

مروری

جایگزین‌های جدید آنتی‌بیوتیک به عنوان محرک‌های رشد و سلامت

دکتر سیدرضا هاشمی*^۱، دکترهما داودی^۲

۱- دکترای فیزیولوژی طیور، دانشکده علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان.

۲- دکترای ایمونولوژی، گروه میکروبی شناسی و ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

چکیده

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در حیوانات اهلی، به عنوان محرک رشد و سلامت (AGPs) از اواسط دهه ۱۹۵۰ به بعد مورد توجه قرار گرفت. این آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان افزودنی‌های خوراکی در مقادیر بسیار پایین (۵ تا ۲۰ قسمت در میلیون) برای ممانعت از رشد جمعیت میکروبی بیماری‌زا موجود در دستگاه گوارش و بهبود رشد و عملکرد حیوانات اهلی مورد استفاده قرار گرفتند. مصرف نسبتاً گسترده و جهانی آنتی‌بیوتیک‌ها در صنعت دامپروری، باعث ایجاد مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها، واکنش‌های آلرژیک در افراد حساس و خطرات مسمومیت مستقیم با این داروها و تهدید سلامت مصرف‌کنندگان شده است. ممنوعیت استفاده از آنتی‌بیوتیک از سال ۲۰۰۶ به عنوان محرک رشد و سلامت باعث گردید تا محققان جهان همواره به دنبال جایگزین مناسبی برای آنتی‌بیوتیک‌ها باشند. تحقیقات گسترده در مورد این جایگزین‌ها از دهه قبل آغاز گردیده است و می‌توان به بعضی از این جایگزین‌ها از قبیل پروبیوتیک‌ها، پریبیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها، یونوفرها، اسیدی فایرها و اسیدهای آلی و جدیداً به گیاهان دارویی و فایتوژنیک‌ها اشاره کرد. مطالعه حاضر به ارزیابی این ترکیبات به‌ویژه گیاهان دارویی و مکانیسم عمل آنها به عنوان محرک‌های جدید رشد و سلامت در حیوانات اهلی پرداخته است.

کلیدواژه‌ها: آنتی‌بیوتیک، محرک رشد و سلامت، گیاهان دارویی، فایتوژنیک، پروبیوتیک

* نویسنده مسؤول: دکتر سیدرضا هاشمی، پست الکترونیکی hashemi711@yahoo.co.uk

نشانی: گرگان، میدان بسیج، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان (پردیس ۲)، دانشکده علوم دامی، تلفن و نمابر ۴۴۴۰۰۹۳ - ۰۱۷۱

وصول مقاله: ۸۹/۷/۲۷، اصلاح نهایی: ۹۰/۲/۲۴، پذیرش مقاله: ۹۰/۵/۳

مقدمه

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در تغذیه دام و طیور به عنوان محرک رشد و سلامت (Antibiotic Growth Promoters: AGPs) از اواسط دهه ۱۹۵۰ به بعد با مجوز سازمان غذا و دارو (FDA) در ایالات متحده به کار گرفته شد (۱). این آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان افزودنی‌های خوراکی با دوز کمتر که معمولاً از یک پنجم تا یک دهم دوز درمان می‌باشد؛ برای ممانعت از رشد جمعیت میکروبی بیماری‌زا موجود در دستگاه گوارش و بهبود رشد و عملکرد دام و طیور مورد استفاده قرار می‌گیرند. براساس گزارش‌ها حدود ۸۷ درصد آنتی‌بیوتیک‌ها در صنعت دام و طیور برای درمان و کنترل عفونت‌ها و ۱۳ درصد آن برای مصارف تغذیه‌ای و به عنوان مکمل غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. تأثیر اصلی آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد، غیرمستقیم است. بدین نحو که از طریق ایجاد تغییراتی در فلور میکروبی دستگاه گوارش، مواد مغذی بیشتری در اختیار پرندگان قرار می‌گیرد (۲). با توجه به تحقیقات انجام شده؛ روش‌های زیر ممکن است به عنوان مکانیسم‌های پیشنهادی برای چگونگی عملکرد آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد مطرح باشند.

الف) ممانعت از رشد پاتوژن‌ها و ایجاد محیط مناسب برای باکتری‌های مفید در هضم و جذب مواد مغذی؛ ب) کاهش تعدادی از میکروارگانیسم‌های روده که الزاماً بیماری‌زا نیستند؛ اما می‌توانند موجب درجاتی از کاهش رشد گردند. نتیجه این عمل، عدم استفاده از گلوکز و اسیدهای آمینه‌ای مانند لیزین، سرین، آلانین، گلیسین و هیستیدین توسط این میکروب‌ها است که منجر به افزایش ذخیره شدن این مواد در بدن پرندگان خواهد شد؛ ج) کاهش هزینه نگهداری مربوط به تخریب و بازسازی اپیتلیوم روده و در نتیجه سهولت جذب مواد مغذی. زیرا پاسخ سلول‌های مخاطی روده نسبت به آنتی‌ژن‌ها یا فرآورده‌های متابولیکی میکروفلور طبیعی دستگاه گوارش، به شکل افزایش ضخامت دیواره این اندام است؛ د) کاهش تولید متابولیت‌های میکروبی که باعث افزایش جایگزینی موکوس در دستگاه گوارش و به دنبال آن کاهش رشد می‌گردد؛ از قبیل ترکیبات فنلی معطر (مانند فنل، ایندول و اسکاتال)، آمونیاک و محصولات حاصل از بیوترانسفورماسیون؛

ه) افزایش مصرف آب و غذا؛ و) از میان بردن میکروارگانیسم‌های مضر که باعث تحریک سیستم ایمنی پرنده می‌شوند. بنابراین به جای این که مواد مغذی در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گیرند؛ جهت ساختن پروتئین و ماهیچه‌ها به کار می‌روند؛ ز) پیشگیری از بیماری‌های حاد پاتولوژیکی.

