکروبی همچنین به طور عمومی به اصطلاح «بیوم»<sup>۵</sup> کوتاه می‌شود، اصطلاحی که، با این حال، بیشتر در علوم زیست محیطی برای توصیف جانوران و گیاهان سازگار با اقلیم‌های خاص، که اکوسیستم‌ها زیر مجموعه‌ای از آن هستند، استفاده می‌شود.

دلایل بیشتری از لحاظ معنای شناسی وجود دارد که تعریف میکروبیوم را به یک تلاش چالش برانگیز تبدیل می‌کند. بخشی از مشکل این است که علیرغم پیشرفت‌های بزرگی که در دو دهه اخیر و حجم وسیع پژوهش‌ها در حال انجام در این زمینه انجام شده است، هنوز چیزهای زیادی درباره میکروبیوم ناشناخته باقی مانده است. میکروبیوم روده از میان همه میکروبیوم‌های مختلف موجود در بدن و اطراف آن، بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است، تا حدی به دلیل اندازه، تنوع گونه‌های موجود و نقش محوری که در سلامت و بیماری ایفا می‌کند. تحقیقات میکروبیوم روده به ما کمک کرده است تا ارتباطات و مسیرهای ارتباطی موجود در درون و بین جوامع میکروب‌ها و عملکردهای گسترده‌ای که آنها انجام می‌دهند، از جمله عملکردهای ایمنی، گوارشی و متابولیک

1. Gastrointestinal (GI) system  
4. Nucleic acid  
7. Biome

2. Microbiome  
5. Universe within

3. Colon  
6. Microbiota



را درک کنیم. این منجر به برخی تغییرات اساسی در تفکر در رشته‌های مختلف بهداشتی شده است که پزشکی غربی را به دیدگاه دیرینه پزشکی شرقی در مورد سلامت به عنوان یک سیستم یکپارچه ذهن و بدن نزدیکتر کرده است. درهم تنیدگی تکاملی انسان و میکروب‌ها، این میکروارگانیسم‌ها را به بازیگران کلیدی سلامت انسان در هر دو سیستم پزشکی تبدیل کرده است. بنابراین، نگاه دقیق‌تر به تاریخچه میکروبیوم و پیشرفت‌های علمی در این زمینه، برای درک معنای این موضوع و پیامدهای آن برای پزشکان و بیماران مفید است.

## میکروب‌ها

میکروب‌ها قدمتی بیش از انسان‌ها دارند و در طول زمان، مکانیسم‌های تکاملی را فراهم کرده‌اند که انسان‌ها، گیاهان و سایر حیوانات را به آنچه امروز هستند تبدیل کرده‌اند. اعتقاد بر این است که سلول‌های یوکاریوتی مشترک برای همه موجودات زنده، نتیجه ادغام «شانسی» سلول‌های باستانی با باکتری‌ها هستند. جالب اینجاست که میتوکندری‌ها - اندامک‌هایی که در سیتوپلاسم یوکاریوت قرار دارند و وظیفه‌ی تامین انرژی سلولی را دارند - نتیجه همین عمل هستند، DNA خاص خود را دارند، که به ژنوم دوم معروف است. سلول میتوکندریایی در حالی که از نظر شکل متفاوت است و تعداد جفت‌های باز بسیار کمتری نسبت به ژنوم هسته‌ای انسان دارد، یک ویژگی اساسی در موجودات یوکاریوتی نقش حیاتی است که تصور می‌شود در پاسخ‌های التهابی<sup>۱</sup> بازی کنند. بنابراین به نظر می‌رسد که باکتری‌ها چیزی بیش از موجودات پذیرفته شده باشند: آنها با داشتن رابطه همزیستی با انسان، متحدان تکاملی هستند و عملکردهای تنظیمی حیاتی را انجام می‌دهند.

حضور همه‌گیر میکروب‌ها و تعامل آنها با سایر موجودات زنده نشان دهنده‌ی این است که انسان‌ها هم میزبان جوامع گسترده‌ای از میکروب‌ها هستند و بازیگران مهم این اکوسیستم میکروبی می‌باشند. حضور گسترده میکروب‌ها باعث شده است که برخی از دانشمندان در ابتدا به این نتیجه برسند که ما شاید بیشتر به عنوان میکروب دیده می‌شویم تا انسان، زیرا تصور می‌شد نسبت سلول‌ها و بنابراین تعداد ژن‌های میکروبی بیشتر از سلول‌های انسانی است. این تخمین اخیراً مورد تجدید نظر واقع شده است و پیشنهاد می‌شود که در میانگین نسبت سلول‌های میکروبی و سلول‌های انسانی شبه برابری وجود داشته باشد. با این وجود، تخمین زده می‌شود که تریلیون‌ها میکروارگانیسم در هر فرد وجود دارد، و به‌طور باورنکردنی‌تر اینکه مشخصات دقیق میکروبیوم هر فرد منحصر به فرد است.

