



Probiotics and Prebiotics in medicine and dentistry

Roha Kasra-Kermanshahi, Parastoo Rezai

Department of Microbiology, Faculty of Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran.

Article Information

Article history:

Received:2014/06/13

Accepted:2014/06/27

Available online:2015/11/30

Article Subject:

Medical Bacteriology

IJMM 1394; 9(3): P 1-13

Corresponding author at:

Dr. Roha Kasra-Kermanshahi

Department of Microbiology,
Faculty of Sciences, Alzahra
University, Tehran, Iran.

Email:

rkasra@yahoo.com

Abstract

Probiotics are live micro-organisms that if are consumed in sufficient numbers, will be beneficial effects on the health of their host. Probiotics have inhibitor effects on the pathogenic bacteria and the expression of their virulence gene. Studies have shown that probiotic bacteria reduce chronic inflammation of the bowel disease, prevention and treatment of diarrhea disease, necrotizing enterocolitis, urinary tract infection and infections are caused by *Helicobacter pylori*. Lactic acid bacteria can settle site of adhesin of pathogenic bacteria in the gastrointestinal tract and prevent them. Also produce antimicrobial factors such as bacteriocins, organic acids and biosurfactant. Today, researchers use probiotics to prevent and remove biofilms for example *L.plantarum* has inhibitor effect on the production molecular signals, homoserine lactone and elastase production in *P. aeruginosa*. Different strains of *Lactobacillus* inhibited swarming and urease activity of *Proteus*. Also have been proven inhibitor effect of bacteriocin of *L. plantarum* on biofilm formation and antibiotic resistance of *S. marcescens*. It has been found effect of biosurfactant of *L. acidophilus* on *S. mutans* biofilm formation. Prebiotics are indigestible nutrition that caused increase the number and activity of limited bacteria in the colon. A prebiotic must improve growth of *Bifidobacterium* and lactic acid bacteria and can be increase antimicrobial activity of probiotics. At the result can say that probiotic bacteria use for treatment pathogenic bacteria with antibiotics or their prebiotics and they inhibitor expression of virulence genes by different mechanism and metabolite.

Key Words: Probiotic, Prebiotic, Pathogenic Bacteria, Bacteriocin, Biosurfactant, Biofilms,

Copyright © 2015 Iranian journal of medical microbiology. All rights reserved.

How to cite this article:

Kasra-Kermanshahi R, Rezai P. probiotics and prebiotics in medicine and dentistry. Iran J Med Microbiol. 2015; 9 (3) :1-13



کاربرد پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها در پزشکی و دندانپزشکی

روحا کسری کرمانشاهی، پرستو رضایی

گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا(س)، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

پروبیوتیک‌ها ریز سازواره های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به میزان کافی، اثرات سودمندی بر روی سلامتی میزبان خود دارند. پروبیوتیک‌ها توانایی مهار میکروب‌های بیماری‌زا را داشته و همچنین بر روی بیان ژن‌های ویروالانس آن‌ها مؤثرند. امروزه مطالعات نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها سبب کاهش بیماری‌های تورم مزمن روده، پیشگیری و درمان بیماری‌زاهای مولد اسهال، آنتروکولیت نکروز دهنده، عفونت‌های دستگاه ادراری- تناسلی و عفونت‌های ناشی هلیکوباکتر پیلوری می‌شوند. باکتری‌های مولد اسیدلاکتیک قادر به استقرار در جایگاه‌های اتصال باکتری‌های بیماری‌زا در دستگاه گوارش بوده و از اتصال آن‌ها جلوگیری می‌نمایند. همچنین فاکتورهای ضد میکروبی متعددی مانند باکتریوسین‌ها، اسیدهای آلی مختلف و بیوسورفاکتانت‌ها تولید می‌کنند. امروزه پژوهشگران از پروبیوتیک‌ها برای جلوگیری از تولید و حذف بیوفیلم استفاده نموده‌اند، به عنوان مثال *L.plantarum* اثر بازدارندگی بر تولید علائم مولکولی، هموسرین لاکتون و تولید الاستاز در *P.aeruginosa* را دارد. همچنین توانایی سویه‌های مختلف لاکتوباسیلوس در مهار سوارمینگ و فعالیت آنزیم اوره آز پروتئوس‌ها به اثبات رسیده است. علاوه بر این اثر مهار باکتریوسین *L.plantarum* بر روی بیوفیلم و مقاومت آنتی‌بیوتیکی *S.marcescens* و تأثیر بیوسورفاکتانت *L.acidophilus* بر روی تشکیل بیوفیلم سویه‌های *S.mutans* مشخص شده است. پری بیوتیک‌ها، عناصر تغذیه‌ای غیرقابل هضم‌اند که باعث افزایش تعداد و فعالیت باکتری‌هایی با تعداد محدود در کلون می‌شوند. یک پری بیوتیک باید باعث بهبود رشد بیفیدوباکتریوم و باکتری‌های مولد اسیدلاکتیک شود. پری بیوتیک‌ها می‌توانند بر روی اثر ضد میکروبی پروبیوتیک‌ها اثر افزایش دهنده داشته باشند. در این راستا می‌توان نتیجه گرفت که پروبیوتیک‌ها را می‌توان برحسب نوع بیماری و عامل به وجود آورنده آن بیماری به‌تنهایی یا به همراه آنتی‌بیوتیک‌های مربوطه و پری بیوتیک‌های خاص هریک از آن‌ها به کار برد و با توجه به مکانیسم‌های عملکردی متنوع پروبیوتیک‌ها و متابولیت‌های تولید شده توسط آن‌ها، از بیان ژن‌های عامل ویروالانس میکروب‌ها جلوگیری نمود.

کلمات کلیدی: پروبیوتیک، پری بیوتیک، باکتری‌های بیماری‌زا، باکتریوسین، بیوسورفاکتانت، بیوفیلم،

کپی‌رایت ©، حق چاپ، نشر و استفاده علمی از این مقاله برای مجله میکروبیولوژی پزشکی ایران محفوظ است.

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۲۳

پذیرش: ۱۳۹۳/۰۴/۰۶

انتشار آنلاین: ۱۳۹۴/۰۹/۰۹

موضوع:

باکتری شناسی پزشکی

IJMM 1394; 9(3): P 1-13

نویسنده مسئول:

دکتر روحا کسری کرمانشاهی

گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران.

تلفن: ۰۹۱۳۱۱۵۰۷۷۹

پست الکترونیک:

rkasra@yahoo.com

تاریخچه

متمادی معنای آن همواره در حال تغییر بوده است. این واژه نخستین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Lilly و Still Well برای مواد مترشحه توسط ریز سازواره‌ها به کار گرفته شد. این ترکیبات موجب تحریک رشد در ریز سازواره‌های دیگر می‌شدند. در سال ۱۹۷۴ بار دیگر Parker از کلمه پروبیوتیک استفاده کرد و آن‌ها را میکروارگانیسم‌ها و موادی که در تعادل میکروبی روده شرکت داشتند، تعریف کرد و Fuller در سال ۱۹۸۹ این تعریف را به این

فلور روده انسان حاوی انواع بسیاری از باکتری‌ها است. بسیاری از این باکتری‌ها برای گوارش بهینه غذا مفیدند. دسته‌ای از این باکتری‌ها که به باکتری‌های پروبیوتیک معروف هستند، علاوه بر کمک به گوارش مولکول‌های پیچیده، ترکیباتی مانند ویتامین‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را تولید می‌کنند که برای بدن مفید می‌باشند (۱). واژه پروبیوتیک از دو کلمه یونانی "پرو" و "بیوتیک" به معنی "برای حیات" منشأ گرفته است. طی سالیان

کوکوباسیلی شکل بدون اسپور که نیازمندی های تغذیه ای پیچیده ای دارند و به شدت تخمیری اند، تحمل کننده هوا یا بی-هوازی، اسیدیک یا اسید دوست هستند. کاتالاز منفی، معمولاً غیر متحرک و قادر به احیای نیترات نیستند و لاکتوز و دیگر قندها را به اسیدلاکتیک تبدیل می کنند (۴). لاکتوباسیل ها از انواع زیستگاه های که غنی هستند، سوپستراهای حاوی کربوهیدرات در دسترس، مانند غشاء مخاطی حیوانات و انسان ها، روی گیاهان و یا موادی با منشأ گیاهی، فاضلاب و محصولات شیر تخمیری، غذای فاسد شده یا تخمیر شده جدا شده اند. بیفیدوباکترها بخش عمده ای از فلور طبیعی روده انسان در طول زندگی را شامل می شوند. آن ها در مدفوع چند روز پس از تولد نوزاد ظاهر می شوند و پس از آن تعدادشان افزایش می یابد. تعداد بیفیدوباکترها در روده بزرگ بزرگسالان $10^{11} - 10^{10}$ CFU/g است، اما این تعداد با افزایش سن کاهش می یابد. بیفیدوباکترها باکتری های غیر متحرک، بدون اسپور، گرم مثبت میله ای که از نظر مورفولوژی بسیار متغیرند. اکثر سویه های آن بی هوازی اجباری هستند (۵).