اگرچه مکانیسم‌های ناشناخته دیگری هم وجود دارد که می‌تواند به صورت غیرمستقیم باعث بهبود رشد و سلامت موجودات گردند (۳). آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای تحریک رشد به خوراک دام و طیور افزوده می‌شوند؛ آنهایی هستند که از طریق دستگاه گوارش یا جذب نمی‌شوند (ویرجینیامایسین و فلاووفسفولیپول) و یا جذب آنها اندک (باسیتراسین) است؛ اما برخی از آنها مانند لینکومایسین پس از جذب و انتشار سریع در خون، بافت‌ها و دستگاه گوارش، توانایی تجمع در روده و حذف پاتوژن‌ها را دارند. پژوهشگران با نگاهی به آمار و ارقام جهانی، چنین برآورد کردند که در صنایع پرورش طیور ۵-۳ درصد افزایش رشد و بهبود ضریب تبدیل غذایی به دلیل خواص آنتی‌بیوتیک‌ها در خوراک طیور می‌باشد. با وجود مصرف نسبتاً گسترده و جهانی آنتی‌بیوتیک‌ها در صنعت دامپروری، نگرانی‌های حاصل از ظهور میکروب‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها موجب شد تا فقط استفاده از دو آنتی‌بیوتیک‌های Avilamaycin و Bambermycin تا سال ۱۹۹۹ در اروپا به عنوان محرک رشد مجاز و نهایتاً از سال ۲۰۰۶ توسط اتحادیه اروپا و سپس ایالات متحده آمریکا مصرف کلیه آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد و سلامت در صنعت دامپروری ممنوع گردید (۴ و ۵). وضع چنین قوانینی به دنبال گزارشات پیاپی مبنی بر ایجاد مقاومت میکروبی و انتقال این مقاومت به عوامل بیماری‌زای مهم و همچنین ایجاد باقیمانده در فرآورده‌های دامی و تهدید سلامت مصرف‌کنندگان صورت گرفته است. از این رو جامعه جهانی همواره به دنبال جایگزینی مناسب برای آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. تحقیقات در مورد این جایگزین‌ها از سال‌های قبل آغاز گردیده است و می‌توان به بعضی از این جایگزین‌ها از قبیل یونوفرها، پروبیوتیک‌ها، پریبیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها، اسیدی‌فایرها و اسیدهای آلی و جدیداً به

نمودند (۱۳). همچنین گزارش شده است که پروبیوتیک‌ها می‌توانند باعث افزایش ترشح $INF-\gamma$ و IL-2 در پرندگان در مقایسه با گروه کنترل شوند (۱۴). کاهش در تعداد باکتری‌های پاتوژن‌ها از قبیل اشرشیاکلی، سالمونلا و کلستریدیوم در پرندگان که از *Lactobacillus salivarius* به عنوان پروبیوتیک استفاده کردند؛ نیز گزارش شده است (۱۵ و ۱۶).

پروبیوتیک‌ها

استفاده از پروبیوتیک‌ها یکی از روش‌هایی است که از طریق آن می‌توان میکروفلور روده را دستکاری نمود. پروبیوتیک‌ها مواد خوراکی غیر قابل جذب تهیه شده از قندهای تخمیری هستند که با عمل انتخابی می‌توانند سبب تحریک رشد و فعالیت یک یا تعداد محدودی از باکتری‌ها شده و باعث حفظ سلامت دستگاه گوارش شوند (۱۷). بیشتر پروبیوتیک‌ها ساختار کربوهیدراتی مثل الیگوساکاریدها دارند. به‌طور کلی صدها نوع از پروبیوتیک‌ها به‌طور طبیعی قابل دسترس هستند یا می‌توان آنها را از پلی‌ساکاریدها تولید نمود (۱۸). پروبیوتیک‌هایی که به‌طور تجاری تولید می‌شوند؛ محصولاتی شامل اولیگوساکاریدهای حاصل از قبیل گالاکتوز، فروکتوز و مانوز مانند اینولین، صمغ‌های فیبری، رافیلین، پیرو دکستروز، زایلان، استاکیوز، مالتودکستروز، لاکتولوز، گزیل اولیگوساکارید، لاکتوسو کروز، رافیلوز، لاکتولوز و فروکتو الیگوساکارید می‌باشند. برای مثال دانه سویا به‌طور طبیعی حاوی ۳-۵ درصد گالاکتو اولیگوساکارید می‌باشد. اینولین و فروکتو الیگوساکاریدها از مهم‌ترین پروبیوتیک‌ها می‌باشند (۱۸ و ۱۹). فقط تعداد محدودی از باکتری‌های مفید در روده و دستگاه گوارش توانایی تولید آنزیم‌هایی را دارند که به‌وسیله آنها می‌توانند؛ پیوند بین زنجیره کربوهیدرات پروبیوتیک‌ها را شکسته و از آنها به عنوان منبع غذایی استفاده کنند. آثار این کربوهیدرات‌ها روی سلامتی میزبان مشابه مکانیسم عمل پروبیوتیک‌ها است. تفاوت اساسی بین پروبیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها در جدول یک آمده است. یکی از مکانیسم‌های مطرح در این خصوص مربوط به الیگوساکاریدهای مانان (Mannan Oligosaccharides) استحصال شده از دیواره سلولی مخمرها است. این پروبیوتیک

گیاهان دارویی و فایتوژنیک‌ها اشاره کرد (۸-۶). در مجموع از ۶۸ مقاله چاپ شده در سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۹۰ موجود در بانک‌های اطلاعاتی JSTOR، Elsevier، Scopus، Thomson ISI، Medline و Pub Med توسط جستجوی کلید واژه‌های آنتی‌بیوتیک، محرک رشد و سلامت، گیاهان دارویی، فایتوژنیک و پروبیوتیک استفاده گردید. هدف از این مقاله بررسی این ترکیبات و مکانیسم عمل آنها به عنوان محرک‌های جدید رشد و سلامت می‌باشد.

پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها باکتری‌های مفیدی هستند که پس از مصرف در روده ساکن می‌شوند و اثرات مفیدی در سلامتی انسان برجای می‌گذارند (۹). بحث پروبیوتیک اولین بار در سال ۱۹۰۸ مطرح شد. وقتی که Elie Mechnikoff باکتری‌شناس روسی و رئیس انستیتو پاستور فرانسه و برنده جایزه نوبل پزشکی بیان کرد که روستائیان بلغاری که فرآورده‌های تخمیر شده شیر را مصرف کرده‌اند؛ از سلامت و عمر طولانی‌تر برخوردارند. اصطلاح پروبیوتیک (probiotic) که ریشه لاتین دارد؛ به معنی «برای زندگی» است و سازمان بهداشت جهانی این اصطلاح را به «ارگانیزم‌های زنده‌ای» اطلاق می‌کند که در صورت مصرف به میزان لازم، اثرات «سلامت‌زایی» مؤثری برای میزبان خود دارند. استفاده از پروبیوتیک‌ها نه فقط در انسان، بلکه امروزه در غذای دام و طیور صنعتی به فراوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰ و ۱۱). مهم‌ترین جنس‌ها و گونه‌های پروبیوتیک شامل لاکتوباسیل‌ها، بیفیدو باکتریوم‌ها و مخمرها می‌باشند (۹). مکانیسم‌های مختلفی که برای عملکرد و فعالیت پروبیوتیک‌ها پیشنهاد شده؛ شامل تولید مواد پیشگیری کننده با قابلیت مهار رشد میکروارگانیزم‌ها (اسید لاکتیک، لاکتوفرین، باکتریوسین، پراکسید هیدروژن)، مسدود کردن کردن و پوشاندن نقاط اتصال پاتوژن‌های بیماری‌زا در روده و جلوگیری از کلونیزه شدن و رشد آنها (حذف رقابتی)، رقابت برای تغذیه با سایر میکروارگانیزم‌ها و تحریک سیستم ایمنی اختصاصی و غیر اختصاصی می‌باشد (۱۲). در مطالعه کبیر و همکاران در سال ۲۰۰۴ پرندگان که پروبیوتیک دریافت کردند؛ نسبت به گروه کنترل آنتی‌بادی بیشتری در پاسخ به SRBC (Sheep red blood cell) تولید

جدول ۱: تفاوت اساسی بین پروبیوتیک‌ها و پریبیوتیک‌ها

پریبیوتیک‌ها	پروبیوتیک‌ها
فیبرهای ویژه در مواد غذایی هستند.	میکروارگانسیم‌های زنده که برای سلامتی دستگاه گوارش ضروری هستند.
تحت اثر گرما، سرما و گذشت زمان قرار نمی‌گیرند.	باید زنده نگه داشته شوند تا بتوانند مفید واقع شوند. عواملی مانند سرما، گرما و همچنین گذشت زمان می‌تواند بر کارایی آنها تاثیر گذارد.
مواد مغذی هزاران باکتری مفید می‌باشند که در روده به طور طبیعی زندگی می‌کنند.	دو یا تعداد معدودی از باکتری‌ها هستند که پس از بلعیدن می‌توانند مفید واقع شوند.
به طور طبیعی در انواع گیاهان اگرچه به مقدار کم یافت می‌شود.	به‌طور طبیعی در غذاهای تخمیر شده مانند ماست یافت می‌شوند. همچنین برخی پروبیوتیک‌ها تحت مالکیت کمپانی‌ها می‌باشند.
شرایط محیطی کولون را برای پاتوژن‌ها نامساعد می‌نمایند.	شاید تحت تاثیر رشد پاتوژن‌ها از محیط خارج شوند.
مفید بودن آنها توسط تحقیقات زیادی به اثبات رسیده است.	مفیدبودن آنها توسط تحقیقات زیادی به اثبات رسیده است.

برای اثرگذاری هر دو آنها باید به مقدار کافی خورده شوند و همچنین رژیم غذایی باید از بالانس لازم به‌ویژه در مورد کربوهیدرات‌ها برخوردار باشد.

موجودات می‌باشد. میکروفلور روده‌ای نقش بسیار مهمی در سلامت دستگاه گوارش دارد که شامل باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی است. در یک pH ایده‌آل دستگاه گوارش تعادلی بین جمعیت میکروفلوری گرم مثبت و گرم منفی وجود دارد و این تعادل زمانی به هم می‌خورد که pH بر اثر تولید سموم شیمیایی حاصل از تجزیه مواد غذایی یا تغییر ترکیبات خوراک تغییر یابد که نتیجه آن، ایجاد بیماری است (۲۲). افزایش باکتری‌های مضر (در طیور) ممکن است از چینه‌دان شروع شود. چون در چینه‌دان زمان، رطوبت و دمای لازم برای افزایش میکروفلور مضر وجود دارد. بنابراین pH ایده‌آل برای حفظ تعادل جمعیت باکتریایی دستگاه گوارش لازم است (۲۳). اسیدی کردن دستگاه گوارش شامل افزودن مقداری اسید به خوراک برای پایین آوردن pH خوراک و سیتوپلاسم میکروب‌ها به منظور محدود کردن رشد باکتری‌های بیماری‌زای روده‌ای است (۲۴ و ۲۵). اسیدی فایرها شامل اسیدهای چرب کوتاه زنجیره، اسیدهای چرب فرار و اسیدهای کربو کسلیک ضعیف می‌باشند. اسیدفرمیک، اسیداستیک، اسیدپروپیونیک، اسیدبوتیریک، اسیدلاکتیک، اسیدستیریک و اسیدمالیک احتمالاً در حفظ سلامت دستگاه گوارش و کاهش کلونی‌های عوامل بیماری‌زا مثل سالمونلا و

