

### عنوان: نقش پروبیوتیک ها در سلامت انسان

نویسنده: آرزو طهمورث پور (استادیار میکروبی شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان اصفهان)

**چکیده:** با پیدایش و گسترش روز افزون جوامع میکروبی مقاوم به آنتی بیوتیک ها که استفاده بیشتر این دارو ها را با مشکل مواجه ساخته است، استفاده از روشهای درمانی دیگر که کم هزینه، ایمن و موثر باشند ضروری به نظر می رسد. لذا استفاده از پروبیوتیک ها راه امید بخشی است که با بررسی های کامل و متعدد می توان از باکتری های مفید با خاصیت پروبیوتیک در پیشگیری و درمان بیماری ها بهره برد.

در این مقاله با مرور منابع موجود به بررسی پروبیوتیک ها، خواص درمانی و مکانیسم اثر آنها پرداخته می شود.

**نتایج:** پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده و مشخصی هستند که در صورت مصرف در انسان یا حیوان با اثر بر روی فلور میکروبی بدن باعث اعمال اثرات مفید بر سلامتی میزبان می شوند. متداولترین گونه های مورد استفاده مربوط به گروه باکتری های اسید لاکتیک هستند که شامل گونه های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتريا است که این دو جنس هیچ کدام قادر به ایجاد التهاب نیستند. پروبیوتیک ها اثرات مفید زیادی در قسمت های مختلف بدن انسان دارا هستند که از آن جمله می توان به پیشگیری و درمان اختلالات روده ای، درمان اسهال حاد روتاویروسی در کودکان، کاهش عود مجدد انتروکولیت کلستریدیوم دیفیسیل، سرکوب و کاهش اتصال هلیکوباکتر پیلوری، پیشگیری و درمان عفونت های ادراری و واژینیت، کاهش کلسترول و چربی های خون، کاهش بروز پوسیدگی های دندان، کاهش و درمان آلرژی، کاهش خطر بیماری های آتوپیک در نوزادان، کاهش بروز عفونت های تنفسی و تعدیل سیستم ایمنی اشاره نمود. این باکتری های مفید اثرات درمانی خود را با مکانیسم های متعددی اعمال می نمایند که عبارتند از: رقابت برای جایگاه های اتصال، رقابت برای مواد غذایی، از بین بردن گیرنده های سموم، تقویت سیستم ایمنی و تولید ترکیبات مهار کننده از جمله اسیدهای آلی،  $H_2O_2$ ، دی اکسیدکربن، دی استیل، استالید، باکتریوسین و بیوسورفکتانت ها.

**نتیجه گیری:** پروبیوتیک ها به دلیل دارا بودن مکانیسم های متعدد در رقابت با پاتوژن ها و پیشگیری و درمان بیماری ها، از جمله عوامل غذایی و دارویی مناسب آینده محسوب می شوند. به هر حال باکتریوتراپی با استفاده از پروبیوتیک ها راه امید بخشی است که می توان از آن در پیشگیری و درمان برخی بیماری ها بهره گرفت.

**مقدمه:** بشر به دلیل دارا بودن مکانیسم های دفاعی متعدد قرن ها ست که زنده است و به زندگی خود ادامه می دهد. این مکانیسم ها عبارتند از مکانیسم های دفاع اختصاصی و غیر اختصاصی بدن در مقابل پاتوژن ها. به هر حال عوامل عفونی متعددی در اطراف ما وجود دارد که تمایل به تهاجم به بدن و ایجاد بیماری دارند. در طی این سال ها، علاوه بر مکانیسم های دفاعی بدن، بشر با کمک عوامل خارجی و ترکیبات با خاصیت ضد میکروبی از جمله آنتی بیوتیک ها به مبارزه با این عوامل مهاجم پرداخته است. از سالهای 1950 استفاده آنتی بیوتیک ها متداول شد تا اینکه منجر به ایجاد جوامع میکروبی مقاوم گردید که استفاده بیشتر این دارو ها را با مشکل مواجه ساخته است. از طرفی وجود عوارض جانبی بسیار در استفاده از آنتی بیوتیک ها و عوامل شیمیایی موجود نیاز به استفاده از روشهای درمانی دیگر که کم هزینه، ایمن و موثر باشند را ایجاد کرده است. لذا ضرورت پیدایش مواد دارویی و غذایی جدید در پیشگیری و درمان بیماری ها بیش از پیش احساس می گردد به همین منظور در این تحقیق مروری به مطالعه اثرات مفید پروبیوتیک ها در قسمت های مختلف بدن و مکانیسم اثر آنها پرداخته می گردد.