پروبیوتیک برای درمان و تأثیر آن ها بر تعدادی از بیماری زها در انسان

بر اساس نظرات Tissier و Metchnikoff برای کمک به کودکانی که از بیماری اسهال رنج می بردند، استفاده از شیر مناطق قفقاز و بلغاری کمک کننده بوده و در داروخانه ها با عنوان "ریزسازواره های خوب و ضد فساد" فروخته می شد، زیرا همه ریزسازواره ها برای سلامتی انسان مفید نیستند. چند دهه بعد، باکتری های تولیدکننده لاکتیک اسید با خصوصیات خاص که اکنون با عنوان پروبیوتیک بررسی می شوند، استفاده های اولیه ای را داشتند که شامل، استفاده برای درمان و پیشگیری (عمدتاً برای برخی از بیماری های روده-معدی)، احیا یا متعادل نمودن عملکرد میکروبیوتا، موکوس روده ای و جنبه های ایمنولوژیکی می شوند (۵).

در ادامه به بررسی تعدادی از کاربردها و تأثیرات پروبیوتیک ها بر برخی از بیماری های انسانی پرداخته می شود.

صورت تغییر داده و بیان کرد" پروبیوتیک ها مکمل های غذایی هستند که به طور مؤثر و سودمندی روی میزبان تأثیر می گذارند و تعادل فلور میکروبی روده را بهبود می بخشند" (۲). WHO و FAO در سال ۲۰۰۲ تعریف جامعی از پروبیوتیک را ارائه داده اند. بر طبق این تعریف، پروبیوتیک ها ریزسازواره های زنده ای هستند که در صورت مصرف به میزان کافی، تأثیرات سودمندی بر روی رشد میزبان خود دارند. از این رو، این ترکیبات کاملاً در مقابل آنتی بیوتیک ها قرار می گیرند. فرآورده های پروبیوتیکی حاوی باکتری های مفیدی هستند که اثرات مفیدی در سلامتی مصرف کننده برجای می گذارند. تأثیر پروبیوتیک ها بر فلور نرمال میکروبی دستگاه گوارش و ایفای نقش درمانی آن ها به مقدار مصرف روزانه این باکتری ها مربوط است. معمول ترین محدوده تعریف شده برای تراکم حضور باکتری های پروبیوتیک زنده 1×10^6 تا 5×10^8 CFU (Colony Forming Unit) در هر گرم فرآورده ای غذایی می باشد. در ابتدای قرن بیستم این طور تصور می شد که پروبیوتیک ها با بهبود توازن میکروبی روده ای و جلوگیری کردن از فعالیت باکتری های بیماری زا و سم ساز منافی برای بدن میزبان داشته باشند. امروزه مطالعات بسیاری در حال انجام است که تأثیرات ویژه پروبیوتیک ها را شامل کاهش بیماری های تورم مزمن روده (Intestinal Inflammatory Diseases Chronic)، پیشگیری و درمان بیماری زهای مولد اسهال (Pathogen-induced Diarrhea)، عفونت های دستگاه ادراری و تناسلی (Urogenital Infections) و گروهی از آلرژی ها (Atopic Diseases) و سندرم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome) و التهاب مزمن روده ای (Inflammatory Bowel Diseases) را شامل می شود (۳).

انواع میکروارگانسیم های پروبیوتیکی

اکثر میکروارگانسیم های پروبیوتیکی متعلق به جنس های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند. همچنین جنس های دیگری از باکتری ها و برخی مخمرها به طور گسترده ای به عنوان پروبیوتیک استفاده می شوند که در جدول ۱ گزارش داده شده است. لاکتوباسیلوس ها و بیفیدوباکترها باکتری های گرم مثبت، تولیدکننده اسیدلاکتیک اند که بخش عمده ای از فلور روده طبیعی حیوانات و انسان ها را تشکیل می دهند. لاکتوباسیلوس ها به طور کلی، بزرگترین جنس از گروه باکتری های اسیدلاکتیک هستند که بیش از ۵۰ گونه دارند. معمولاً ساکن دستگاه گوارش، دهان و واژن انسان و حیوانات هستند. باکتری های گرم مثبت، میله ای یا

جدول ۱: میکروارگانیسم‌هایی که به عنوان پروبیوتیک بررسی شده‌اند

Lactobacillus	Bifidobacterium	Enterococcus	Streptococcus	Lactococcus
<i>L.acidophilus</i> <i>L.brevis</i> <i>L.casei</i> <i>L.curvatus</i> <i>L.fermentum</i> <i>L.gasseri</i> <i>L.johnsonii</i> <i>L.reuteri</i> <i>L.rhamnosus</i> <i>L.salivarius</i>	<i>B.adolescentis</i> <i>B.animalis</i> <i>B.bifidum</i> <i>B.breve</i> <i>B.infantis</i> <i>B.longum</i> <i>B.thermophilum</i>	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecium</i>	<i>S.thermophilus</i>	<i>L.lactis subsp. cremoris</i> <i>L.lactis subsp. lactis</i>
Propionibacterium <i>P.freudenreichii</i> <i>P.freudenreichii subsp.shermanii</i> <i>P.jensenii</i>		Yeast <i>Kluyveromyces lactis</i> <i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>		Others <i>Leuconostoc mesenteroides</i> <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>E.coli Nissle 1917</i>

اسهال عفونی حاد

ندارد، استفاده از پروبیوتیک‌ها با اثر ثابت شده و در دوزهای مناسب برای مدیریت کودکان مبتلا به گاستروانتریت حاد به عنوان مکمل درمانی برای تأمین آب را پیشنهاد می‌شود (۵). پروبیوتیک‌های نامبرده در زیر در متآنالیز، سودمندی خود را نشان دادند: *Saccharomyces boulardii* و *Lactobacillus GG*, *L. reuteri* (۶-۸). به‌طور خاص، *L. reuteri* سبب کاهش قابل توجهی در سیر بالینی اسهال و استفراغ ناشی از *Rotavirus* شده است و همچنین به عنوان کاهش‌دهنده بروز اسهال حاد شناخته شده است (۹،۱۰). که برای پیشگیری از اسهال‌های عفونی، که عمدتاً منشأ ویروسی دارند و در مهدکودک مدارس، کودکان‌ها و یا در طول زمان بستری برای سایر بیمارانی که امکان گرفتار شدن به آن‌ها وجود دارد، هنوز روشن نیست که پروبیوتیک‌ها یا ارتباط پروبیوتیک‌ها مؤثر باشد. علاوه بر این، دوز تجویز شده که باید برابر یا بزرگ‌تر از 10^8 CFU-۱۰ ۵ بیلیون در روز در شروع درمان مهم است، به‌طوری که پروبیوتیک، با دوز مناسب و عملکرد فوری، ممکن است با عمل باکتری‌های بیماری‌زا مقابله کند (۱۱،۱۲). اخیراً، EOM و همکارانش اثر درمانی *L. reuteri* با دوز 10^8 CFU × ۲ در روز را اجرا نموده و کاهش قابل توجهی در اسهال حاد در کودکان را مشاهده نمودند (۱۲).