از طریق اتصال باکتری به ساختار فیبریه باکتری‌های پاتوژن روده‌ای، مانع از پیوستن آنها به مخاط دستگاه گوارش می‌شود. به دلیل این که اولیگوساکارید مانان به وسیله آنزیم‌های گوارشی پرنده هضم نمی‌شود؛ این مواد همراه با باکتری‌هایی که به آنها متصل شده‌اند؛ از طریق روده دفع می‌شوند. این پدیده تحت عنوان اثر پاک‌کنندگی (Cleaning up Effect) نیز نامیده می‌شود. علاوه بر آن در اثر تخمیر میکروبی بر روی پروبیوتیک‌ها اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (اسیداستیک، اسیدپروپیونیک و اسیدبوتیریک) حاصل می‌شود که این اسیدها در کاهش pH دستگاه گوارش و ممانعت از رشد باکتری‌های پاتوژن نقش ویژه‌ای دارند (۱۸).

سین بیوتیک‌ها

فعالیت اصلی پروبیوتیک‌ها در روده کوچک و عمل اصلی پروبیوتیک‌ها در روده بزرگ است. ترکیب مناسبی از این دو ماده را که هم در روده کوچک و هم روده بزرگ می‌توانند فعالیت کنند؛ سین بیوتیک گویند (۲۰ و ۲۱). از مهم‌ترین سین بیوتیک‌ها امروزه می‌توان به ترکیب فروکتوالیگوساکاریدها و بیفیدو باکتریوم‌ها اشاره کرد.

اسیدی فایرها و اسیدهای آلی

سلامت دستگاه گوارش یکی از عوامل مهم رشد در

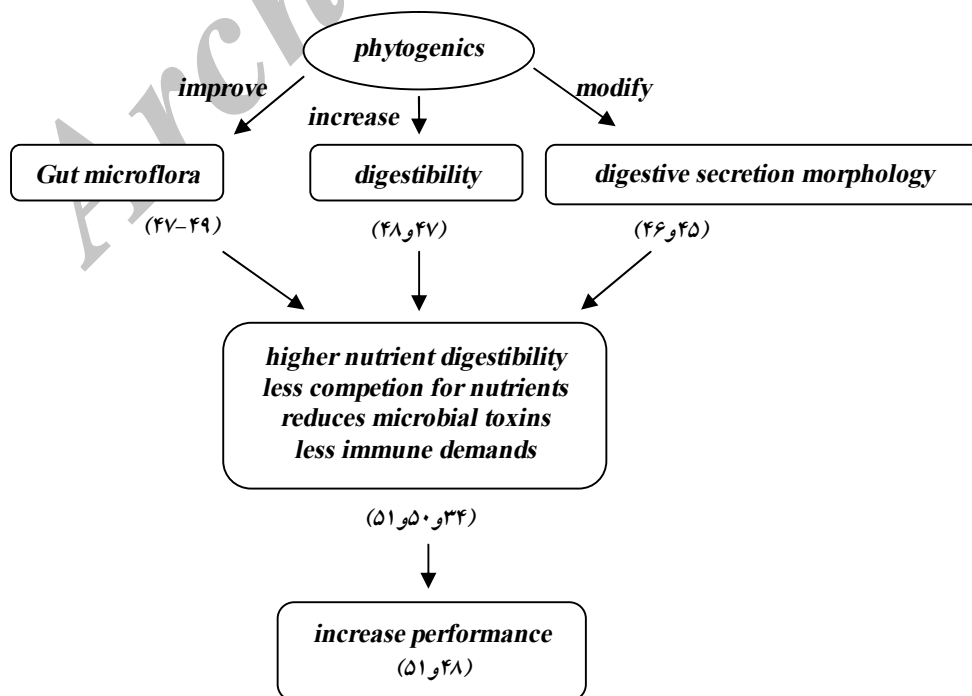
بلژیک، هلند و اسپانیا و یک سوم از بیماران آمریکایی برای مداوای خویش از گیاهان دارویی استفاده می نمایند (۳۰). اخیراً با توجه به ممنوعیت استفاده از آنتی بیوتیک به عنوان محرک های رشد در صنعت دام و طیور استفاده از گیاهان دارویی به عنوان یک کلاس جدید از محرک های رشد مورد توجه قرار گرفته است (۳۱-۳۳). اطلاعات جامع در مورد استفاده از گیاهان دارویی به ویژه گونه های محلی ایرانی در صنعت دام و طیور به ندرت یافت می شود. بسته به خاستگاه گیاهی فرآورده های گیاهی که مورد استفاده قرار می گیرند؛ می توانند شامل گیاه (برگ، ساقه و ریشه)، روغن های ضروری، عصاره های گیاهی، متابولیت های ثانویه گیاهی و سایر مشتقات گیاهی باشد (۳۴ و ۳۵). همچنین مکانیسم هایی که گیاهان و مشتقات آن می توانند بر سلامت موجودات و بهبود کارایی آنها مؤثر واقع شوند؛ شامل اثر گیاهان دارویی بر فلور میکروبی دستگاه گوارش (۳۶ و ۳۷)، بهبود سیستم ایمنی (۳۸)، افزایش مقاومت به استرس های مختلف (۳۹)، اثر متابولیت های ثانویه گیاهی بر بیان ژنی (۴۰) و اثر گیاهان بر کاهش اکسیدکننده های موجود در غذا و افزایش فعالیت های آنتی اکسیدان ها در بدن (۳۹ و ۴۱-۴۳) می باشد (شکل یک) (۴۴).