واژه پروبیوتیک یک واژه یونانی و به معنای "برای زندگی" می باشد. در اواخر قرن گذشته یک دانشمند روسی به نام الی متچینکوف اظهار داشت که مصرف طولانی مدت ماست حاوی ارگانیسم های مولد اسید لاکتیک عامل تفاوت موجود در طول زندگی افراد مورد مطالعه می باشد. به کارگیری واژه پروبیوتیک از سال 1974 به بعد بوده ولی تاریخچه حقیقی به کارگیری مکمل های غذایی میکروبی به

هزاران سال قبل باز می گردد. احتمالاً نخستین غذای حاوی میکروارگانیسم های زنده شیر تخمیر شده بود که در انجیل نیز مورد اشاره قرار گرفته ( حیات 8 : 18 ).

همچنین نقاشی های مربوط به 2500 سال قبل از میلاد مسیح نشان می دهد که سومریان نیز از شیرهای تخمیر شده استفاده می کردند. مصرف شیر تخمیر شده به اشکال مختلف تا قرن حاضر ادامه یافته و در آغاز این قرن تأثیرات سودمند مصرف ماست به صورت علمی توجیه گردیده است. متچینکوف همواره بر این مطلب تاکید داشت که میکروفلور قسمت تحتانی دستگاه گوارش بر سلامتی بزرگسالان تأثیر نامطلوبی دارد. او آنقدر به این امر اعتقاد داشت که جزو طرفداران برداشت روده بزرگ از طریق جراحی بود اما بعد از اینکه متوجه شد کشاورزان بلغاری که مقدار زیادی شیر تخمیر شده می نوشند، عمر طولانی دارند به این شیوه درمانی اعتقاد پیدا کرد.

به طور کلی پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده و مشخصی هستند که در صورت مصرف در انسان یا حیوان با اثر بر روی فلور میکروبی بدن باعث اعمال اثرات مفید بر سلامتی میزبان می شوند. اکثر پروبیوتیک ها متعلق به گروه بزرگی از باکتری های اصلی فلور میکروبی روده انسان بوده و در آنجا زندگی همسفرگی بی ضرری دارند (1). اعتقاد موجود در مورد اثرات مفید پروبیوتیک ها بر پایه این واقعیت استوار است که فلور میکروبی روده نقش محافظت کننده ای در برابر بیماری های مختلف در خود نشان می دهد. اثر اصلی پروبیوتیک ها با تثبیت فلور میکروبی روده مشخص می شود. مشاهده شده که مصرف دائم پروبیوتیک ها در کاهش میزان بروز بیماری های مختلف موثر است که این تأثیر در جمعیت های دارای خطر بالا (کودکان بستری در بیمارستان، کودکانی که شیر مادر مصرف نمی کنند یا در شرایط محروم به سر می برند) بارزتر است. فراورده های پروبیوتیکی در بازار تجاری به اشکال قرص، کپسول، پودر، ماست های غنی شده، شیر و پنیر به فروش می رسد. اکثر پروبیوتیک هایی که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته و موجود هستند ایمن بوده و هیچ گونه عارضه جانبی برای آنها گزارش نشده است (2).