در بسیاری از کشورهای پیشرفته، اسهال عفونی حاد (AID) دارای موارد کشنده بسیار نادر است. حدود ۷۰٪ از این اسهال‌ها عامل ویروسی مانند روتاویروس دارند. بقیه موارد که مسئول ۴۵-۳۰٪ اسهال‌های ویروسی هستند، *Norwalk virus*, *Calsivirus*, *دِنوویروس* انتریک سروتایپ ۴۰ و ۴۱ و *Astrovirus* می‌باشند. از باکتری‌ها نیز می‌توان به *Campylobacter jejuni* (علت اصلی بیماری اسهال در بزرگسالان در امریکا) *Shigella*, *Salmonella* و *Escherichia coli* اشاره کرد.

در ابتدا باید توجه داشت که همه پروبیوتیک‌ها یکسان نیستند، زیرا همه آن‌ها اثرات درمانی مشابهی را تعیین نمی‌کنند. اما براساس سطح علمی شواهد و قدرت توصیه‌های بالینی که اخیراً به‌وسیله ESPGHAN^۲ و انجمن بیماری عفونی اطفال اروپا^۳ (Espid) و بسیاری دیگر از دانشمندان بر این اصل اشتراک دارند که: پروبیوتیک‌ها ممکن است یک کمکی مؤثر برای مدیریت اسهال باشند. با این حال، چون هیچ شواهدی از اثر برای آماده‌سازی وجود

¹ Acute Infectious Diarrhea

² European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

³ European Society for Pediatric Infectious Diseases

اسهال ناشی از مصرف آنتی بیوتیک

آنتی بیوتیک ها، آمینوپنی سلین ها، سفالوسپورین، کلیندامایسین و غیره، در تمام کشورهای صنعتی با عوارض مختلف به خصوص در کودکان شرح داده شده است. در این میان شایع ترین اسهال، اسهال ناشی از مصرف آنتی بیوتیک^۱ (AAD) است که تغییر فلور روده ایجاد می گردد و سبب کاهش این فلور و توسعه فلور بی هوازی می گردد، که منجر به کاهش سوخت و ساز کربوهیدرات های بدن و در نتیجه اسهال اسمزی ایجاد می گردد، این سبب توسعه میکروب های بیماری های همچون *Clostridium difficile*، *Salmonella C. perfringens type A*، *Staphylococcus aureus* و *Candida albicans* می شود. مطالعات اخیر، حتی در بزرگسالان، استفاده از پروبیوتیک ها در درمان AAD نشان داده است (۱۵،۶-۱۳). بنابراین، استفاده از پروبیوتیک ها به خصوص در موارد خطرناک توصیه می شود، مثلاً در افرادی که مکرراً از آنتی بیوتیک ها استفاده می کنند و یا در افراد مبتلا به اسهال که پس از تجویز آنتی بیوتیک در آن ها رخ می دهد. پروبیوتیک ها سبب جلوگیری از فرآیندهای التهابی مخاط روده در کودکان که اغلب می تواند به بیماری التهابی روده بزرگ (بیماری کرون، کولیت اولسراتیو) در سال های بعد منجر شود، می شوند (۶،۱۶،۱۷). به طور تصادفی مطالعه در *double-blind, placebo-controlled pilot* به تازگی در هفته نامه تغذیه بالینی سال ۲۰۰۹ بیان نمود، بیمارانی که آنتی بیوتیک را به همراه *L. reuteri* (CFU ۱۰^۸ در روز) به مدت ۴ هفته دریافت نمودند. بیماران تیمار شده با *L. reuteri* کاهش قابل توجهی در بروز اسهال (۷/۷ درصد) در مقایسه با بیماران دریافت کننده پلاسبو (۵۰ درصد) دیده شد (۱۸).

اسهال مربوط به *Clostridium difficile*

C. difficile عامل اصلی اسهال ناشی از آنتی بیوتیک و کولیت بیمارستانی است. عامل ۱۰٪ و ۲۰٪ از تمام موارد اسهال ناشی از آنتی بیوتیک ها است، عامل ۶۰٪ از کولیت وابسته به آنتی بیوتیک و تقریباً تمامی موارد کولیت غشاء کاذب را نشان داده است. بیماری اسهال ناشی از *C. difficile* تنها توسط سویه *C. difficile* تولیدکننده توکسین A که یک فعالیت سیتوتوکسیک خفیف دارد و باعث

آسیب به مخاط، التهاب و ترشح روده می گردد، و توکسین B یکی از قدرتمندترین سیتوتوکسینها که سبب کمبود پتاسیم داخل سلولی می گردد و سبب مهار سنتز پروتئین و اسیدهای نوکلئیک می گردد. متأسفانه تنوع پروبیوتیک، دوز آن ها و عدم تجانس مطالعات، توصیه یک درمان قطعی را دشوار ساخته و همچنین مشخص شده که پروبیوتیک ها به عنوان درمان اسهال ناشی از مصرف آنتی بیوتیکی و برای پیشگیری از اسهال *C. difficile* و یا کولیت مرتبط استفاده می شود. به همین دلیل، بسیاری از داده های امیدوارکننده وجود دارد، سطح شواهد علمی به نفع استفاده از پروبیوتیک ها و یا ترکیب آنتی بیوتیک و پروبیوتیک در درمان این نوع اسهال است (۶،۲۳-۱۹).

عفونت ناشی از *Helicobacter pylori*

عفونت *H. pylori* بیش از ۵۰٪ از جمعیت جهان را پوشش می دهد؛ که از این میان ۸۰ درصد از جمعیت کشورهای در حال توسعه را شامل می شود. عفونت *H. pylori* عامل اصلی بیماری زخم پپتیک (۹۰-۷۰٪ موارد)، لنفم و در ۱٪ از افراد آلوده، منجر به توسعه سرطان معده با افزایش قابل توجه در مرگ و میر می گردد (۲۴). در کشورهای توسعه یافته، عفونت در دوران کودکی شروع می شود که به نظر می رسد در ۱۵-۱۰٪ بروز نماید و سپس به سرعت در طول تکامل افزایش می یابد (۲۵). انتقال دهانی-مدفوعی سبب قرارگیری آن در کیسه های لثه و در ریشه زبان شده است. مطالعات متعدد نشان داد که بیماران تحت درمان با پروبیوتیک ها در مقایسه با درمان استاندارد با آنتی بیوتیک ها نرخ بالاتری از ریشه کنی با عوارض جانبی کمتری را نشان می دهند. مطالعه ای برای اولین بار نشان داد که ترکیبات ضد میکروبی با طبیعت پروتئینی ترشح شده توسط بیفیدوباکتریوم سبب مهار رشد جدایه های بالینی *H. pylori* شده و این اثر مهاری را به اسیدهای آلی تولید شده ناشی از متابولیسم تخمیری در pH اسید ارتباط داده شد. مطالعه مقدماتی بر روی ۳۰ بزرگسال *H. pylori* مثبت که با امپرازول + پلاسبو یا امپرازول + *L. reuteri* به مدت ۳۰ روز تیمار شدند، نشان داد که بیماری در ۶۰٪ از بیماران در گروه *L. reuteri* ریشه کن شد در حالی که در هیچ کدام از گروه های که امپرازول بعلاوه پلاسبو استفاده شده بود، ریشه کنی دیده نشد (۲۶). Lionetti و همکارانش در سال ۲۰۰۶ کاهش علائم روده-معده با مکمل *L. reuteri* در طول و بعد از درمان ریشه کن کردن در یک گروه از کودکان آلوده به *H. pylori* را نشان دادند (۲۷). در نهایت،

¹ Antibiotic-associated diarrhea

یا به سلول های معده MKN 45 را سبب می شوند (۳۹،۴۰،۴۱). نشان داده شده است که *L. reuteri* مانع از اتصال *H. pylori* به رسپتور های Glycolipid خاص مانند Asialo-GMI و Sulfatide می گردد (۴۲). از مکانسیم های ایمنولوژیکی می توان به پروبیوتیک هایی اشاره کرد که می تواند پاسخ ایمنولوژیک میزبان را به وسیله برهم کنش با سلول های اپیتلیال و تعدیل ترشح سایتوکاین التهابی متعادل سازند که نتیجه آن کاهش فعالیت و التهاب معده است. مطالعات in-vitro مهار ترشح IL-8 ناشی از القای *H. pylori* توسط سلول های اپیتلیال معده را توسط *L. salivarius* نشان می دهند (۴۳).