هر میکروبیوم دارای تعادل ظریفی از انواع مختلف، قارچ‌ها، ویروس‌ها، سلول‌های دیگر و عمدتاً باکتری‌ها هستند. این میکروارگانیسم‌ها با کمک به هضم و استخراج مواد مغذی از غذا، متابولیسم دارو، و یا با آموزش پاسخ‌های خاص و اقدامات تطبیقی به سیستم ایمنی برای دفع و مبارزه با بیماری‌ها و پاتوژن‌ها، برای حفظ سلامت جسمی و روانی شخص با هم همکاری می‌کنند. میکروبیوم علاوه بر اینکه مختص هر فرد است، بسیار پویا است و به‌طور قابل توجهی از یک قسمت بدن ما به قسمت دیگر متفاوت است. به عنوان مثال، حدود یک هزار گونه مختلف باکتری روی پوست زندگی می‌کند، با ترکیبی از باکتری‌ها که از فردی به فرد دیگر و از دست یک فرد به دست دیگر متفاوت است. هر بار که دست فرد لمس می‌شود یا در معرض میکروبیوم غیر بومی قرار می‌گیرد، حتی اگر برای مدت کوتاهی باشد، مثلاً به هنگام باغبانی، تمیز کردن سبزیجات گل آلود یا نوازش حیوانات، ویژگی میکروبی ممکن است تغییر کند. درست مانند طبیعت، این اکوسیستم نیز تحت تأثیر تغییرات آب و هوایی قرار می‌گیرد: فضاها گرم و مرطوب مانند زیر بغل، انواع مختلفی از باکتری‌ها در مقایسه با مناطق

1. Inflammatory responses

2. Pathogen

در معرض خشکی مانند دست‌ها یا ساعدها را در خود جای می‌دهند. تغییرات موضعی شرایطی را فراهم می‌کند که برای گروه‌های غالب باکتری‌های موجود در هر مکان مطلوب است. به عنوان مثال، پوست تحت سلطه باکتری استافیلوکوک<sup>۱</sup>، دهان توسط استرپتوکوک<sup>۲</sup>، واژن توسط لاکتوباسیلوس<sup>۳</sup> و روده توسط باکتریوئیدها<sup>۴</sup> قرار دارد. حتی در هر یک از این محیط‌ها، میکروارگانیسم‌های بی‌شماری دیگر وجود دارد که هموستاز<sup>۵</sup> را بین داخل و خارج میکروبیوم تنظیم می‌کنند. در مقایسه روده کوچک و روده بزرگ، در روده کوچک زمان انتقال و حضور مواد هضم شده کوتاه و غلظت صفرا زیاد است، در حالی که در روده بزرگ، که سرعت جریان کمتری دارد و pH ملایم‌تری دارد، معمولاً جوامع میکروبی بزرگ‌تر، به‌ویژه انواع باکتری‌های بی‌هوازی<sup>۶</sup> مشاهده می‌شود.

### تشکیل میکروبیوم

علاوه بر توزیع فضایی، میکروبیوتای روده بر اساس سن نیز متفاوت است. به طور کلی، تنوع میکروبیوتا بین کودکی و بزرگسالی افزایش می‌یابد و در سنین بالاتر (بالای ۷۰ سالگی) کاهش می‌یابد. ساخت میکروبیوم ایده‌آل به زمان نیاز دارد. اینکه دقیقاً چه زمانی کار ساخت میکروبیوم هر فرد شروع می‌شود، کاملاً مشخص نیست. این اصل که ما با یک تخته سنگ پاک<sup>۷</sup> از لحاظ میکروبیومی به دنیا می‌آیم برای مدت طولانی یک دیدگاه رایج بود. با این حال، اخیراً پیشنهاد شده است که قرار گرفتن نوزاد در معرض برخی از میکروب‌ها ممکن است در داخل کیسه آمنیوتیک<sup>۸</sup> آغاز شود، که نشانگر آغاز روند کلونیزاسیون<sup>۹</sup> در رحم است. در حالی که این دیدگاه به چالش کشیده شده است، آنچه واضح است این است که ژنتیک میزبان، در شکل‌پذیری میکروبیوم، حتی در قبل از تولد تأثیرگذار است.