معیارهای انتخاب پروبیوتیک ها:

پروبیوتیک ها عمدتاً از منابع انسانی بوده و به عنوان باکتری های غیربیماری زا محسوب می شوند. انتخاب گونه های پروبیوتیک عمدتاً بر پایه سابقه تاریخی استفاده از آنها و عدم بروز عوارض جانبی مضر در مدت زمان طولانی صورت می گیرد. سایر معیارهای مطرح برای استفاده از گونه های باکتریایی مناسب عبارتند از:

- 1- مقاومت و زنده ماندن در فرایندهای ساخت.
- 2- زنده و فعال ماندن در دستگاه گوارش که به معنی مقاومت در برابر اسید معده و اسیدهای صفاوی است.
- 3- توانایی اتصال به سلول های اپی تلیال روده در رقابت با پاتوژن ها.
- 4- توانایی تولید ترکیبات ضدباکتریایی مضر برای پاتوژن ها مثل باکتریوسین و اسید لاکتیک.
- 5- توانایی تثبیت فلور باکتریایی روده.

به طور کلی متداولترین گونه های مورد استفاده مربوط به گروه باکتری های اسید لاکتیک هستند که شامل گونه های *Lactobacillus*<sup>35</sup> و *Bitidobacteria*<sup>36</sup> است که این دو جنس هیچ کدام قادر به ایجاد التهاب نیستند (3،4،5،6 و7). در جدول 1 تعدادی از پروبیوتیک ها که به مواد غذایی اضافه شده یا به صورت تغلیظ شده در مکمل های غذایی استفاده می شوند، آورده شده است

<sup>35</sup> *Lactobacillus*  
<sup>36</sup> *Bitidobacteria*

جدول 1: تعدادی از پروبیوتیک های تجاری مورد استفاده.

دیگر گونه ها	گونه های بیفیدوباکتریوم	گونه های لاکتوباسیلوس
استرپتوکوکوس ترموفیلوس	ب. بیفیدوم	ل. اسیدوفیلوس
ساکارومایسس بولاردی	ب. بردی	ل. گاسری
کلستریدیوم بوتیریکوم	ب. لاکتیس	ل. کازئی
اشرشیاکولی	ب. لاگنوم	ل. فرمنتوم
انتروکوکوس فکالیس	ب. اینفانتیس	ل. پاراکازئی
		ل. روتری
		ل. رامنوزوز
		ل. جانسونی
		ل. پلانتروم

تاثیر پروبیوتیک ها در قسمت های مختلف بدن:  
پروبیوتیک ها اثرات مفید زیادی در قسمت های مختلف بدن انسان دارا هستند که در جدول 2 به طور خلاصه آورده شده است.

جدول 2: اثرات مفید برخی پروبیوتیک ها بر انسان (6)

تاثیر	سویه موثر
درمان اسهال حاد روتاویروسی در کودکان	Meta analysis, <i>L. Rhamnosus GG</i>
کاهش عوارض مربوط به آنتی بیوتیک ها	Meta analysis
پیشگیری و درمان عفونت های ادراری و واژینیت	Various strains
کاهش عود مجدد انتروکولیت کلستریدیوم دیفیسیل	<i>L. Plantarum 299 V, S. bulardi</i>
کاهش و درمان آلرژی	<i>L. Paracasei</i>
کاهش علائم آرتریت روماتوئید	<i>L. Rhamnosus GG</i>
کاهش خطر بیماری های اتوپیک در نوزادان	<i>L. Rhamnosus GG</i>
کاهش بروز عفونت های تنفسی	<i>L. Rhamnosus GG</i>
کاهش بروز پوسیدگی های دندان	<i>L. Rhamnosus GG</i>
سرکوب هلیکوباکتر پیلوری (116 و 129)	Various strains

- پروبیوتیک ها و دستگاه گوارش:

فلور میکروبی روده در یک فرد غالباً ثابت است و به طور موثری در ایجاد بیماری های التهابی روده دخالت دارند. مطالعات حیوانی نشان داده که برخی از پروبیوتیک ها به طور کاملاً موثری در پیشگیری و درمان بیماری های روده ای نقش دارند. تجویز پروبیوتیک ها هم در نوزادان تازه متولد شده و هم در بزرگسالان منجر به تغییر پروفایل میکروبی و فعالیت های متابولیکی مدفوع می شود. هر چند این تغییرات اندک است ولی اکثراً برای اصلاح روند بیماری کافی است. در اغلب شرایط، تجویز پروبیوتیک ها منجر به افزایش تعداد بیفیدوباکتری ها و لاکتوباسیل ها، کاهش pH مدفوع و کاهش فعالیت آنزیم های باکتریایی می شود. در نوزادان می توان با افزودن پروبیوتیک به فرمولهای تغذیه ای فلور میکروبی روده را اصلاح نمود. باکتری های اسید لاکتیک برای درمان اختلالات میکروفلور روده و افزایش نفوذپذیری روده استفاده می شوند. بسیاری از اختلالات روده ای از جمله: اسهال حاد روتاویروسی، حساسیت غذایی، اختلالات کلون، تغییرات متابولیکی در هنگام رادیوتراپی و تغییرات مرتبط با گسترش سرطان کلون می باشند که در اثر تغییر میکروفلور روده، اختلال در سدهای نفوذپذیری روده ای و انواعی از التهابات روده ای ایجاد می شوند. پروبیوتیک های موثر باید بتوانند از معده عبور کرده و در روده حداقل به طور موقت و با اتصال به اپی تلوم روده، کلونیزه گردند. شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه لاکتوباسیلوس/اسیدوفیلوس به طور موثری می تواند با پاتوژن های دستگاه گوارش تداخل عمل داشته باشد. مکانیسم عمل این باکتری احتمالاً جزء مکانیسم های رقابتی و تولید ترکیبات مهارکننده می باشد. به عنوان مثال:

- *اشرشیا کولی* B41 می تواند به سلولهای هلا 229 بچسبد. *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* ک فاکتور مقاوم در برابر حرارت وارد محیط می نماید که واسطه اتصال آن به سلول هلا است و قادر است اتصال *اشرشیا کولی* را متوقف کند.

- *هلیکوباکتری پیلوری* عامل اصلی ایجاد بیماری های التهابی معده است که منجر به زخم های معده و سرطان معده می گردد. در معده موش هایی که *لاکتوباسیل* ها، باکتری های بومی و غالب بدن شان می باشند، مصرف خوراکی *هلیکوباکتری پیلوری* معمولا منجر به کلونیزاسیون موقتی و بدون هرگونه عفونت موفق می گردد. در یک مطالعه نیز نشان داده شد که *هلیکوباکتری پیلوری* قادر به کلونیزه شدن در معده موش های آلوده به *لاکتوباسیلوس سالیاریوس* نبود (8).

- در مطالعه دیگری مشخص شد که سویه های ل.روتوری با ممانعت از اتصال *هلیکوباکتری پیلوری* به رسپتورها مانع از کلونیزاسیون این باکتری در معده می گردند (9).

- پروبیوتیک ها و سلامت دستگاه اداری تناسلی:

عفونت در هر دو مجرای تناسلی و اداری به باکتری های کلون مربوط می شود، حفظ تعادل میکروبی کلون می تواند بر اکوسیستم های تناسلی و اداری نیز موثر باشد. مطالعات مختلف نشان داده که سلامتی واژینال با حضور *لاکتوباسیل* ها ارتباط دارد. مصرف خوراکی برخی محصولات حاوی پروبیوتیک می تواند در عفونت کاندیدیایی و عفونت های باکتریایی دستگاه اداری و تناسلی مفید باشد که البته به تحقیقات بیشتر و گسترده تری در این زمینه نیاز است.