گیاهان دارویی اثربخشی خود را از طریق متابولیت های

اشریشیاکلی در دیواره روده از طریق کاهش pH به کمتر از ۶ و تحریک رشد میکروفلور مفید دستگاه گوارش نقش دارند (۲۶ و ۲۷). این شرایط زمینه فعالیت آنزیم ها را نیز بهبود می بخشد. مکانیسم عمل اسیدی فایرها در از بین بردن پاتوژن ها علاوه بر کاهش pH به کمتر از ۶، شامل ورود اسید به داخل سلول، تجزیه اسید به یون H^+ و بنیان آن، کاهش pH سلول و وقفه در فعالیت سلول، افزایش فعالیت پمپ های سلولی در جهت ایجاد موازنه یونی و در نهایت شوک انرژی به سلول می باشد. همچنین گزارش شده است که بنیان های اسید با تداخل در کار DNA سلولی از فعالیت آن جلوگیری می نماید (۲۸). گزارش شده است که باکتری های گرم مثبت به علت داشتن یون K^+ بیشتر و تلورانس بیشتر نسبت به یون های مثبت نسبت به اسیدی فایرها و شرایط اسیدی مقاوم تر هستند.

گیاهان دارویی و فیتوژنیک ها (Phytogenics)

گیاهان دارویی قرن ها است که در درمان بسیاری از بیماری ها در کشورهای آسیایی و آفریقایی مورد استفاده قرار می گیرند (۲۹). افزایش روزافزون داروهای گیاهان به عنوان اولین روش درمان در کشورهای توسعه یافته هم مورد توجه می باشد. به طوری که ۴۹ درصد افراد در آلمان، ۱۰ درصد در کشورهای ایتالیا و فرانسه و انگلستان، ۲ درصد افراد در



شکل ۱: مکانیسم های احتمالی اثرگذار گیاهان دارویی بر رشد و سلامت موجودات (۴۴)

کولاپس دیواره سلولی اعمال می‌کنند (۶۶). در جدول ۲ اختلافات بین آنتی‌بیوتیک‌های سنتتیک و گیاهان دارویی آمده است.

جدول ۲: تفاوت اساسی بین آنتی‌بیوتیک‌های سنتتیک و گیاهان دارویی (۵۲)

گیاهان دارویی و مشتقات آن	آنتی‌بیوتیک	سنتتیک و مصنوعی
طبیعی	سازگار	خاستگاه
متغیر	سریم	اثربخشی
تدریجی	خاص	نوع عمل
گوناگون	مولکولی	فعالیت
کل سیستم	حاد و مزمن	نوع کنش
مزمن	<i>In vivo</i> و <i>In vitro</i>	نوع درمان
نه همیشه در <i>In vivo</i>	سمی در برخی دوزها	قابل اطمینان بودن
معمولاً ایمن		ایمنی

اگرچه خاصیت آنتی‌بیوتیکی گیاهان دارویی به اثبات رسیده است؛ ولی گزارشات ضد و نقیضی در مورد اثربخشی گیاهان دارویی وجود دارد (۳۴ و ۳۷ و ۶۷ و ۶۸) که این اختلافات می‌تواند به نوع برداشت، زمان برداشت، شیوه عصاره‌گیری، اختلافات در حیوانات مورد مطالعه و روش‌های اعمال شده؛ مربوط باشد (۳۲). لذا توجه به نکات کلیدی در استفاده از گیاهان دارویی به‌ویژه در مدل‌های حیوانی (*in vivo*) ضروری به نظر می‌رسد. به‌طور خلاصه مطالعات بیشتری برای استفاده از گیاهان دارویی و همچنین مشتقات آن مورد نیاز می‌باشد تا این فرآورده‌ها بتوانند به عنوان جایگزین‌های آنتی‌بیوتیک به عنوان محرک‌های رشد و سلامت مورد استفاده قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

می‌توان نتیجه گرفت که ممنوعیت استفاده از آنتی‌بیوتیک در صنعت دام و طیور به عنوان محرک‌های رشد و سلامت، افق تازه‌ای از تحقیقات در زمینه جایگزین‌های جدید آنتی‌بیوتیک را به‌وجود آورده است. استفاده از این جایگزین‌های جدید می‌تواند در تولید محصولات دامی ارگانیک و همچنین ایمنی زیستی مفید باشد. اگرچه تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم می‌باشد تا اثربخشی این جایگزین‌ها مورد تایید قرار گیرند.

ثانویه (Plant secondary metabolites: PSM) اعمال می‌نمایند. در میان متابولیت‌های ثانویه به روغن‌های ضروری و خاصیت آنتی‌باکتریالی آنها توجه فراوانی معطوف گشته است. روغن‌های ضروری (Essential oil) در واقع ترکیبات آبدوست و تغلیظ شده آروماتیک گیاهان هستند. این مواد ترکیبات ساده‌ای نبوده و معمولاً ترکیبی از مواد مختلف به‌ویژه ترین‌ها و مشتقات ترینی می‌باشند (۵۲). گزارشات فراوانی مبنی بر خاصیت آنتی‌باکتریالی روغن‌های ضروری در شریط آزمایشگاهی (*in vitro*) و در مدل‌های حیوانی (*in vivo*) گزارش شده است (۴۵-۵۶-۵۳). همچنین تحقیقات فراوانی در مورد خاصیت آنتی‌باکتریالی سایر متابولیت‌های ثانویه از قبیل آلکالوئیدها، تانن‌ها و ساپونین‌ها وجود دارد (۵۷ و ۵۸). متابولیت‌های ثانویه از طریق مکانیسم‌های متفاوت خاصیت آنتی‌باکتریالی خود را اعمال می‌کنند. به‌طوری‌که روغن‌های ضروری از طریق تخریب دیواره سلولی و تراوش یونی به خارج سلول (۵۹) و تانن‌ها که ترکیبات پلی‌فنولیک محلول در آب بوده، خاصیت ضد میکروبی خود را از طریق تشکیل باندهای هیدروژنی با پروتئین‌های غیراختصاصی از قبیل آنزیم‌ها و همچنین محرومیت سلول از دسترسی به آهن (۶۰ و ۶۱) نشان می‌دهند. آلکالوئیدها ترکیبات هتروسیکلیک ازت‌داری هستند که نامحلول در آب می‌باشند.