دوره‌ی بلافاصله پس از تولد<sup>۱۰</sup>، به طور گسترده به عنوان یک زمان حیاتی برای استقرار اولیه میکروبیوم در نظر گرفته می‌شود، زیرا فرآیند زایمان نقطه کلیدی در هنگام شروع قرار گرفتن کودک در معرض میکروب‌ها است. وجود میکروب‌ها در طول تولد و بعد از آن، دفاعی حیاتی در برابر عوامل بیماری‌زا برای نوزادان فراهم می‌کند و در عین حال پاسخ‌های التهابی را تنظیم می‌کند، همچنین عملکردهای هموستاتیک<sup>۱۱</sup> و متابولیک را برای حمایت از رشد آنها فراهم می‌آورد. زایمان تأثیر عمده‌ای بر کلونیزاسیون اولیه می‌گذارد، نوزادانی که به روش سزارین<sup>۱۲</sup> متولد می‌شوند ابتدا در معرض بسیاری از میکروب‌های استافیلوکوکوس ساکن روی پوست قرار می‌گیرند، در حالی که نوزادانی که به صورت واژینال متولد می‌شوند گونه‌های لاکتوباسیلوس بیشتری دریافت می‌کنند. بلافاصله پس از تولد، رژیم غذایی کودک شروع به شکل دادن به اشکال اولیه جوامع خاصی از میکروب‌ها می‌کند. آغوز<sup>۱۳</sup> - شکل بسیار مغذی و غلیظ شیر مادر که ابتدا توسط مادر تولید می‌شود - حاوی ترکیبی غنی از میکروارگانیسم‌ها و پروبیوتیک‌ها است که از سلامت و رشد جنین در خارج از رحم حمایت می‌کند. همچنین شیوه‌های تغذیه با شیر مادر و مدت زمان آن بر میکروبیوتای نوزاد تأثیر می‌گذارد.

به تدریج کودک از طریق تعامل با دنیای زنده، چه از اعضای خانواده، چه حیوانات خانگی یا صرفاً از بازی در باغ، در معرض باکتری‌های بیشتری قرار می‌گیرد. تا زمانی که کودک سه ساله شود، دارای یک میکروبیوم کامل خواهد شد که توسط عواملی همچون رژیم غذایی، محیطی و متغیرهای دیگر مانند استفاده‌های اولیه از آنتی

1. Staphylococcus  
4. Bacteroides  
7. tabula rasa  
10. postnatal  
13. Colostrum

2. Streptococcus  
5. Homeostasis  
8. amniotic sac  
11. homeostatic

3. Lactobacillus  
6. Anaerobic bacteria  
9. Colonization  
12. C-section delivery



بیوتیک‌ها و داروها تحت تاثیر قرار گرفته است.

قبل از تشکیل یک ترکیب نسبتاً پایدار، تنوع میکروبیوتای روده‌ی کودکان توسط باکتری‌های آکرمانسیا میکنی فیلا<sup>۱</sup>، باکتریوئیدها، ویلونلا<sup>۲</sup>، کلاستریدیوم کوکودیس<sup>۳</sup>، و کلاستریدیوم بوتولینوم<sup>۴</sup> غالب است. در حدود ۳ سالگی، میکروبیوتای روده کودکان با بزرگسالان قابل مقایسه است و سه شاخه میکروبی عمده شامل فیرمی کوتس‌ها<sup>۵</sup>، باکتریوئیدها و اکتینوباکترها<sup>۶</sup> غالب می‌شوند.

این دوره اولیه زندگی در حال حاضر به عنوان یک زمان حیاتی در تعریف ترکیب میکروبیوم شناخته می‌شود، که پاسخ‌های مناسب به بیماری حاد<sup>۷</sup> را همزمان با رشد کودک و کاهش احتمال ابتلا به اختلالات مختلف در مراحل بعدی زندگی را ممکن می‌سازد. پایه‌های اولیه میکروبیوم و تأثیر پایدار آن نشان‌دهنده ثبات و انعطاف پذیری در طول زمان است، چیزی که بسته به نوع شروع زندگی فرد ممکن است اثر مثبت یا منفی داشته باشد. برخی از افراد ممکن است پایه‌ای کمتر از ایده‌آل برای میکروبیوم خود داشته‌اند و این با نرخ فزاینده آلرژی<sup>۸</sup>، التهاب مزمن<sup>۹</sup>، و اختلالات خود ایمنی<sup>۱۰</sup> که در حال حاضر به طور فزاینده‌ای در سراسر جهان توسعه یافته رایج است، مرتبط است.

متعاقباً، در سنین بالاتر، رژیم غذایی و سیستم ایمنی تغییر می‌کند و به طور بالقوه بر ترکیب میکروبی روده انسان نیز تأثیر می‌گذارد. برای مثال، افراد مسن تمایل به کاهش بیفیدوباکتریوم<sup>۱۱</sup> و افزایش کلاستریدیوم و پروتئوباکتری دارند. کاهش بیفیدوباکتریوم بی‌هوازی به دلیل نقش آن در تحریک سیستم ایمنی با بدتر شدن وضعیت التهابی مرتبط است.