اسهال مسافرتی

اسهال مسافرتی (TD: Travel Diarrhea) شایع ترین پاتولوژی در میان مسافران است و می تواند در حدود ۵۰-۲۰ درصد از افراد در طول یا بلافاصله بعد از سفر به یک کشور با شرایط آب و هوایی گرم و مرطوب و شرایط بهداشتی نامناسب رخ دهد. بیش از یک سوم از بیماران مبتلا به بیماری TD از نظر بیماری منفی هستند اما مواد غذایی آلوده به عوامل بیماری زا هستند که شایع ترین آن ها انتروتوکسینیک *Salmonella spp*، *C. jejuni*، *Shigella*، *E. coli* گاهی اوقات ویروس های مانند *Rotavirus*، *Calicivirus*، *Enteroviruses* و انگل های مانند *Giardia lamblia*، *Entamoeba histolytica*، *Cryptosporidium parvum* و *Cyclospora cayatanensis* که علل کمتر TD هستند (۴۴،۴۵). این عوامل گاهی اوقات به صورت جدی اما زودگذر، سبب تخلیه مایع، اغلب همراه تهوع، استفراغ، دردهای شکمی می شوند، در ۱۰٪ از موارد مدفوع خونی ایجاد می گردد، گاهی تب نیز حاصل می شود که سنجش این علائم در ۵-۱ روز قابل توجه است، اما گاهی اوقات به ۱۰ روز نیاز دارد. همچنین گزارش شده است که ۱۰-۲ درصد از مسافران، TD اسهال مداوم و حدود ۱۰ درصد از آن ها از سندرم روده تحریک پذیر بعد از عفونت رنج می برند (۴۶). در یک متاآنالیز اخیر پروبیوتیک ها برای پیشگیری از TD به صورت تصادفی، کنترل گردید. اثر درمانی در اسهال انسان، چند پروبیوتیک، *S. boulardii* و ترکیبی از *L. acidophilus* و *B. bifidum* اثر قابل توجهی نشان دادند (۴۷،۴۸). دلایلی که پروبیوتیک ها ممکن است یک موقعیت بی خطر و مؤثر برای جلوگیری از TD باشند، وجود دارند که یک مهارکننده *Encefalinas* روده و در نتیجه به عنوان ضد ترشح و ضد اسهال عمل نموده، اما تحقیقات ادامه دار مورد نیاز است (۴۹،۵۰).

Francavilla و همکاران در یک مطالعه مقدماتی اخیر انجام شده بر روی ۴۰ بزرگسال *H. pylori* مثبت تحت درمان، استاندارد ریشه کنی را نشان دادند که قبل از استفاده از *L. reuteri* در ۴ هفته قبل از درمان کاهش قابل توجهی در بار باکتریایی و کاهش علائم مرتبط به روده-معده نشان دادند (۲۸). نتایج خوبی نیز توسط اجراکنندگان شیر تخمیری غنی شده با پروبیوتیک ها گزارش شده است (۲۹،۳۰). عفونت *H. pylori* در بزرگسالان به تیپ و شدت بیماری های *H. pylori*، تولید سموم A و B، به میزان عفونت، میزان التهاب و تراکم استقرار *H. pylori* بستگی دارد؛ بنابراین، علاقه قابل توجهی در توسعه درمان برای جلوگیری از عفونت *H. pylori* وجود دارد. پروبیوتیک ها، با سرکوب *H. pylori*، ممکن است اثر مطلوب بر عفونت آن و در کاهش خطر ابتلا به بیماری های مرتبط، داشته باشند. با این حال، مطالعات کنترل شده با پلاسبو و مطالعات بیشتر و به مدت طولانی تر برای تأیید همه ی این اثرات مورد نیاز است (۳۱،۳۲). مکانسیم اثر پروبیوتیک بر فاکتورهای بیماری های *H. pylori* شامل دو مکانسیم کلی ایمنولوژیکی و غیرایمنولوژیکی است. اسیدپته معده و مخاط معده یک خط اول دفاع در برابر باکتری های بیماری زا هستند. پیشنهاد شده است که مصرف پروبیوتیک ها این سد را با تولید مواد ضد میکروبی، رقابت با *H. pylori* برای اتصال به گیرنده ها، تحریک تولید موسین و ایجاد ثبات در سد مخاطی روده تقویت می کند (۳۳). تولید لاکتات به عنوان یک عامل بازدارنده *H. pylori* توسط برخی از نویسندگان گزارش داده شده است. اسیدلاکتیک، علاوه بر اثر ضد میکروبی خود در کاهش pH، می تواند اوره آز *H. pylori* را مهار کند. با این حال، اثرات مهاری آن در سویه های مختلف، متفاوت است. برای مثال *L. johnsonii* La10 اثر مهاری روی *H. pylori* ندارد با این وجود که اسیدلاکتیک آن به اندازه *L. johnsonii* La1 است (۳۴). دخالت ترکیبات Proteinaceous در اثر مهاری توسط چندین محقق نشان داده شده است. با این حال، تعیین ماهیت دقیق مواد ضد میکروبی ترشح شده توسط این گونه ها هنوز ادامه دارد (۳۵،۳۶،۳۷). در سایر باکتری های پروبیوتیک، مانند *Weissella confusa*، *L. lactis* و *Bacillus subtilis*، مشخص شده است که باکتریوسین تولید شده قادر به ممانعت از رشد *H. pylori* در حالت in-vitro می باشند. در مورد *B. subtilis* این مواد شبیه Animosumacins بودند که متعلق به گروه ایزوکومارین از آنتی بیوتیک ها می باشند (۳۸). مطالعات in-vitro نشان داد که *L. acidophilus*، *L. salivarius*، *L. johnsonii* La1 و *W. confusa* باعث مهار اتصال *H. pylori* به سلول های روده HT-29 و

انتروکولیت نکروز دهنده

انتروکولیت نکروز دهنده^۱ (NEC)، بیماری التهابی روده با بروز ۱ تا ۳ درصد در ۱۰۰۰ از هر تولد زنده است که در نوزادان نارس در شش هفته اول زندگی نسبتاً شایع است و منجر به مرگ در ۳۰-۱۵٪ مورد از کسانی که با وزن کمتر به ۱۵۰۰ گرم هستند، می شود و در ۴۰-۲۰٪ از موارد نیاز به جراحی دارند. علل این بیماری به نظر می رسد چندعاملی باشد و در نوزادان نارس، هیپوکسیک - ایسکمیک^۲ روده، استفاده گسترده از آنتی بیوتیک ها، کاهش در معرض قرارگیری با میکروفلور مادری و قرار گرفتن در معرض بیش از حد بخش مراقبت های ویژه نوزادان^۳ (NICU) Staphylococci Enterobacteriaceae, Enterococci, Candida spp یا استفاده از مواد غذایی استریل به عنوان جایگزینی برای شیر مادر ایجاد می گردد. بر اساس چندین تحقیقات تصادفی و چند بخشی با دلایل منطقی می توان گفت که با وجود تفاوت های بین پروبیوتیک های آزمایش شده، شروع تجویز، دوز و طول مدت درمان و گروه شرکت کنندگان، مکمل روده ای برخی از پروبیوتیک ها ممکن است خطر شدید NEC را کاهش و مرگ و میر در نوزادان نارس با وزن < ۱۰۰۰ گرم کاهش دهد؛ هرچند که باتوجه به شواهد، هنوز درک عمیق تری از بیماری زایی NEC و مکانیسم هایی که به وسیله پروبیوتیک جلوگیری می شود، مورد نیاز است (۵۴-۵۱).