Sawer و همکاران در سال ۲۰۰۵ ثابت کردند که indoloquinoline alkaloid و cryptolepine سبب لیز شدن سلول و تغییرات مورفولوژیکی *S. aureus* می‌شوند (۶۲). گزارشاتی مبنی بر این‌که آلکالوئیدهایی مانند berberine و harmane خاصیت آنتی‌باکتریالی خود را از طریق کیلات شدن با DNA و جلوگیری از سنتز آن به‌وسیله مهار توپوایزومراز اعمال می‌کند؛ نیز در دسترس است (۶۳-۶۵). ساپونین‌ها گروه بزرگی از متابولیت ثانویه با ساختمان مشابه است که خصوصیتی شبیه صابون‌ها و پاک‌کننده‌ها دارند و در طیف وسیعی از گیاهان یافت می‌شود. این ترکیبات خاصیت آنتی‌باکتریالی خود را از طریق توانایی خود در ترکیب شدن با استرول موجود در غشاء سلولی میکروارگانیسم‌ها، صدمه زدن به دیواره سلولی و نهایتاً

References

1. Situ C, Elliott CT. Simultaneous and rapid detection of five banned antibiotic growth promoters by immunoassay. *Analytica Chimica Acta*. 2005 Jan; 529(1-2): 89-96.
2. Castanon JI. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci*. 2007 Nov;86(11):2466-71.
3. Frost AJ. Antibiotics and animal production. In: Woolcock JB. *World Animal Science Microbiology of Animals and Animal Products*. 6th. New York: Elsevier. 1991; pp:181-94.
4. Hashemi SR, Zulkifli I, Zunita Z, Hair-Bejo M, Loh TC, Somchit MN, et al. Effects of dietary supplementation with *Euphorbia hirta* and acidifier on performance and *Salmonella* colonization in broiler chickens. *Proceedings of the 30th Malaysia Society of Animal Production Annual Conference*, 2-5 June, Kota Kinabalu, Malaysia. 2009; pp: 69-70.
5. Buchanan, N. P, Hott j m, Cutlip S E, Rack A L, Asamer A, Moritz J S. The Effects of a natural antibiotic alternative and a natural growth promoter feed additive on broiler performance and carcass quality. *J Appl Poult Res*. 2008;17:202-10.
6. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Apr;16(2):175-88.
7. Denli, M, Okan F, Celik K. Effect of dietary probiotic, organic acid and antibiotic supplementation to diets on broiler growth performance and carcass yield. *Pak J Nutr*. 2003;2:89-91.
8. Hashemi S R, Zulkifli I, Hair Bejo M, Farida A, Somchit MN. Acute toxicity study and phytochemical screening of selected herbal aqueous extract in broiler chickens. *Int J Pharm*. 2008; 4: 352-60.
9. Lutful Kabir SM. The role of probiotics in the poultry industry. *Int J Mol Sci*. 2009 Aug;10(8):3531-46.
10. Fulton RM, Nersessian BN, Reed WM. Prevention of *Salmonella enteritidis* infection in commercial ducklings by oral chicken egg-derived antibody alone or in combination with probiotics. *Poult Sci*. 2002 Jan;81(1):34-40.
11. Alcicek A, Bozkurt M, Cabuk M. The effect of a mixture of herbal essential oils, an organic acid or a probiotic on broiler performance. *SASAS*. 2004; 34(4): 217-222.
12. Barnes EM, Mead GC, Impey GS, Adams BW. The effect of dietary bacitracin on the incidence of streptococcus faecalis subspecies liquefaciens and related streptococci in the intestines of young chicks. *British Poultry Science*. 1978; 19(6): 713-23.
13. Kabir SML, Rahman MM, Rahman MB, Rahman MM, Ahmed SU. The dynamics of probiotics on growth performance and immune response in broilers. *IJPS*. 2004;3(5):361-4.
14. Dalloul RA, Lillehoj HS, Tamim NM, Shellem TA, Doerr JA. Induction of local protective immunity to eimeria acervulina by a *Lactobacillus*-based probiotic. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2005 Sep-Nov;28(5-6):351-61.
15. Kizerwetter-Swida M, Binek M. Protective effect of potentially probiotic *Lactobacillus* strain on infection with pathogenic bacteria in chickens. *Pol J Vet Sci*. 2009;12(1):15-20.
16. Watkins BA, Miller BF, Neil DH. In vivo inhibitory effects of *Lactobacillus acidophilus* against pathogenic *Escherichia coli* in gnotobiotic chicks. *Poult Sci*. 1982 Jul;61(7):1298-308.
17. Kirjavainen PV, Gibson GR. Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota. *Ann Med*. 1999 Aug;31(4):288-92.
18. Mahious A.S, Gatesoupe J, Hervy M, Metailler R, Ollevier F. Effect of dietary inulin and oligosaccharides as prebiotics for weaning turbot, *Psetta maxima* (Linnaeus, C. 1758). 2006; 14(3): 219-29.
19. Veereman G. Pediatric applications of inulin and oligofructose. *J Nutr*. 2007 Nov;137(11 Suppl):2585-9.
20. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr*. 1999 May;69(5):1052-7.
21. Tuohy KM, Rouzaud GC, Brück WM, Gibson GR. Modulation of the human gut microflora towards improved health using prebiotics--assessment of efficacy. *Curr Pharm Des*. 2005;11(1):75-90.
22. Ferket PR, Santos AA Jr, Oviedo-Rondón EO. Dietary factors that affect gut health and pathogen colonization. 32nd Annual Carolina Poultry Nutrition Conference Sheraton Imperial Hotel, RTP, NC, 27 October, 2005.
23. Canibe N, Steien SH, Overland M, Jensen BB. Effect of K-diformate in starter diets on acidity, microbiota, and the amount of organic acids in the digestive tract of piglets, and on gastric alterations. *J Anim Sci*. 2001 Aug;79(8):2123-33.
24. Dibner J J, Buttin P. Use of organic acids as a model to study the impact of gut microflora on nutrition and metabolism. *J Appl Poult Res*. 2002;11:453-63.
25. Hashemi SR, Zulkifli I, Hair-Bejo M, Loh TC, Davoodi H, Kok PC. Morphological changes of the intestinal in broiler chickens fed dietary herbal plant and acidifier. The First International Conference on Animal Health and Human Safety. 6-8 December, Putrajaya, Malaysia. 2009;pp:103-5.
26. Cherrington CA, Hinton M, Chopra I. Effect of short-chain organic acids on macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. *J Appl Bacteriol*. 1990 Jan;68(1):69-74.
27. Cherrington CA, Hinton M, Mead GC, Chopra I. Organic acids: chemistry, antibacterial activity and practical applications. *Adv Microb Physiol*. 1991;32:87-108.
28. Canibe N, Engberg RM, Jensen BB. An overview of the effect of organic acids on gut flora and gut health. [Work Shop] available at:http://www.data.slu.se/Workshop%20Norge/organic_acids_cani_be_et_al.pdf
29. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Oct;12(4):564-82.
30. Polasa K, Nimala K. Ginger: It's Role Xenobiotic Metabolism. *ICMR Bulletin*. 2003;33(6):58-63.
31. Cross DE, McDevitt RM, Hillman K, Acamovic T. The effect