سال‌های اولیه همه چیز نیست، با این حال، اختلال در میکروبیوم - به عنوان مثال، پس از یک دوره مصرف آنتی‌بیوتیک یا سایر داروهایی که در ترکیب آن اختلال ایجاد می‌کند - می‌تواند اثر ماندگاری داشته باشد و حتی ممکن است منجر به عدم بازگشت برخی از گونه‌ها شود. علاوه بر این، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد سبک زندگی مدرن شهری به روش‌های ساده و در عین حال پیچیده تعادل میکروبیوم را تغییر می‌دهد و این ممکن است توضیح دهد که چرا نرخ آسم<sup>۱۲</sup> و آلرژی<sup>۱۳</sup> به موازات بهداشت و توسعه افزایش یافته است. اگرچه ابتدا اعتقاد بر این بود که این افزایش بهداشت، قرار گرفتن در معرض عوامل بیماری‌زا را کاهش داده است، که به نوبه خود بر ترکیب میکروبیوم و در نتیجه بر عملکرد سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارد، اکنون اعتقاد بر این است که عدم قرار گرفتن در معرض این عوامل، همزیستی باکتری‌ها با انسان را مختل می‌کند. این‌ها عواملی هستند که بروز و پیشرفت بیماری‌های مزمن را کاهش می‌دهند. در حالی که ارتباط علت و معلولی دقیق بین میکروبیوم و سلامت هنوز به طور کامل مشخص نشده است، پژوهش‌ها در این زمینه در حال یافتن ارتباط بین مشخصات میکروبیوم و بیماری‌های خاص - مانند دیابت نوع ۲ و بیماری التهابی روده - و حتی زایمان زودرس است. همچنین به نظر می‌رسد که دیس بیوز<sup>۱۴</sup> - به هم ریختگی تراز و توازن جوامع میکروبی - اثرات غیرمستقیم دیگری دارد و ممکن است به عنوان یک کاتالیزور<sup>۱۵</sup> برای مسائل بهداشتی گسترده تر عمل کند. به عنوان مثال، التهاب‌های ناشی از عدم تعادل میکروبیوم ممکن است با نوسانات هورمونی همراه باشد، که این خود نشان‌دهنده تأثیر ثانویه ی میکروب‌ها بر جنبه‌های مختلف دستگاه غدد درون ریز<sup>۱۶</sup> است. این تأثیرات همچنین می‌تواند اثرات هورمونی

1. Akkermansia muciniphila  
4. Clostridium botulinum spp  
7. Acute disease  
10. Auto-immune disorders  
13. Allergy  
16. Endocrine system

2. Veillonella  
5. Firmicutes  
8. Allergy  
11. Bifidobacterium (bifidobacteria)  
14. Dysbiosis

3. Clostridium coccoides spp  
6. Actinobacteria  
9. Chronic inflammation  
12. Asthma  
15. Catalyst

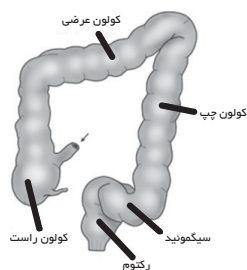
دیگری مانند بلوغ زودرس، ناباروری و علائم شدید یائسگی داشته باشد. همچنین توجه به این نکته مهم است که شروع یک مشکل سلامتی معمولاً با چندین مشکل سلامتی دیگر همراه است، زیرا زمانی که سیستم‌های بدن تحت فشار اضافی قرار می‌گیرند، باید برای تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از بیماری اولیه دوباره تنظیم شوند. این بدان معناست که ممکن است مشکلات بیشتری در ارتباط با اثرات مستقیم و غیرمستقیم دیس بیوز وجود داشته باشد. همچنین اعتقاد بر این است که میکروب‌ها نه تنها در پزشکی پیشگیری و درمانی، بلکه در مدیریت دارو، از جمله عوارض جانبی و سایر مداخلات پزشکی، مانند جراحی، نقش حیاتی دارند. به طور خاص، مشخص شده است که میکروارگانیسم‌ها می‌توانند به متابولیسم داروهای خاص کمک کنند، که نشان می‌دهد تغییرات در اثر برخی داروها بر افراد مختلف، یا حتی حساسیت به عوارض جانبی، می‌تواند به میکروبیوم‌های فردی مرتبط باشد. ارتباط احتمالی عواقب پس از عمل، مانند عفونت جراحی با فلور روده، به طور فزاینده‌ای در حال بررسی هستند. این درک ممکن است به کاهش بروز شرایط پیچیده و سخت کمک کند. این موضوع همچنین طیف وسیعی از اهداف درمانی را نشان می‌دهد که ممکن است از طریق مدیریت سلامت میکروبیوم به دست آید.