واژینوز و عفونت ادراری باکتریایی

واژینوز باکتریال^۴ (BV) شایعترین عفونت واژن در سراسر جهان است و با حذف لاکتوباسیل بومی مشخص می شود. فلور واژن توسط چندین گونه از لاکتوباسیل (*L. rhamnosus*, *L. paracasei*) که میکروفلور "Doderlein" (*spp*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*) نامیده شده است. آن ها در مخاط ایجاد یک بیوفیلم باکتریایی می کنند که قادر به مهار رشد و چسبندگی باکتری های بیماری زا می شوند. این میکروفلور تغییراتی که مربوط به سبک زندگی (رژیم غذایی، تنش، عادات جنسی و غیره) است را نشان می دهند که ممکن است سبب تغییر کمی - کیفی محیط زیست طبیعی و معرفی انواع مختلفی از بیماری زاها مانند *Gardnerella vaginalis*

Candida albicans شود. درمان ضد میکروبی اغلب بی اثر است در حالی که رویکرد پروبیوتیک در ترکیب با تجویز خوراکی، نتایج جالب نشان داده است. این توسط سویه *L. rhamnosus* strain Lcr35 تأیید گردید که توانایی اتصال به سلول های دهانه رحم و واژن و روی زنده ماندن دو بیماری های اصلی واژینوز *Prevotella bivia*, *G. vaginalis* و همچنین *C. albicans* مؤثر است (۵۶، ۵۵). در یک کار آزمایشی به ۸۴ نفر مبتلا به واژینوز باکتریال تصادفی در روز متروئیدازول ۵۰۰ میلی گرم دو بار به مدت هفت روز داده شد و یا یک قرص واژینال حاوی یخ خشک *L. rhamnosus* یک بار در هفته در زمان خواب به مدت دو ماه پس از تجویز آخرین آنتی بیوتیک داده شد. تجزیه و تحلیل آماری کای-مربع نشان داد که تفاوت معنی داری بین دو گروه درمان در روز ۹۰ ($P = ۰/۰۵$) وجود دارد. تجویز بی خطر و مؤثر در دراز مدت واژن از *L. rhamnosus* به نظر می رسد روش مکملی در مدیریت واژینوز باکتریال باشد (۵۷، ۵۸). اخیراً شصت و چهار زن با واژینیت باکتریایی تشخیص داده که به طور تصادفی به آن ها یک دوز واحد از تینیدازول (۲ گرم) همراه با ۲ کپسول پلاسبو یا ۲ کپسول حاوی *L. rhamnosus* GR-1 و RC-14 *L. reuteri* هر صبح برای ۴ هفته داده شد. پس از درمان ۲۸ روز، گروه پروبیوتیک میزان درمان به طور قابل توجهی بالاتر (۸۷/۵٪) از گروه دارونما بود (۵۰٪) ($P = ۰/۰۰۱$). علاوه بر این، بیشتر زنانی که در گروه مصرف پروبیوتیک بودند یک فلور واژن نرمال را نشان دادند. این مطالعه نشان می دهد که لاکتوباسیل پروبیوتیک می تواند برای زنان با واژینیت باکتریایی مفید بوده و ارائه کپسول پروبیوتیک حاوی *L. rhamnosus* GR-1 و *L. reuteri* RC-14 می تواند سبب افزایش اثرعامل دارویی ضد قارچ (فلوکونازول) شود (۵۹). Naderi و همکاران در سال ۲۰۱۴، ۶۰ نمونه با $\leq 10,000$ cfu/ml را به عنوان نمونه مثبت UTI انتخاب نمودند. از این میان *Enterococcus sp.* *K.pneumoniae*, *Enterobacter* *E. coli* و *sp* شایعترین عامل بوجود آورنده عفونت ادراری بودند. همه جدایه ها مقاومت چند دارویی داشته و در معرض اثرات ضد میکروبی سه گونه *L. acidophilus*, *L. casei* و *L. rhamnosus* قرار داده شد. هیچ فعالیت آنتاگونیستی از لاکتوباسیل ها در برابر *Enterococcus spp* و *Enterobacter spp* و *K. pneumoniae* که به اکثر آنتی بیوتیک ها مقاوم بودند، مشاهده نشد. با این حال، اثر مهاری برای *E. coli* که به ۹-۸ آنتی بیوتیک مقاوم بودند مشاهده شد. علاوه بر این *L casei* موثرترین پروبیوتیک در این زمینه گزارش داده شد (۶۰).

¹ Necrotizing enterocolitis

² Hypoxia-ischemia

³ Neonatal Intensive Care Unit

⁴ Bacterial Vaginosis

تأثیر متابولیت های پروبیوتیک ها بر روی عوامل ویروالانس و بیوفیلیم تعدادی از باکتری های بیماری زا

- عوامل مؤثر در خاصیت ضد میکروبی پروبیوتیک ها

مشخصه‌ی مهم باکتری‌های پروبیوتیک شامل توانایی این باکتری‌ها برای سرکوب ازدیاد ارگانیزم‌های بیماری‌زا و قدرت بیماری‌زایی آن‌ها می‌باشد. باکتری‌های تولید کننده لاکتیک اسید با استقرار در دستگاه گوارش، جایگاه‌های مورد نظر جهت قرارگیری باکتری‌های بیماری‌زا را اشغال کرده و از اتصال آن‌ها جلوگیری می‌نمایند. همچنین فاکتورهای ضد میکروبی و باکتریوسین‌های متعددی تولید می‌کنند که شامل لانتی‌بیوتیک‌ها، غیرلانتی‌بیوتیک‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی حلقوی است (۶۱). به علاوه تولید اسیدهای آلی از جمله اسیدلاکتیک و اسید استیک از مواد ضد میکروب دیگر می‌باشند. این عوامل سبب شده است که پروبیوتیک‌ها به عنوان عوامل درمانی و پیشگیری کننده از بیماری‌های عفونی ایجاد شده با بیماری‌زاهای دهانی، روده‌ای و ادراری-تناسلی مطرح شوند (۶۲).

تشکیل بیوفیلیم در بیماری‌زایی و مقاومت باکتری‌های بیماری‌زا به مواد ضد میکروبی نقش مهمی بازی می‌کند، امروزه پژوهشگران به استفاده از پروبیوتیک‌ها برای جلوگیری از تولید و حذف بیوفیلیم پرداخته‌اند. در یک پژوهشی که توسط Kasra- و Aminnezhad و Kermanshahi در سال ۲۰۱۴ انجام گرفت نشان دادند که بخش شناور *L. casei* باعث کاهش میزان رشد، تشکیل بیوفیلیم و در نتیجه چسبندگی *P. aeruginosa* می‌شود (۶۳). همچنین Peral و Valdez در سال ۲۰۰۵ اثر بازدارندگی *L. plantarum* را روی فعالیت بیماری‌زایی *P. aeruginosa* جدا شده از زخم مورد بررسی قرار دادند و نتایج حاکی از این بود که *L. plantarum* بر تولید علائم مولکولی هموسرین لاکتون، تولید آنزیم الاستاز اثر بازدارندگی دارد. همچنین زخم‌های عفونت سوختگی با *P. aeruginosa* که با این لاکتوباسیلوس تیمار شده بودند، بهبود سریع‌تری نسبت به موش‌های شاهد را نشان دادند (۶۴). بیماری‌زاهای مانند *P. aeruginosa* و *S. aureus* توسط Iordache و همکاران در سال ۲۰۰۸ مورد بررسی قرار گرفت. آن‌ها نشان دادند که آنزیم لیپاز، کازئیناز، ژلاتیناز، آمیلاز و لکتیناز در حضور بخش شناور فاقد سلول پروبیوتیک‌ها به شکل معنی داری کاهش پیدا می‌کنند (۶۵). همچنین مشخص شده است که باکتریوسین جداسازی شده از *L. casei* بر روی قدرت چسبندگی و تشکیل بیوفیلیم سویه‌های سودوموناس جدا شده از