در یک مطالعه آزمایشگاهی با انکوبه کردن سلولهای اپی تلیال دستگاه اداری انسان با چندین گونه از باکتری های اسیدلاکتیک فلور نرمال مشخص شده که این باکتری ها قادر به ممانعت جزئی یا کامل از اتصال تعدادی از باکتری های گرم منفی بیماری زای اداری بودند. نحوه عملکرد *لاکتوباسیل* ها در این زمینه با 4 خصوصیت عمده این باکتری ها از جمله اندازه، توانایی اتصال، قدرت رقابت و قدرت مهار یوروپاتوزن ها مرتبط می باشد (8).

اتصال میکروبی به سطوح یک خطر جدی در اتیولوژی عفونت های بیومتریال می باشد. توانایی ارگانسیم در اتصال و تشکیل بیوفیلم یک مرحله آغازی مهم در القا بیماری های متعدد می باشد. در همین رابطه گزارش شده که پوشاندن پلیمرها با سویه های خاص از باکتری های اسید لاکتیک، اتصال پاتوزن های اداری *اشرشیا کولی* و *استافیلوکوک* های کوآگولاز منفی را به سطوح بیومتریال کاهش می دهد. همچنین سطوح پوشیده شده با *لاکتوباسیل* ها می توانند از اتصال *استافیلوکوکوس اورئوس* و کاندیدا آلبیکانس ممانعت نمایند. توانایی بیوسورفکتانت *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* RC 14 یا سورلاکتین در کاهش اتصال *انتروکوکوس فکالیس* مورد ارزیابی قرار گرفت (8).

- پروبیوتیک ها و کاهش کلسترول و چربی های خون:

تاثیر *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* در کاهش کلسترول خون احتمالا در اثر ممانعت از فعالیت آنزیم 3 هیدروکسی - 3 متیل گلووتاریل کوآنزیم A ردوکتاز می باشد. در انتخاب کشت *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* به عنوان یک ترکیب رژیمی برای ایجاد هیپوکلسترولمی در انسان باید میزان تحمل صفرا مدنظر قرار گیرد. در بین کشت هایی که به طور فعال باعث جذب کلسترول می شوند، تفاوت معنی داری در تحمل صفرا دیده شده است. فعالترین کشت های جاذب کلسترول در توانایی تولید باکتریوسین نیز بسیار متنوع بودند. مطالعات اخیر نشان داده که جذب کلسترول توسط *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* یک تجزیه متابولیکی نیست و دوباره توسط سلولها قابل بازیافت است (8).

- پروبیوتیک ها و سلامت دهان:

در مورد تاثیرات مفید *لاکتوباسیل* ها بر سلامت دهان اطلاعات کمی در دست می باشد چرا که تاکنون نقش این باکتری ها در دهان به عنوان افزایش دهنده پوسیدگی در نظر گرفته شده است. *لاکتوباسیل* ها معمولی ترین باکتری های پروبیوتیک مرتبط با دستگاه معدی روده ای انسان می باشند. از این رو ممکن است که نقش مهمی را در میکروبیوتای دهان ایفا کنند (10).

- یک مطالعه بیان می کند که *لاکتوباسیلوس رامنوز* GG (LGG) می تواند از کلونیزاسیون *استرپتوکوک* های عامل پوسیدگی ممانعت به عمل آورد. بنابراین در کودکان باعث کاهش پوسیدگی می گردد (11).

- در یک مطالعه در سوئیس سویه های باکتریایی با خصوصیتی مثل پروبیوتیک برای جلوگیری از پوسیدگی دندان مورد بررسی قرار گرفته اند و مشخص شد که برخی از آنها قادر به اتصال به هیدروکسی آپاتیت پوشیده با بزاق بوده و حتی قادر به شرکت در بیوفیلم پلاک دندانی بودند.