### میکروبیوم روده

بیشتر دانش میکروبیوتا از طریق بررسی نمونه‌های مدفوع به دست آمده است. مدفوع ما را در مورد انواع باکتری‌هایی که در قسمت آخر روده (راست روده) <sup>۱</sup> در دستگاه گوارش وجود دارند، آگاه می‌سازد. معمولاً فرض بر این است که انواع باکتری‌ها در سراسر روده مشابه هستند. با این حال، کولون <sup>۲</sup>، همانطور که جان کامینگز <sup>۳</sup> و جورج مک فارلین <sup>۴</sup> نشان داده اند، چه ترکیب میکروبیوتا یکسان باشد یا نه، فعالیت متابولیک باکتری به طور قابل توجهی در دو ناحیه پروگزیمال <sup>۵</sup> و دیستال <sup>۶</sup> متفاوت است.

محتوای کربوهیدرات <sup>۷</sup> کل دستگاه گوارش در کولون پروگزیمال (سکوم <sup>۸</sup>) حدود ۲۰ درصد است که در کولون دیستال (سیگموئید <sup>۹</sup>-رکتوم) به ۱۱ درصد کاهش می‌یابد. کاهش محتوای کربوهیدرات به دلیل تجزیه کربوهیدرات‌ها توسط میکروبیوتا است.

همانطور که کامینگز و مک فارلین اشاره می‌کنند، عملکرد گوارشی روده‌بزرگ عمدتاً شامل تجزیه کربوهیدرات‌ها (تخمیر) به اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه <sup>۱۱</sup> (SCFAs) توسط باکتری‌های در شرایط بی‌هوازی <sup>۱۱</sup> است. مواد هضم شده‌ای که وارد روده‌بزرگ می‌شوند قبلاً در معده و روده کوچک هضم شده است و فقط مواد غیرقابل هضم یا غیرقابل جذب توسط دستگاه گوارش انسان به روده‌بزرگ منتقل می‌شوند. در آنجا، غذا مخلوط شده و در ناحیه پروگزیمال (سکوم و کولون راست) به مدت ۶ تا ۲۱ ساعت نگه داشته می‌شود. سپس غذای هضم شده برای ذخیره و دفع از کولون عرضی <sup>۱۲</sup> به کولون چپ می‌رود. راست روده (رکتوم) که قسمت انتهایی روده‌بزرگ محسوب می‌شود، مدفوع را تا زمانی که با حرکات روده از مقعد خارج شود، ذخیره می‌کند (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱. نواحی تشریحی روده‌بزرگ (کولون) انسان

|                                     |                          |                      |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| 1. Rectum                           | 2. Colon                 | 3. John Cummings     |
| 4. George Macfarlane                | 5. Proximal              | 6. Distal            |
| 7. Carbohydrates                    | 8. Cecum                 | 9. Sigmoid           |
| 10. Short-chain fatty acids (SCFAs) | 11. Anaerobic conditions | 12. Transverse colon |



تخمین زده می‌شود که روزانه حدود ۱.۵ کیلوگرم غذای هضم شده وارد روده بزرگ می‌شود که در نهایت به صورت مدفوع با ۲۰۱ گرم در روز دفع می‌شود. زمان نگهداری غذای هضم شده در کل روده انسان حدود ۶۰ ساعت است. محصولات اصلی تخمیر باکتریایی در روده بزرگ عبارتند از اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (استیک اسید)، پروپیونیک و بوتیریک اسید (معمولاً در نسبت ۳: ۱: ۱)، گازهای هیدروژن و دی‌اکسید کربن، مقادیر کمی از اسیدهای چرب با زنجیره شاخه‌ای (منشاء گرفته از تخمیر)، آمینو اسیدها، آمونیاک، آمین‌ها و فنول‌ها. همچنین متان در کولون برخی از افراد تولید می‌شود. غلظت اسیدهای چرب در سکوم و کولون راست بیشتر است و به تدریج با حرکت به سمت نواحی دیستال کاهش می‌یابد. pH در سکوم در کمترین مقدار (۵.۵~) و در رکتوم به بالاترین میزان (۶.۹~) خود می‌رسد که منعکس کننده تولید اسیدها در تخمیر باکتریایی است. این موضوع نشان دهنده افزایش فعالیت تخمیری با افزایش در دسترس بودن بسترهای کربوهیدراتی مرتبط است. قابل توجه است که حدود ۹۵ درصد از اسیدهای چرب تولید شده در روده بزرگ توسط غشای مخاطی<sup>۱</sup> روده جذب می‌شود، با این حال غلظت اسیدهای چرب مدفوع به طور مستقیم منعکس کننده آنچه در این رابطه در خود کولون اتفاق می‌افتد نیست.