کاتر بیماراران دارای عفونت ادراری اثر داشته و تا حد بسیار زیادی از تشکیل بیوفیلیم جلوگیری می‌کند (۶۶). در مطالعه‌ای توسط Kasra-Kermanshahi و Goudarzi در سال ۲۰۱۴ اثر باکتریوسین و بیوسورفاکتانت تولید شده توسط (*L. acidophilus* و *L. plantarum* *L. fermentum* و *L. rhamnosus* و *L. casei*) بر رشد، سوارمینگ و فعالیت آنزیم اوره‌آز سویه‌های مختلف *Proteus mirabilis* و پروتئوس و لگاریس پرداخته شد. مشاهده گردید که باکتریوسین-های تخلیص شده از *L. acidophilus* و *L. plantarum* که پایداری نسبتاً مناسبی در برابر شرایط دمایی و محدوده pH های مختلف نیز داشته است، در مقایسه با بیوسورفاکتانت‌های به دست آمده از سه سویه دیگر فعالیت مهارتی بیشتری بر سوارمینگ و فعالیت آنزیم اوره‌آز از خود نشان داده‌اند. با توجه به نتایج حاصل از توانایی لاکتوباسیلوس در مهار سوارمینگ و فعالیت آنزیم اوره‌آز پروتئوس به عنوان عوامل بیماری‌زایی اصلی در این باکتری‌ها، امید است که از نتایج حاصل بتوان در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها بهره برد (۶۷). در پژوهشی دیگر توسط Vahedi و همکاران در سال ۲۰۱۵ به بررسی اثر تعدادی از متابولیت‌های ثانویه (باکتریوسین، بیوسورفاکتانت) برخی باکتری‌های پروبیوتیک بر روی بیوفیلیم و مقاومت آنتی‌بیوتیکی *Serratia marcescens* پرداخته شد. پس از تخلیص باکتریوسین و بیوسورفاکتانت و بررسی تاثیر آن‌ها بر روی بیوفیلیم، اثبات شد که اثر مهارتی بیوسورفاکتانت بر روی بیوفیلیم باکتری مزبور نسبت به اثر مهارتی باکتریوسین‌ها بر روی بیوفیلیم بیشتر می‌باشد و همچنین اثر مهارتی باکتریوسین حاصل از باکتری *L. plantarum* ATCC 8014 بر روی بیوفیلیم *S. marcescens* نسبت به اثر مهارتی باکتریوسین *L. acidophilus* ATCC 4356 بر روی بیوفیلیم بیشتر می‌باشد. در بخش مربوط به مقاومت آنتی‌بیوتیکی، به بررسی اثر توام باکتریوسین و تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی *S. marcescens* پرداخته شد، از نتایج به دست آمده مشخص گردید که هر کدام از باکتریوسین‌ها و برخی آنتی‌بیوتیک‌ها اثر هم افزایی دارند. نتایج حاصل اثبات کننده این موضوع نیز بودند که پیش تیمار سویه‌های *S. marcescens* با رقت Sub MIC از باکتریوسین موجب کاهش مقاومت آن‌ها نسبت به تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌های به کار رفته در آزمایش می‌گردد. میزان نفوذ پذیری آنتی‌بیوتیک‌ها به درون بیوفیلیم نیز از طریق غشاءهای پلی‌کربناتی مورد سنجش قرار گرفتند و نشان داده شد که علت مقاومت نسبت به تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌های به کار رفته، عدم

نفوذ پذیری یا نفوذ پذیری آهسته آن‌ها در باکتری‌ها می‌باشد (۶۸).

Kheyri و همکاران در سال ۲۰۱۴ اثر مهارى پروبیوتیک‌های مختلف را بر توانایی تشکیل بیوفیلم سویه‌های بالینی *K. pneumoniae* را تأیید نمودند (۶۹) و همچنین Heydari و همکاران در سال ۱۳۹۳ اثر مایع رویی پروبیوتیک‌ها را بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های بالینی *K. pneumoniae* و فعالیت آنزیم بتالاکتاماز آن‌ها بررسی کردند. این بررسی نشان داد که *K. pneumoniae* به سفالوتین، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین می‌شوند. همین‌طور اثر کاهشی فعالیت آنزیم بتالاکتاماز در حضور مایع رویی لاکتوباسیلوس‌ها به اثبات رسید (۷۰).

کاربرد پروبیوتیک‌ها در دندانپزشکی

در مطالعه‌ای توسط Tahmourespour و همکاران در سال ۲۰۱۱ به بررسی اثر بیوسورفاکتانت جدا شده از *L. acidophilus* DSM20079 بر روی تشکیل بیوفیلم دو سویه باکتری *S. mutans* ATCC35668 و جدا شده از پلاک دندان‌های پرداخته شد. همچنین به بررسی اثر بیوسورفاکتانت ذکر شده بر سطح بیان دو ژن *gtf A/B* در این دو سویه پرداخته شد. نتایج نشان داده شد که بیوسورفاکتانت مشتق شده بر روی خصوصیات سطحی، تشکیل بیوفیلم، توانایی اتصال و بیان این ژن‌ها مؤثر بوده است (۷۱). مطالعه دیگری به منظور تأثیر *L. fermentum* به عنوان یک ارگانسیم پروبیوتیک بر فرایند اتصال استاندارد *S. mutans* به همراه ۴۰ سویه *S. mutans* و سایر استرپتوکوک‌های دهانی جدا شده از نمونه‌های پلاک و پوسیدگی افراد داوطلب مورد بررسی قرار گرفت. قدرت تشکیل بیوفیلم در این سویه‌ها با روش رنگ سنجی ارزیابی گردید و قویترین سویه‌ها در تشکیل بیوفیلم انتخاب شد. سپس تأثیر سویه پروبیوتیک *L. fermentum* بر اتصال استرپتوکوک‌ها در میکروتیت‌رپلیت‌ها پلی استرینی به طور همزمان و ۳۰ دقیقه قبل از ورود استرپتوکوک به سیستم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دهنده کاهش اتصال استرپتوکوک‌ها در حضور پروبیوتیک مربوطه بود که در زمانی که سویه پروبیوتیک قبل از استرپتوکوک وارد سیستم شده بود، کاهش اتصال بیشتر شد (۷۲). در همین راستا Comelli و همکاران در سال ۲۰۰۲ با مطالعه تأثیر سویه‌های باکتریایی لبنی *L. lactis*، *S. thermophilus* بر سلامت دهان به این نتیجه دست یافتند که سویه‌های لبنی به ویژه *L. lactis* قادر به

تغییر بخشی خصوصیات برخی از باکتری‌های دهانی و به ویژه *S. oralis* بودند که تعداد کلونی آن‌ها در حضور پروبیوتیک مورد استفاده به طور معنی داری کاهش یافت (۷۳). Miller و همکاران در سال ۱۹۷۴ نیز وقتی تأثیر میانکش میکروبی را بر تشکیل پلاک *S. mutans* بررسی نمودند. به این نتیجه دست یافتند که برخی از باکتری‌ها از جمله *L. casei* در تشکیل پلاک *S. mutans* کاهش قابل توجهی ایجاد می‌کنند و این نتیجه را به میانکنش میان باکتری‌ها ارتباط دادند (۷۴). Nase و همکاران در سال ۲۰۰۱ مصرف طولانی مدت شیر حاوی پروبیوتیک را بر پوسیدگی‌های دندان‌های کودکان ۳ تا ۴ ساله گزارش نمودند. علاوه بر این آن‌ها گزارش کردند که یکی از سویه‌ها *L. rhamnosus* GG می‌تواند در کاهش *S. mutans* به کار رود (۷۵). در مطالعه‌ی دیگر فعالیت ضد میکروبی *L. acidophilus*، *L. reuteri*، *L. plantarum*، *L. casei* بر علیه *S. aureus* جدا شده از عفونت ورم پستانی گاو^۱ و سویه استاندارد *S. aureus* توسط Arbab Soleimani و همکاران در سال ۲۰۱۰ مورد مطالعه قرار گرفت. آزمایشات اثرات ضد میکروبی مایع شناور این پروبیوتیک‌ها را اثبات نمودند. آن‌ها همچنین بیان داشتند که کشت باهم *L. plantarum* و سویه جدا شده و استاندارد *S. aureus* به ترتیب سبب جذب ۷۷٪ و ۸۷٪ آن‌ها در مدت زمان ۱۲ ساعت می‌گردد (۷۶).