- of herbs and their associated essential oils on performance, dietary digestibility and gut microflora in chickens from 7 to 28 days of age. *Br Poult Sci.* 2007 Aug;48(4):496-506.
32. Hashemi SR, Zulkifli I, Zunita Z, Somchit MN. The effect of selected sterilization methods on antibacterial activity of aqueous extract of herbal plants. *J Biol Sci.* 2008;8(6): 1072-6.
33. Hashemi, R., Dastar B, Ahangari JA, Hassani S. Effect of supplementing betain on the performance of broiler fed different quantities of protein. *J Agri Sci Natur Resour.* 2006; 13(3): 81-90.
34. Windisch W, Schedle K, Plitzner C, Kroismayr A. Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry. *J Anim Sci.* 2008 Apr;86(14 Suppl):E140-8.
35. Hashemi, SR, Dastar B, Hassani S, Ahangari JA. [Growth performance, body temperature and blood proteins in broilers in response to betaine supplement and dietary protein level under heat stress]. *J Agri Sci Natur Resour.* 2007;14(2):138-47. [Article in Persian]
36. Guo FC, Williams BA, Kwakkel RP, Li HS, Li XP, Luo JY, Effects of mushroom and herb polysaccharides, as alternatives for an antibiotic, on the cecal microbial ecosystem in broiler chickens. *Poult Sci.* 2004 Feb;83(2):175-82.
37. Yang Y, Iji PA, Choct M. Dietary modulation of gut microflora in broiler chickens: a review of the role of six kinds of alternatives to in-feed antibiotics. *World Poultry Sci J.* 2009; 65(1): 97-114.
38. Guo FC, Kwakkel RP, Williams BA, Parmentier HK, Li WK, Yang ZQ, et al. Effects of mushroom and herb polysaccharides on cellular and humoral immune responses of *Eimeria tenella*-infected chickens. *Poult Sci.* 2004 Jul;83(7):1124-32.
39. Basmacıoğlu H, Tokuşoğlu Ö, Ergül M. The effect of oregano and rosemary essential oils or alpha-tocopheryl acetate on performance and lipid oxidation of meat enriched. *SASAS.* 2004; 34(3): 197-210.
40. Westerheide SD, Bosman JD, Mbadugha BN, Kawahara TL, Matsumoto G, Kim S, et al. Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection. *J Biol Chem.* 2004 Dec; 279(53):56053-60.
41. Dorman H J D, Deans SG, Noble RC. Evaluation in vitro of plant essential oils as natural antioxidants. *J Essent Oil Res.* 1995;7(3):645-51.
42. Florou-Paneri P, Giannenas I, Christaki E, Govaris A, Botsoglou N. Performance of chickens and oxidative stability of the produced meat as affected by feed supplementation with oregano, vitamin C, vitamin E and their combinations. *Arch. Geflügelkd.* 2006;70(8):232-40.
43. Hashemi SR, Zulkifli I, Hair-Bejo M, Karami M, Soleimani AF. The effects of *Euphorbia hirta* and acidifier supplementation on growth performance and antioxidant activity in broiler chickens. In: Proceedings of the 21st Veterinary Association Malaysia (VAM) Congress, 7-9 August, Port Dickson, Malaysia. 2009; pp: 215-7.
44. Hashemi SR, Davoodi H. Phytogenics as new class of feed additive in poultry industry. *J Anim Vet Adv.* 2010; 9(17):2295-304.
45. Williams P, Losa R. Blending essential oils for poultry. *Feed Mix.* 2002;10:8-9.
46. Jamroz D, Orda J, Kamel C, Wiliczekiewicz A, Wertelecki T, Skorupinska J. The influence of phyto-genic extracts on performance, nutrient digestibility, carcass characteristics, and gut microbial status in broiler chickens. *J Anim Feed Sci.* 2003; 12(3):583-96.
47. Mitsch P, Zitterl-Eglseer K, Kohler B, Gabler C, Losa R, Zimpernik I. The effect of two different blends of essential oil components on the proliferation of *Clostridium perfringens* in the intestines of broiler chickens. *Poultry Science* 2004;83(4):669-75.
48. Kroismayr AJ, Sehm M, Pfaffl C, Plitzner H, Foissy T, Ettl H, et al. Effects of essential oils or Avilamycin on gut microbiology and blood parameters of weaned piglets. *Czech J Anim Sci.* 2008; 53:377-87.
49. Helander IK, Alakomi HL, Latva-Kala K, Mattila-Sandholm T, Pol L, Smid EJ, et al. Characterization of the action of selected essential oil components on gram-negative bacteria. *J Agr Food Chem.* 1998;46(9):3590-5.
50. Lukić M, Perić L, Žikić D. Application of alternative growth promoters in broiler production. *Biotech Anim Husbandry.* 2009; 25(7): 387-97.
51. Steiner T. Managing Gut Health: Natural Growth Promoters as a Key to Animal Performance. 1st. Nottingham: Nottingham University Press. 2006; p:98.
52. Steiner T. Phytogenic in Animal Nutrition. Natural Concepts to Optimize Gut Health and Performance. 1st. Nottingham: Nottingham University Press. 2009; p:181.
53. Farag RS, Daw ZY, Hewedi FM, El-Baroty GSA. Antimicrobial activity of some Egyptian spice essential oils. *J Food Protect.* 1989;52:665-7.
54. Vogt H. The effect of a mixture of essential oils in broiler diets. *Landbauforsch Volk.* 1990; 40:157-9.
55. Vogt H. The effect of a mixture of essential oils in broiler diets. *Landbauforsch Volk.* 1990; 40:94-7.
56. Zhang KY, Yan F, Keen CA, Waldroup PW. Evaluation of microencapsulated essential oils and organic acids in diets for broiler chickens. *IJPS.* 2005;4(9):612-19.
57. Omulokoli E, Khan B, Chhabra SC. Antiplasmodial activity of four Kenyan medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 1997 Apr; 56(2):133-7.
58. Ojo OO, Nadro MS, Tella LO. Protection of rats by extracts of some common Nigerian trees against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Afr J Biotechnol.* 2006; 5(9): 755-60.
59. Burt SA, Reinders RD. Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157:H7. *Lett Appl Microbiol.* 2003;36(3):162-7.
60. Chung KT, Stevens SE, Lin WF. Growth inhibition of selected food-borne bacteria by tannic acid, propyl gallate and related compounds. *Lett Appl Microbiol.* 1993;17(1):29-32.
61. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry.* 1991;30(12): 3875-83.