بنابراین، تا حدودی، زندگی واقعی میکروب‌ها در روده بزرگ برای ما پنهان می‌ماند. حتی روش‌های نمونه‌گیری داخلی هم کمک چندانی نمی‌کند، حتی تکنیک‌های تهاجمی (کولونوسکوپی و جمع‌آوری بیوپسی‌های مخاطی) که قادر به دسترسی به نواحی خاص روده هستند، مشکلات تفسیری مربوط به خود را دارند.

## کولونوسکوپی<sup>۲</sup>

کولونوسکوپی یک روش بالینی ضروری برای ارزیابی وضعیت مخاط کولون است. برای یک کولونوسکوپی موثر، محتویات روده بزرگ باید با روشی به نام "پاکسازی روده"<sup>۱</sup> از اندام شسته شود. این امر با نوشیدن مقادیر زیادی آب و همچنین مواد شیمیایی که باعث تخلیه روده بزرگ می‌شود، به دست می‌آید. آماده‌سازی‌های پاک کننده روده به طور کلی به سه گروه طبقه بندی می‌شوند: ۱- رایج ترین این پاک کننده‌های روده ملین‌های اسمزی<sup>۳</sup> هستند؛ اینها شامل موادی مانند فسفات سدیم<sup>۴</sup>، سترات منیزیم<sup>۵</sup> و مانیتول<sup>۶</sup> است که با خروج مایع از مخاط (فلوکس<sup>۷</sup>) و ورود به مجرای روده، محتوای آب روده را افزایش می‌دهد، ۲- ماکروگل‌ها<sup>۸</sup> اشکال مختلف پلی اتیلن گلیکول<sup>۹</sup> با وزن مولکولی متفاوت (۳۵۵۰ یا ۴۰۰۰ دالتون<sup>۱۰</sup>) و الکترولیت<sup>۱۱</sup> هستند. پلی اتیلن گلیکول یک پلیمر با وزن مولکولی بالا و غیرقابل جذب است که در محلول الکترولیت (نمک) رقیق تجویز می‌شود. در نتیجه اثر اسمزی پلیمر، مایعی جذب نمی‌شود، بنابراین محلول الکترولیت در روده بزرگ باقی می‌ماند و به عنوان شستشودهنده<sup>۱۲</sup> روده عمل می‌کند، و ۳- ملین‌های محرک<sup>۱۳</sup> مانند سنا<sup>۱۴</sup>، پیکوسولفات سدیم<sup>۱۵</sup> و بیزاکودیل<sup>۱۶</sup> عمدتاً با افزایش فعالیت ماهیچه صاف دیواره روده عمل می‌کنند و گذر مواد هضم شده را از طریق روده سرعت می‌بخشند. علاوه بر این، آنها همچنین ممکن است محتوای آب روده را افزایش دهند. هیچ دلیل نظری وجود ندارد که فرض کنیم این عوامل مختلف پاکسازی روده از نظر اثربخشی متفاوت خواهند بود، و انتخاب بین آنها عمدتاً به اولویت بیمارستان یا پزشک بستگی دارد. نوع روش پاکسازی روده انتخاب شده می‌تواند نتایج

|                         |                                 |                      |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|
| 1. Mucosal layer        | 2. colonoscopy                  | 3. Osmotic laxatives |
| 4. Sodium phosphate     | 5. Magnesium citrate            | 6. Mannitol          |
| 7. Efflux               | 8. Macrogols                    |                      |
| 9. Polyethylene glycol  | 10. Dalton: (با u یا Da نمادها) |                      |
| 11. electrolyte         | 12. Stimulant laxatives         | 13. Senna            |
| 14. Sodium Pico sulfate | 15. Bisacodyl                   |                      |

میکروبیولوژیکی را دستخوش تغییر کند. برای مثال، خروج آب از مخاط روده ممکن است سلول‌های باکتریایی مرتبط با آن را از سطح مخاط بشوید. با این وجود، حتی زمانی که باکتری‌ها در آب شسته شده شناسایی می‌شوند، تصمیم‌گیری در مورد اینکه آیا آنها روی مخاط زندگی می‌کنند یا آلاینده‌هایی هستند که از مایع مدفوع رقیق موجود پس از پاکسازی روده، دشوار است.