پری بیوتیک‌ها

نام پری بیوتیک به عنوان کربوهیدرات‌های زنجیره کوتاه که به وسیله آنزیم‌ها در سیستم گوارشی هضم نمی‌شوند، اطلاق می‌شود و به طور انتخابی، رشد و فعالیت گونه‌های خاص باکتریایی را در لوله گوارشی تحریک می‌کنند (خصوصاً لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدو باکترها). گیسون و رابرفرود (۱۹۹۵) پیشنهاد کرده‌اند که پری بیوتیک‌ها، عناصر تغذیه‌ای غیرقابل هضم‌اند که باعث افزایش تعداد و فعالیت باکتری‌هایی با تعداد محدود در کلون شوند. یک پری بیوتیک باید باعث بهبود رشد بیفیدوباکتریوم‌ها و باکتری‌های اسیدلاکتیک شود (۷۷). مطالعات تأثیرات مثبت پری بیوتیک‌ها را روی جذب عناصر معدنی و کلسیم، بهبود عملکرد سیستم ایمنی و تنظیم عملکرد روده‌ای و pH روده‌ای نشان داده است کربوهیدرات‌هایی می‌توانند یک فعالیت پری بیوتیکی مثبت داشته باشند که به خوبی گلوکز به وسیله باکتری‌های پروبیوتیک متابولیزه شوند و همچنین به طور انتخابی به وسیله پروبیوتیک‌ها و

¹ Bovine mastitis

بیماری به تنهایی یا به همراه آنتی‌بیوتیک‌های مربوطه و پری‌بیوتیک‌های خاص هریک از آن‌ها به کار برد و با توجه به مکانیسم‌های عملکردی متنوع پروبیوتیک‌ها و متابولیت‌های تولید شده توسط آن‌ها، از بیان ژن‌های عامل ویروالانس میکروب‌ها جلوگیری نمود. با مطالعاتی که امروزه در سراسر جهان و ایران در حال انجام است، می‌توان انتظار داشت که با جایگزینی پروبیوتیک‌ها، مکانیسم‌های مقاومت میکروب‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش یافته و یا نهایتاً از بین بروند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان، از تمامی محققین و دانشجویانی که از مقالات آنها به عنوان منابع استفاده شده است، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع:

بین نویسندگان هیچ تعارضی وجود ندارد.

نه ارگانسیم‌های روده‌ای دیگر متابولیزه شوند (۷۸). Vahedi و همکاران در سال ۲۰۱۴ اثر پری بیوتیک‌های مختلف بر خاصیت ضد میکروبی پروبیوتیک‌ها علیه تعدادی از باکتری‌های بیماری‌های ایجاد کننده عفونت‌های بیمارستانی را بررسی نمودند. نتایج نشان دادند که مایع کشت پروبیوتیک‌ها در حضور پری بیوتیک‌ها، اثر ضد میکروبی بیشتری نسبت به حالتی که بدون پری بیوتیک کشت داده شده اند، بر علیه *S. marcescens*, *E. coli*, *P. aeruginosa* نشان می‌دهند. این احتمالاً به دلیل افزایش رشد لاکتوباسیلوسها و فعالیت ضد میکروبی آن‌ها با افزودن پری بیوتیک‌ها به محیط پایه می باشد (۷۹). همچنین در بررسی دیگر توسط Rezaee و همکاران در سال ۲۰۱۴ اثر افزایشی پری‌بیوتیک در خاصیت ضد میکروبی پروبیوتیک‌ها بر علیه باکتری‌های، *L. monosytogenes* و *S. aureus* نشان داده شد (۸۰).

نتیجه‌گیری

پروبیوتیک‌ها که به عنوان میکروارگانسیم‌های سالم خوانده می‌شوند را می‌توان بر حسب نوع بیماری و عامل بوجود آورنده آن

References

- Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *J Gastroenterology* 2004;520(2): 520 - 8.
- Kasra-Kermanshahi, Maleki S. *Microbiology for everyone*. First ed. Tehran: Dibagaran; 2009.
- Reid G. The Scientific Basis for Probiotic Strains of *Lactobacillus*. *J Appl Environ Microbiol* 1999; 65(9): 3763-6.
- Ljungh A, Wadstrom T. Lactic acid bacteria as probiotics. *J Current Issues Intest Microbiol* 2006;7 (2):73-89.
- Malago J, Koninkx J, Marinsek-Logar R. Probiotic Bacteria and Enteric Infections. 2011; PP: 13-22.
- Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, Guandalini S, Katz JA, Onderdonk A, et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(3):275-8.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. ESPGHAN/ESPID evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe expert working group. European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/European society for paediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(4):619-21.
- Kligler B, Cahrssen A. Probiotics. *J Am Fam Physician* 2008; 78(9):1073-8.
- Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhoea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997a; 24(4):399-404.
- Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Infect Dis* 1997b; 16(12):1103-7.

11. Guarino A, Vecchio AL, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhoea. *J Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(1):18–23.
12. Eom TH, Oh EY, Kim YH, Lee HS, Jang PS, Kim DU, et al. The therapeutic effect of *Lactobacillus reuteri* in acute diarrhoea in infants and toddlers. *Korean J Pediatr* 2005; 48(9):986–90.
13. Doron SI, Hibberd PL, Gorbach SL. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(2):58–63.
14. Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 2008; 188(5):304–8.
15. Surawicz CM. Role of probiotics in antibiotic associated diarrhoea, *Clostridium difficile* associated diarrhoea and recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(2):64–70.
16. Caramia G. Metchnikoff e il centenario dei probiotici: dall'intuizione alla scienza. *Ped Med J Chir* 2008; 30(1):215–21.
17. Guslandi M. Prevention of traveler's diarrhoea with probiotics. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(9):1066.
18. Cimperman L, Best K, Oster M, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalised adults. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(9):229–31.
19. Savino F, Fornasero S, Ceratto S, Marco AD, Mandras N, Roana J, Tullio V, Amisano G. [Probiotics and gut health in infants: A preliminary case-control observational study about early treatment with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938](#). *Clin Chim Acta* 2015; 451: 82-87
20. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhoea. An Update. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(6):53–57.
21. Yangco BG, Sher G, Bardin MC. Nitrazoxanide and probiotics for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection in a peritoneal dialysis patient. *South Med J* 2009; 102(7):746–7.
22. Hokman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhoea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(13):1554–80.
23. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359(3):1932–40.
24. Jarosz M, Rychlik E, Siuba M, Respondek M, Ryzko M, Sajór I, et al. Dietary and socioeconomic factors in relation to *Helicobacter pylori* reinfection. *World J Gastroenterol* 2009; 15(9):1119–25.
25. Sabbi T, De Angelis P, Dall'Oglio L. *Helicobacter pylori* infection in children: management and pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother J* 2008; 9(3):577–85.
26. Saggioro A, Caroli M, Girardi L et al. *Helicobacter pylori* eradication with *Lactobacillus reuteri*. A double-blind placebo-controlled study. Abstract presented at SIGE Congress. 2005. 12–16 March 2005
27. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, Magisia A.M, Decanio A, Maurogiovanni G, et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce sideeffects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomised placebo controller trial. *Alim Pharmacol Ther J* 2006. 24(10):1461–8.
28. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Bucci N, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter J* 2008;13(2):127–30.
29. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther J* 2007.;25(2):155–68.
30. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Eur Gastroenterol Hepatol J* 2009;21(4):45–53
31. Selgrad M, Malfertheiner P. New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. *Curr Opin Pharmacol J* 2008;8(1):593–7.
32. Macfarlane GT, Blackett KL, Nakayama T, Steed H, Macfarlane S. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des J* 2009a; 15(13):1528–36.

