

پروبیوتیک ها و کاربردهای درمانی

● معین حمیدی حصاری

کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان
شمالی، بجنورد، ایران

● میعاد بنی طرفی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، آزمایشگاه دکتر
قزلباش، بجنورد، ایران

□ چکیده

پروبیوتیک ها به عنوان یک روش درمان برای بیش از یک قرن مورد استفاده قرار گرفته اند. پروبیوتیک ها برای پیشگیری و درمان طیف وسیعی از بیماری ها هدف گذاری شده و شواهد قوی برای اثر بخشی آنها در برخی از بیماری های بالینی وجود دارد و درک کامل از خطرات و مزایای آنها ضروری است. پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های غیرپاتوژنیک می باشند. بسیاری از این میکروارگانیسم ها بخشی از فلورنرمال روده انسان هستند، آنها در یک رابطه همزیستی با فلور دستگاه گوارش زندگی می کنند. پروبیوتیک ها برای درمان بیماری های گوارشی و غیر گوارشی مورد استفاده قرار می گیرند. در نتیجه با توجه به مطالعات مختلف انجام شده استفاده از پروبیوتیک ها را به عنوان ابزار و کاندیدی برای درمان بیماری های گوارشی و غیر گوارشی می توان استفاده کرد.

واژگان کلیدی: پروبیوتیک، بیماری های گوارشی، بیماری های غیر گوارشی

□ مقدمه

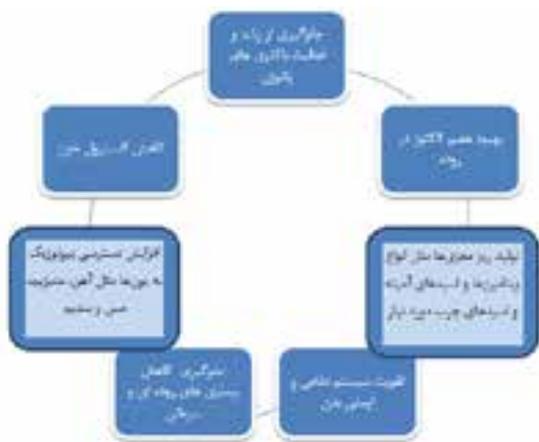
پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده ای هستند که با حفظ یا بهبود تعادل میکروبی روده می توانند اثرات سلامت بخشی برای میزبان خود به همراه داشته باشند (۱). امروزه پروبیوتیک هایی که بیشتر از همه کانون تحقیقات

قرار گرفته اند باکتری های تولید کننده اسید لاکتیک به ویژه گونه های لاکتوباسیل هستند (۲). آثار مفید پروبیوتیک ها با مکانیسم های متعددی بروز می کند که مهم ترین آنها عبارتند از مکانیسم های غیر ایمونولوژیک (مواد ضد میکروبی، رقابت برای اتصال به سلول های هدف، کمک به تقویت سد مخاطی) و مکانیسم های ایمونولوژیک.

واژه پروبیوتیک در اوایل قرن بیستم توسط برنده جایزه نوبل Elimetchnikoff معرفی گردید. پروبیوتیک ها ریزنده هایی هستند که اگر به تعداد کافی و به صورت زنده مصرف شوند، اثرات سلامت بخشی از خود در میزبان بروز می دهند (۳). تمام باکتری هایی که امروزه به عنوان پروبیوتیک استفاده می شوند، در دو دسته لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم جای می گیرند. باکتری های مولد اسید لاکتیک، به ویژه لاکتوباسیلوس ها و بیفیدوباکتریوم ها به طور طبیعی جزئی از اکوسیستم دستگاه گوارش هستند و پروبیوتیک محسوب می شوند (۴). واژه پروبیوتیک از دو کلمه یونانی «پرو» و «بیوتیک» به معنی (برای حیات) منشاء گرفته است. طی سالیان متمادی معنای آن همواره در حال تغییر بوده است. برای نخستین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Lilly و Still Well برای مواد مترشحه توسط ریز سازواره ها به کار گرفته شد. این ترکیبات موجب تحریک رشد ریز سازواره های دیگر می شدند. در سال ۱۹۷۴ بار دیگر Parker از کلمه پروبیوتیک استفاده کرد و آنها را

- کوچک مقاوم باشند.
- ۴- توانایی اتصال به سلول‌های اپیتلیال روده را در رقابت با پاتوژن‌ها داشته باشند.
- ۵- توانایی تولید ترکیبات ضدباکتری‌های مضر مثل تولید اسید لاکتیک، باکتریوسین و غیره را داشته باشند.