- در یک مقاله تحقیقی نتیجه گرفته شده که افراد مصرف کننده بیوماست روزانه با لاکتوباسیلوس رامنوزوز GG، تا 2 هفته پس از عدم مصرف پروبیوتیک ها، آنها را در بزاق خود پناه داده اند. مصرف منظم پروبیوتیک ها می تواند باعث کاهش تعداد استرپتوکوکوس موتانس و لاکتوباسیل های بزاقی گردد ولی فعالیت آنتی باکتریال آنها بعد از قطع مصرف ادامه نخواهد یافت. بنابراین ممکن است مصرف انواع دیگر محصولات حاوی پروبیوتیک از جمله شیر، پنیر، آب میوه و غیره فعالیت و تاثیر دیگری داشته باشد (10).

پروبیوتیک ها باید به بافت دندان بچسبند تا بتوانند باعث توقف پوسیدگی گردند بنابراین باید جزئی از بیوفیلم باشند و با باکتری های مولد پوسیدگی مبارزه کنند. در صورتی که زمان تماس بین پروبیوتیک و پلاک کوتاه باشد، فعالیت ضدپوسیدگی ضعیف خواهد بود و اگر بتوان پروبیوتیک ها را برای مدت زمان طولانی تری در محیط دهان نگاه داشت این فعالیت افزایش خواهد یافت. استفاده از پروبیوتیک ها به نظر یک روش جدیدی است برای حفظ سلامت دهان که احتیاج به تحقیقات گسترده تر در زمینه علوم دندانی دارد (10).

- پروبیوتیک ها و آلرژی :

مطالعات بیان می کنند که افزایش تماس با باکتری ها در اوائل زندگی می تواند فرد را در مقابل آلرژی محافظت نماید. ایسالوری و همکاران در سال 2001 فرضیه ای را ارائه نمودند مبنی بر اینکه پروبیوتیک ها می توانند در پیشگیری و درمان آلرژی نوزادان موثر واقع گردند. بر همین اساس نوزادان مبتلا به اگزما را در دو گروه تحت رژیم حاوی پروبیوتیک (مخلوط بیفیدوباکتریوم لاکتیس و ل. رامنوزوز GG) و فاقد آن قرار دادند، پس از دوماه درمان اندازه و شدت اگزما ایجاد شده در گروه تحت تیمار با پروبیوتیک کمتر از گروه کنترل بود. در مطالعه دیگری نیز به بررسی اگزما در نوزادان با ریسک بالا پرداختند و ل. رامنوزوز را برای مادران باردار مبتلا به بیماری های آلژیک (اکزما، رینیت آلژیک و آسم) تجویز نمود و پس از تولد نیز به نوزادان به مدت 6 ماه پروبیوتیک داد و نهایتاً مشاهده نمود که پیدایش بیماری های آلژیک در گروه مصرف کننده پروبیوتیک به میزان 50٪ کاهش یافت. البته مکانیسم تاثیر پروبیوتیک ها در این مورد هنوز مشخص نیست و همچنین معلوم نیست که آیا پروبیوتیک ها قادر به درمان آلرژی در مراحل دیگری از زندگی هستند یا نه؟ به عنوان مثال در یک مطالعه مصرف LGG از ایجاد آلرژی با گرده گیاهان در نوجوانان ممانعت نکرد (12).

- پروبیوتیک ها و تعدیل سیستم ایمنی:

میکروارگانسیم های موجود در دستگاه گوارش با سلولهای مخاطی میانکنش دارند سلولهای دندریتیک که متعلق به گروه سلولهای عرضه کننده آنتی ژن محسوب می گردند، آغازگر پاسخ ایمنی موضعی در مخاط روده بوده و نقش اساسی در تنظیم ایمنی یا تعادل سلولهای T کمکی (Th1, Th2, Th3) ایفا می نمایند. کریستنسن و همکاران در سال 2002 نشان دادند که گونه های مختلف لاکتوباسیلی سلولهای دندریتیک را با الگوهای بسیار متفاوتی فعال می نمایند و بعلاوه ل. روتری توانست فعالیت بقیه گونه ها را در فعال نمودن سلولهای دندریتیک نیز مهار نماید (13).