- reuteri. *FEMS Immunol Med Microbiol J* 2002; 32(2):105–10.
33. Lesbros-Pantoflickova D, Theulaz I, Blum A. *Helicobacter pylori* and Probiotics. *Nutrition J* 2007;137(3):812-8.
34. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdu E, Herranz M, et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion J* 1999; 60(3):203–9.
35. Bernet-Camard MF, Lievin V, Brassart D, Neeser JR, Servin AL, Hudault S. The human *Lactobacillus acidophilus* strain LA1 secretes a nonbacteriocin antibacterial substance(s) active in vitro and in vivo. *Appl Environ Microbiol J* 1997;63(7):2747–53.
36. Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MA, Pot RG, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther J* 2003;17(3):429–35.
37. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol J* 1998; 64(11):4573–80.
38. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol J* 2001;42(1):39–44.
39. Nam H, Ha M, Bae O, Lee Y. Effect of *Weissella confusa* strain PL9001 on the adherence and growth of *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol J* 2002;68(9):4642–5.
40. Kim TS, Hur JW, Yu MA, Cheigh CI, Kim KN, Hwang JK, et al. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. *Food Prot J* 2003;66(1):3–12.
41. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Megraud F, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother J* 2001;45(11):3156–61.
42. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohoi H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus*
43. Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut J* 1997;41(1):49–55.
44. Dupont H. Travelers' diarrhea: antimicrobial therapy and chemoprevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol J* 2005;2(4):191-8.
45. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveller's diarrhea. *Travel Med Infect Dis J* 2007;5(2):97–105
46. Johnson AM, Kaushik RS, Rotella NJ, Rotella NJ, Hardwidge RP. Enterotoxigenic *Escherichia coli* modulates host intestinal cell membrane asymmetry and metabolic activity. *Infect Immun J* 2009; 77(1) :341–7.
47. Caramia G. Metchnikoff e il centenario dei probiotici: dall'intuizione alla scienza. *Ped Med Chir J* 2008; 30(1)215–9.
48. Takahashi O, Noguchi Y, Omata F, Tokuda Y, Fukui T. Probiotics in the prevention of traveller's diarrhoea: meta-analysis. *Clin Gastroenterol J* 2007; 41(3):336–7.
49. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhoea. An Update. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(2):53–7.
50. Tormo R, Polanco I, Salazar-Lindo E, Goulet O. Acute infectious diarrhoea in children: new insights in antisecretory treatment with racecadotril. *Acta Paediatr J* 2008;97(8):1008–15.
51. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168(3):253–65.
52. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Biol Neonate J* 2002;82(2):103–8.
53. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147(2):192–196
54. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birth weight: a systematic

- review of randomised controlled trials. *Lancet J*;2007;369(9573):1614–20.
55. Caplan MS. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Perinatol J* 2009; 29(2):2–6.
56. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier Ch. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol J* 2008; 2(1);549–640.
57. Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *New Microbiol J* 2008;31(3):429–33.
58. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, Martinis PE, et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol* 2009a; 55(2):133–8.
59. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, Martinis PE, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol J* 2009b;48(3):269–74.
60. Naderi A, Kasra-Kermanshahi R, Gharavi S, Fooladi A, Abdollahpour Alitappeh M, Saffarian P. Study of antagonistic effects of *Lactobacillus* strains as probiotics on multi drug resistant (MDR) bacteria isolated from urinary tract infections (UTIs). *IJBMS* 2014;17(3):201-8.
61. Karaoulu A, Aydin F, Kili P, Kili A. Antimicrobial Activity and Characteristics of Bacteriocins Produced by Vaginal *Lactobacilli*. *Med Scie J* 2003;3(1):7-13.
62. Rezaee P, Kasra-Kermanshahi, Gharavi S. Effect of some nanoparticles on numbers and properties of probiotics (*Lactobacillus*). Master thesis Microbiology.2013; Alzahra University.
63. Aminnezhad S, Kasra-Kermanshahi R. Antibiofilm activity of cell-free supernatant from *Lactobacillus casei* in *Pseudomonas aeruginosa*. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2014; 18 (1) :30-37.
64. Valdez C, Peral MC. Interference of *Lactobacillus plantarum* with *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;11(6): 472-9.
65. Iordache F, Iordache C, Chifiriuc MC, Bleotu C, Pavel M, Smarandache D, et al. Antimicrobial and immunomodulatory activity of some probiotic fractions with potential clinical application. *Archiva Zootechnica J* 2008;11(3): 41-51.
66. Aminnezhad S, Kasra-Kermanshahi R. Effect number of herbal extracts and metabolites of *Lactobacillus* on quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. Master Thesis Microbiology.2013; Damghan University.
67. Goudarzi L, Kasra-Kermanshahi R. The effect of prebiotics on production of antimicrobial compounds from *Lactobacillus* Spp. Against *Proteus mirabilis*. *Iranian food science and technology research J*.2015; 11(1):41-47.
68. Vahedi R, Kasra-Kermanshahi R, Ghadam P. The effect of some of secondary metabolites of probiotic bacteria on biofilm formation and antibiotic resistance of *Serratia marcescens*. Master thesis Microbiology.2014; Alzahra University.
69. Kheyri F, Kasra-Kermanshahi, Feizabadi M. Effect of antimicrobial agents (nanoparticles, probiotics and herbal extracts) on biofilm resistant beta-lactams *K. pneumoniae*. Master thesis Microbiology.2014; Alzahra University.
70. Heydari L, Kasra-Kermanshahi, Feizabadi M. The effect of probiotics on antibiotic resistance and the origin of ESBL genes in *K. pneumoniae* hospital infections. Master thesis Microbiology.2014; Alzahra University.
71. Tahmourespour A, Salehi R, Kasra-Kermanshahi R. *Lactobacillus acidophilus*-derived biosurfactant effect on *gtfB* and *gtfC* expression level in *Streptococcus mutans* biofilm cells. *Brazil J of Mic* 2011; 42(1): 330-339.
72. Tahmourespour A, Salehi R, Kasra-Kermanshahi R, Nabi-nezhad A. The effect of *Lactobacillus fermentum* ATCC9338 as a probiotic on the adhesion of oral streptococci in vitro. *Iran J Med Microbiol*. 2008; 2 (1) :45-51.
73. Comelli EM, Guggenheim B, Stingle F, Nesser J. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *Eur J Oral Sci* 2002;110(3): 218-24.
74. Miller CH, Kleinman JL. Effect of microbial interactions on in vitro plaque formation by *S. mutans*. *J Dental Research* 1974; 53(2): 427-34.

75. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG. In milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Research* 2001; 35(6): 412-20.
76. Arbab Soleimani N, Kermanshahi R, Yakhchali B, Nejad Sattari T. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *African J Mic Research* 2010;4(20):2169-73.
77. Rezaee P, Kasra-Kermanshahi R, Katuli M. Prebiotics Decrease the Antibacterial Effect of Nano Silver and Nano TiO₂ Particles Against Probiotic Bacteria of Food. *Cur Nut Food Sci J* 2014;10(2):1-6.
78. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr* 2002; 87(2):145-51.
79. Vahedi R, Kasra-Kermanshahi R, Rezaee P, Goudarzi L. Effect different prebiotics on on Antimicrobial activity of probiotics against a number of pathogenic bacteria that cause hospital infections. *BAMJ*. 2014;1(2):1-7.
80. Rezaee P, Vahedi R, Kasra-Kermanshahi. Study of probiotics antimicrobial property against to food Pathogenic bacteria with different prebiotics. *JFM* will be published.