□ اثرات مفید پروبیوتیک‌ها



□ پروبیوتیک و درمان بیماری‌های گوارشی

امیلی و همکاران در سال ۲۰۰۷ برای اولین بار دریافتند که پروبیوتیک *Lactobacillus rhammosus* GG قادر به تسریع ترمیم زخم معده است (۱۱). بیوست به عنوان یک اختلال عملکردی معدوی- روده‌ای است که از پروبیوتیک‌ها به عنوان یک درمان و راهکار پیشگیری کننده استفاده می‌شود، به طوری که پروبیوتیک‌ها، اسید لاکتیک و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه را تولید می‌کنند که PH کولون را کاهش داده و باعث افزایش انقباضات عضلات و حرکات دودی روده می‌شود. بعضی از گونه‌های پروبیوتیک می‌توانند ترشح موکوسی را افزایش دهند و با تبدیل نمک‌های صفاوی آزاد آب زیادی به کولون کشیده، مدفوع نرم و به دفع آن کمک کنند (۱۲). به عنوان مثال، بیفیدباکتریوم اینفنتیس ۳۵۶۲۴ باعث کاهش التهاب روده‌ای، بهبود درد شکمی، نفخ و رفع مشکل حرکات روده‌ای می‌شود. بیفیدباکتریوم DN-173010 معروف به کوتاه کننده زمان عبور مدفوع در افراد سالم است. شیر تخمیر شده حاوی

میکروارگانسیم‌ها و موادی که در تعادل میکروبی روده شرکت داشتند، تعریف کرد و Fuller در سال ۱۹۸۹ این تعریف را به این صورت تغییر داده و بیان کرد (پروبیوتیک‌ها مکمل‌های غذایی هستند که به طور مؤثر و سودمندی روی میزبان تأثیر می‌گذارند و تعادل فلور میکروبی روده را بهبود می‌بخشند) (۵).

در باکتری‌های لاکتیک اسید علاوه بر تمام میکروارگانسیم و اجزای دیواره سلولی، متابولیت‌ها نظیر پپتیدها و پلی ساکاریدهای خارج سلولی در زمان تخمیر اثرات پروبیوتیکی دارند (۶). چون اگزوپلی ساکارید در اتصال میکروارگانسیم به دیواره روده می‌شود لذا تعیین توالی (Exopolysaccharide-EPS) دارای اهمیت می‌باشد (۷). اگزوپلی ساکارید تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها خواص محرک سلامتی از قبیل تحریک ایمنی (۸)، فعالیت ضد زخم‌های گوارشی (۹) و کاهش کلسترول (۱۰) دارند.

مصرف مکمل‌های پروبیوتیک موجب ایجاد کلنی‌های مفیدی می‌شوند که می‌توانند مانند محیط باکتریایی طبیعی روده به سلامتی انسان کمک کنند و در عین حال زمانی را فراهم آورند که محیط باکتریایی طبیعی روده، خود را ترمیم و بازسازی کند و سپس این کلنی‌ها به تدریج توسط محیط باکتریایی روده که خود را بازسازی کرده است، جایگزین خواهد شد. از این رو پروبیوتیک‌ها را ترمیم کننده‌های زیستی می‌نامند. تعداد باکتری‌های پروبیوتیک در لحظه مصرف به منظور اثربخشی آن‌ها بر میزبان بر اساس استاندارد کمیته بین المللی لبنیات (IDF: International Dairy Federation)، باید حداقل 10^7 cfu در هر گرم یا میلی لیتر فرآورده باشد.