میکروبیوتای روده مهمترین عامل در حفظ سلامتی ما محسوب می‌شود. همان طور که گفته شد باکتری‌های روده چندین عملکرد مانند تخمیر غذا، محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا، تحریک پاسخ ایمنی و تولید ویتامین را انجام می‌دهند. به طور کلی، میکروبیوتای روده از ۶ شاخه تشکیل شده است که شامل فیرومی‌کوتس‌ها، باکترئیدت‌ها، اکتینوباکتری‌ها، پروتئوباکتری‌ها، فیوزوباکتریوم‌ها<sup>۴</sup> و وروکو میکروب‌ها<sup>۵</sup> می‌شوند که در این میان انواع فیرومی‌کوتسها و باکترئیدت‌ها عمده ترین آنها هستند. قارچ‌های موجود در میکروبیوتا روده که بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته اند عبارت اند از کاندیدا<sup>۶</sup>، ساکارومایسس<sup>۷</sup>، مالاسیا<sup>۸</sup> و کلادوسپوریوم<sup>۹</sup>. علاوه بر باکتری‌ها و قارچ‌ها، میکروبیوتای روده انسان حاوی ویروس‌ها، فاژها<sup>۱۰</sup> و آرکئاها<sup>۱۱</sup>، عمدتاً متانوبروی باکتر اسمیتی<sup>۱۲</sup> است. تعادل میکروبی روده ارتباط نزدیکی با بیماری‌ها و سلامت انسان دارد. در مقایسه با سایر نواحی بدن، دستگاه گوارش (GI) انسان دارای یک جامعه میکروبی فراوان است که حدود ۱۰۰ تریلیون میکروارگانیسم را جمع آوری می‌کند. مطالعات گسترده‌ای برای آشکار کردن رابطه مهم بین میکروبیوتای روده و فرآیندهای بیولوژیکی اساسی انسان انجام شده است. به عنوان مثال، پیشرفت‌های کنونی نشان داده است که میکروبیوتای انسان در استخراج مواد مغذی، متابولیسم، ایمنی، تحریک مراکز مغزی مسئول کنترل اشتها و مصرف غذا نقش دارد. میکروبیوتا ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلفی بر فرآیندهای بیولوژیکی تأثیر بگذارد. برای استخراج انرژی و مواد مغذی از غذا، میکروبیوتا به دلیل ژن‌های متابولیک همه کاره که آنزیم‌های منحصر به فرد مستقل و مسیرهای بیوشیمیایی را ارائه می‌کنند، نقش مهمی ایفا می‌کنند. علاوه بر این، بیوسنتز مولکول‌های فعال زیستی مانند ویتامین‌ها، اسیدهای آمینه<sup>۱۳</sup> و لیپیدها<sup>۱۴</sup> نیز به شدت به میکروبیوتای روده وابسته است. در مورد سیستم ایمنی، میکروبیوتای انسان با تولید مواد ضد میکروبی از میزبان در برابر عوامل بیماری‌زا خارجی محافظت می‌کند که در توسعه مخاط روده و سیستم ایمنی بدن از اهمیت بالایی برخوردار است.

میکروبیوتای روده پایداری، انعطاف پذیری و تعامل همزیستی با میزبان در شرایط سالم از خود نشان می‌دهد. پژوهش‌های زیادی در مورد تعریف میکروبیوتای روده "سالم" و ارتباط آن با عملکردهای فیزیولوژیکی میزبان انجام شده است.

نشان داده شده است که اجزای تشکیل دهنده میکروبیوتا با یکدیگر و با بافت میزبان در طول زمان تعامل دارند؛ میکروبیوتای روده به عملکردهای متابولیکی، دفاعی و تغذیه‌ای کمک می‌کند و تغییرات در ترکیب جوامع مخاطی مدفوع و روده با چندین نوع بیماری از جمله بیماری‌های التهابی روده، چاقی و سندرم متابولیک مرتبط است. میکروبیوتای روده به عنوان یک عضو مجزا در بدن انسان مورد توجه قرار می‌گیرد و فعالیت‌ها و متابولیت‌های آنها در روده اثرات فیزیولوژیکی و عصبی بسیاری دارد.

دستگاه گوارش یا روده متراکم‌ترین، متنوع‌ترین و پویاترین مجموعه میکروارگانیسم‌ها را در بین تمام نقاط داخل و روی بدن در خود جای می‌دهد. به عبارت ساده، دستگاه گوارش یک لوله عضلانی بزرگ است که غذای

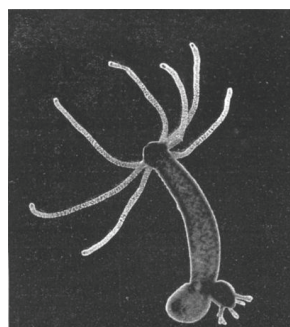
- |                  |                    |                                |
|------------------|--------------------|--------------------------------|
| 1. Firmicutes    | 2. Actinobacteria  | 3. Proteobacteria              |
| 4. Fusobacteria  | 5. Verrucomicrobia | 6. Candida                     |
| 7. Saccharomyces | 8. Malassezia      | 9. Cladosporium                |
| 10. Phages       | 11. Archaea        | 12. Methanobrevibacter smithii |
| 13. Amino acids  | 14. Lipids         |                                |



خورده شده از طریق آن حرکت می‌کند. دهان، حلق، مری، معده، روده کوچک و روده بزرگ را در بر می‌گیرد و به راست روده و مقعد ختم می‌شود. در محیط روده (به ویژه روده بزرگ)، میکروارگانیسم‌ها با سیستم‌های بدن از جمله سیستم عصبی، ایمنی و غدد درون ریز تعامل دارند.