مکانیسم اثر پروبیوتیک ها:

مکانیسم پیشنهادی زیادی برای توجیه توانایی پروبیوتیک ها در محافظت میزبان وجود دارد. یک باکتری پروبیوتیک ممکن است پاتوژن های مختلف را با مکانیسم های متفاوتی مهار کند. مکانیسم های اثر پروبیوتیک ها برای حفاظت میزبان در زیر آمده است (14 و 6):

1. رقابت برای جایگاه های اتصال: مهار رقابتی جایگاه های اتصال باکتریایی بر روی سطوح اپی تلیال روده، یکی از مکانیسم های اثربخشی پروبیوتیک هاست. بسیاری از پاتوژن های روده ای برای استقرار در روده و ایجاد بیماری باید بتوانند به دیواره روده متصل شوند و پروبیوتیک هایی مثل لاکتوباسیلوس رامنوزوز، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس قادرند در روده برای اتصال با پاتوژن ها رقابت کرده و باعث

کاهش اتصال آنها شوند. در مطالعاتی که بر موش ها انجام گرفته نشان داده شده که تعدادی از سویه های پروبیوتیک لاکتوباسیل قادر به کاهش کلونیزاسیون هلیکوباکتریلوری در معده و حتی کاهش فعالیت آن شده اند (15،6).

2. رقابت برای مواد غذایی: پروبیوتیک ها احتمالا از مواد غذایی که مورد مصرف باکتری های بیماری زا قرار می گیرد، استفاده می کنند.

3. از بین بردن گیرنده های سموم

4. تقویت سیستم ایمنی: پروبیوتیک ها در سطوح متعددی بر سیستم ایمنی تاثیر می گذارند از جمله افزایش سطح سایتوکاین ها، ایمنوگلوبولین ها، فعال کردن ماکروفاژها، افزایش فعالیت سلولهای کشنده طبیعی، تعدیل خودایمنی و تحریک ایمنی در برابر باکتری های بیماری زا و پروتوزوآها، (5و14).

5. تولید ترکیبات مهار کننده: مهمترین مکانیسم عمل پروبیوتیک ها تولید ترکیبات مهارکننده می باشد که بر روی باکتری های گرم مثبت و منفی اثر مهارکننده دارند. این ترکیبات مهارکننده عبارتند از:

- اسیدهای آلی نظیر اسید لاکتیک، استات، پروپیونات، بوتیرات که با کاهش pH می توانند فعالیت مهارکنندگی با طیف وسیع بر علیه باکتری های گرم مثبت و گرم منفی داشته باشند. در مطالعات مختلف مشخص شده که پروبیوتیک ها با تولید این اسیدها اثر رشد اس. اورئوس، سالمونلا، باسیلوس سرئوس و هلیکوباکتر پیلوری ممانعت نموده اند.

- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>، باکتری های اسید لاکتیک در حضور اکسیژن از طریق مسیرهای انتقال الکترون H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> تولید می کنند که این فرایند منجر به پراکسیداسیون لیپیدهای غشا شده و نفوذپذیری غشا را افزایش می دهد. تاثیرات باکتری کشی این متابولیت های اکسیژن به قدرت اکسیدکنندگی آن ها بر سلول باکتری همچنین تخریب اسیدهای نوکلئیک و پروتئین های سلولی مربوط می شود. (8).

- دی اکسیدکربن: CO<sub>2</sub> یک محصول نهایی تخمیر هگزوز می باشد و می تواند فعالیت ضد میکروبی باکتری های اسید لاکتیک را افزایش دهد. CO<sub>2</sub> با ایجاد شرایط بی هوازی، قدرت کاهش pH داخل و خارج سلولی و تاثیرات مخرب بر غشا سلول به عنوان یک سیستم مهار کننده قوی بر علیه تعداد زیادی از میکروارگانیسم ها را دارا است. این نقش محافظتی CO<sub>2</sub> بویژه در تخمیر سبزیجات برای ممانعت از رشد کپک ها بسیار بااهمیت است (8).