62. Sawyer IK, Berry MI, Ford JL. The killing effect of cryptolepine on *Staphylococcus aureus*. *Lett Appl Microbiol*. 2005; 40(1):24-9.
63. Phillipson JD, O'Neill MJ. New leads to the treatment of protozoal infections based on natural product molecules. *ACTA Pharmaceutica Nordica*. 1987;1:131-44.
64. Karou D, Savadogo, AI, Canini, A, Yameogo, S, Montesano C, Simpore, Jacques ,et al. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. *Afr J Biotechnol*. 2006 Dec;5(2):195-200.
65. Wang L, Piao XL, Kim SW, Piao XS, Shen YB, Lee HS. Effects of *Forsythia suspensa* extract on growth performance, nutrient digestibility, and antioxidant activities in broiler chickens under high ambient temperature. *Poult Sci*. 2008 Jul;87(7):1287-94.
66. Morrissey JP, Osbourn AE. Fungal resistance to plant antibiotics as a mechanism of pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1999 Sep;63(3):708-24.
67. Hashemi SR, Zulkifli I, Loh TC, Ebrahimi M, Kok PC. The effect of herbal plant and acidifier on plasma fatty acid profile in broiler chickens. The Second International Conference on Sustainable Animal Agriculture for Developing Countries (SAADC2009), 8-11 November, Kuala Lumpur, Malaysia. 2009; pp:78-80.
68. Spais AB, Giannenas IA, Florou-Paneri P, Christaki E, Botsoglou NA. Effect of Genex, a feed additive containing organic acids and herb extracts, on the performance of broiler chickens. *HVMS*. 2002;53(3):247-56.

Archive of SID

Review Article

New antibiotic replacements as growth and health promoters

Hashemi SR (PhD)^{*1}, Davoodi H (PhD)²

¹PhD in Poultry Physiology, Faculty of Animal Science, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran. ²PhD in Immunology, Department of Microbiology and Immunology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Antibiotics usage in domestic animals, as antibiotic growth promoters (AGPs) was considered from middle of 1950 onwards. Antibiotic feed additives as growth promoters have long been supplemented to animal food in very low amounts (5 to 20 ppm) to stabilize the intestinal microbial flora, improve the general performances, and prevent some specific intestinal pathogens. The widespread use of antibiotics as AGPs is playing a significant role in the emergence of resistant bacteria. The resistant bacteria in animals due to antibiotic exposure can be transmitted to human through the consumption of their products, from close or direct contact with animals, or through the environment and consequently, the increased concern about the potential for antibiotic resistant bacteria was led the European Union and the United States regulations banning the use of AGPs in animal food since 2006. Various studies always look for a suitable replacement antibiotics to substitute to preserve the valuable role of these compounds. Extensive efforts on these alternatives have been started in last decades and some of these alternatives such as probiotics, prebiotics, synbiotics, ionophores, acidifier, organic acids, medicinal herbs and phytochemical can be pointed out. Hence, the aim of this review is to evaluate the antibiotic replacement strategy particularly medicinal herbs and their mechanisms as new growth and health promoters.

Keywords: Antibiotic, Growth and health promoters, Herbal plants, Phytochemical, Probiotic

* **Corresponding Author:** Hashemi SR (PhD), E-mail: hashemi711@yahoo.co.uk

Received 19 October 2010

Revised 14 May 2011

Accepted 25 July 2011