در اینجا نگاهی به بخش‌های مختلف سیستم گوارشی بیاندازیم:

دستگاه گوارش شامل اندام‌های توخالی (لومن<sup>۱</sup>) از دهان تا مقعد است که دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهند. لومن ساختار لوله‌ای توخالی است که مواد غذایی به آن وارد می‌شود و مواد زائد از آن خارج می‌شود، این ساختار در ابتدایی‌ترین موجودات چند سلولی، از هیدرا<sup>۲</sup> (شکل ۲) به بعد، یافت می‌شود. در انسان، این دستگاه از نظر ساختاری و عملکردی بسیار تخصصی است. دهان و دندان‌ها اولین ساختارهای این دستگاه گوارشی در انسان هستند و توسط یک لوله عضلانی قدرتمند به نام مری به معده متصل می‌شوند. معده محلی است که فرآیندهای



گوارشی اصلی شروع می‌شود و بعد از هضم، غذا را در خود ذخیره می‌کند. روده کوچک سطح اصلی گوارش و جذب است. میکروارگانیسم‌های روده با فضای لومن و داخلی‌ترین لایه به نام مخاط<sup>۳</sup> مرتبط هستند. ترکیب میکروبی در طول دستگاه گوارش تغییر می‌کند، از تنوع و تعداد کم میکروب در مری و معده تا تنوع گسترده و تعداد زیاد در روده بزرگ متغیر است. روده بزرگ عمدتاً به عنوان یک مخزن برای ضایعات مواد غذایی عمل می‌کند و همچنین عمل جذب آب را از باقی مانده غذای ورودی انجام می‌دهد.

شکل ۱-۲. هیدرا

کولون از چهار قسمت تشکیل می‌شود. کولون صعودی<sup>۴</sup> از بالای سکوم شروع می‌شود و در سمت راست به سطح تحتانی کبد صعود می‌کند، جایی که به تندی به سمت چپ می‌چرخد - خم شدگی کبد<sup>۵</sup>. این نقطه شروع کولون عرضی<sup>۶</sup> است که یک قوس نرم با طول متغیر از راست به چپ را تشکیل می‌دهد که به طحال ختم می‌شود و به شدت به سمت پایین و عقب می‌چرخد و خم شدگی طحال<sup>۷</sup> را تشکیل می‌دهد و به کولون نزولی<sup>۸</sup> می‌پیوندد که در امتداد جناح چپ تا لبه لگن پایین می‌آید. در اینجا به کولون سیگموئید می‌پیوندد که هم در انتهای بالایی و هم در انتهای پایینی خود ثابت است، جایی که به راست روده می‌پیوندد. در این بین، روی لبه لگن<sup>۹</sup> خمیده و در طول مزانتر<sup>۱۰</sup> معلق است (شکل ۱ را ببینید).

قسمت عمده ی کولون صعودی و نزولی در موقعیت خلفی قرار می‌گیرند، در حالی که کولون عرضی بر روی یک مزانتری کوتاه متصل به دیواره خلفی شکم معلق است.

امنتوم بزرگ<sup>۱۱</sup> ورقه‌ای از مزانتر است که با اپیتلیوم صفاقی<sup>۱۲</sup> پوشیده شده و با بافت همبند<sup>۱۳</sup> چرب و شل پر شده است. امنتوم بزرگتر از مرز پایینی کولون عرضی معلق است و ساختاری شبیه پیش بند داخل شکمی را تشکیل می‌دهد و محل ذخیره چربی است که بخشی از دور شکم افراد میانسال چاق را تشکیل می‌دهد.

شریان مزانتریک فوقانی<sup>۱۴</sup> کولون صعودی و کولون عرضی پروگزیمال را تامین می‌کند و شریان مزانتریک

1. Lumen
4. ascending colon
7. splenic flexure
10. Mesentery
13. Loose connective tissue

2. hydra
5. hepatic flexure
8. descending colon
11. The greater omentum
14. The superior mesenteric artery

3. Mucosa
6. transverse colon
9. Pelvic brim
12. Peritoneal epithelium