- دی استیل: دی استیل فعالیت ضد میکروبی قوی بر علیه پاتوژن های گوارشی و میکروارگانیسم های عامل فساد داراست همچنین بر باکتری های گرم منفی، قارچ ها و کپک ها تاثیر بیشتری نسبت به ارگانیسم های گرم مثبت دارد.

- استالدئید: استالدئید تولید شده در فرایند متابولیسم ناچور تخمیر پروبیوتیک ها فعالیت ضد میکروبی بر علیه پاتوژن های غذایی اشرشیاکولی، سالمونلا تیفی موریوم و استافیلوکوکوس اورئوس دارد (8).

- باکتریوسین: باکتری های اسید لاکتیک نیز مثل برخی از باکتری های دیگر قادر به تولید ترکیباتی با قدرت آنتاگونیستی می باشند. تعداد زیادی از باکتریوسین های باکتریایی اسید لاکتیک تعیین ماهیت شده اند. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که برخی از باکتریوسین ها طیف مهارکنندگی وسیعی بر علیه گرم مثبت ها و گرم منفی دارند (8).

- بیوسورفکتانت ها: ترکیبات بیولوژیکی می باشند با فعالیت سطحی زیاد و فعالیت emulsifying می باشند. برخی از بیوسورفکتانت ها کاندیدهای بسیار مناسبی برای سنتز داروها و عوامل ضد میکروبی کاملاً ایمن و موثر می باشند. از جمله بیوسورفکتانت های حاصل از لاکتوباسیلوس ها (16).

**References :**

1. Stanton, C., Gardiner, G., Meehan, H. 2001. Market potential for probiotics. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2) 73(2): 476-483.
2. Saaveda, J.M. 2001. Clinical application of probiotic agents. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73(6): 1147s – 51s.
3. Gorbach, S.L. 2002. Probiotics in the third millennium. *Digestive and Liver Disease*, 34(2): 52-7.
4. Kopp, H.L. 2001. Prophylactic and therapeutic role of probiotics. A review. *Journal American Dietary Association*. 101(2), 229-41.
5. Oyetayo, V.O, Oyetayo, F.L. 2005. Potential of probiotics as biotherapeutic agents targeting the innate immune system. *African journal of biotechnology*, 4(2): 123-127.
6. Saxelin, M., Tykkynen, S. 2005. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Current opinion in Biotechnology*, 16: 204-211.
7. Sullivan, A. and Nord, C.E. 2002. Probiotics in human infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50: 625-627.
8. Naidu, A.S., Bidlack, W.R. and Clemens, R.A. 1999. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Critical Reviews in food sciences*, 38(1): 13-126.
9. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H, Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002, 32:105-110.
10. Caglar, E., Kargul, B., Tanbogaet, I. 2005. Bacteriotherapy and probiotics role on Oral health: *Oral Disease*, 11: 1-7.
11. Meurman, J.H., Antila, H., Salminen, S. 1995. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus Sorbinus* in vitro. *European Journal of oral Sciences*, 103: 253-258
12. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000,30:1604-1610.
13. Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ: Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002, 168:171-178.
14. Marteau, ph., Seksik, ph., Jian, R. 2002. Probiotics and health: new facts and ideas. *Current opinion in biotechnology*, 13: 486-489.
15. Johnson, H., K.C., Mitchel, D.J., Auitzur, Y., Galindo, M. E, Jones, N.L, Shearman, P.M. 2004. Probiotics reduce bacterial Colonization and Gastric inflammation in *Helicobacter pylori* infected mice. *Digestive Diseases and Sciences*, 49: 1095 -1102
16. Rodrrigus, L., Banat, I.M, Teixeira, J. and oliveria, R. 2006. Biosurfactants: Potential application in medicine. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57: 609-618