□ انواع فرآورده‌های باکتریایی پروبیوتیک

- ۱) فرآورده‌های لبنی به ویژه ماست پروبیوتیک، (۲)
- ۲) فرآورده‌های غذایی غیر لبنی مانند شیرینی‌های پروبیوتیک و مکمل‌های غیر غذایی مثل پودر و کپسول (۳)

□ ویژگی‌های میکروارگانسیم‌های پروبیوتیک

- ۱- جزء فلور طبیعی روده انسان باشند.
- ۲- به صورت زنده و فعال و به تعداد کافی به روده برسند.
- ۳- نسبت به اسید معده و نمک‌های صفاوی در روده



بیفیدوباکتریوم لاکتیس DN-173010 باعث بهبود توالی دفع می‌شود (۱۳) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ توسط Cimperman و همکاران صورت گرفته است مشخص گردیده بیمارانی که آنتی بیوتیک را به همراه *L. reuteri* (10^8 CFU) در روز دریافت کردند کاهش قابل توجهی در بروز اسهال داشتند (۱۴).

□ هلیکو باکتر پیلوری و پروبیوتیک‌ها

هلیکو باکتر پیلوری (*H. pylori*) یک عامل مهم برای توسعه بیماری زخم معده، آدنوکارسینومای معده و لنفوم MALT می‌باشد. طرح‌های درمانی برای ریشه کن کردن باکتری‌ها بر اساس آنتی بیوتیک‌های دوگانه و مهارکننده پمپ پروتون است و با وجود بسیاری از بهبودهای درمانی در درمان ریشه کن سازی *H.pylori* هنوز هم در کشورهای توسعه یافته با میزان بالای عفونت همراه است. مقاومت به باکتری و وقوع عوارض جانبی یکی از شایع‌ترین علل شکست در درمان ضد هلیکو باکتر پیلوری است، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که برخی از سویه‌های پروبیوتیک می‌توانند فعالیت مهاری در برابر باکتری‌های *H. pylori* را نشان دهند. علاوه بر این، برخی از گونه‌های پروبیوتیک می‌توانند عوارض جانبی ناشی از درمان آنتی بیوتیکی را کاهش دهند و در نتیجه افزایش میزان هلیکو باکتر پیلوری را کاهش دهند. Homan و همکاران در سال ۲۰۱۵ در مطالعه بر روی مفید بودن پروبیوتیک‌ها در ریشه کن کردن هلیکو باکتر پیلوری به این نتایج دست یافتند که پروبیوتیک‌های خاصی مانند *L. johnsonii* La1 و *S. bouladii* در دوزهای مشخص احتمالاً می‌توانند بار باکتریایی را کاهش دهند، اما به طور کامل باکتری *H.pylori* را نابود نمی‌کند و *S. bouladii* یک درمان استاندارد است که احتمالاً میزان ریشه کنی را افزایش می‌دهد (۳۷).

□ عفونت ادراری و واژینال

پروبیوتیک‌ها در درمان واژینوز و عفونت ادراری باکتریایی مؤثر می‌باشند، به طوری که در (Bacterial Vaginosis) که شایع‌ترین عفونت واژن در جهان می‌باشد با حذف لاکتوباسیل بومی همراه می‌باشد. فلور واژن توسط چندین

گونه از لاکتوباسیل تشکیل شده که مطالعات نشان می‌دهد در افراد دچار عفونت توسط *Gardnerella vaginalis* و *Candida albicans* می‌شود. استفاده از سویه *L. rhamnosus* strain Lcr35 مؤثر است (۱۶ و ۱۵). امروزه پژوهشگران با استفاده از پروبیوتیک‌ها به جلوگیری از تولید و حذف بیوفیلم پرداخته‌اند. در یک پژوهشی که توسط امین زاده و کسری کرمانشاهی در سال ۲۰۱۴ انجام گرفت نشان دادند که بخش شناور *L.casei* باعث کاهش میزان رشد، تشکیل بیوفیلم و در نتیجه چسبندگی *P.aeruginosa* می‌شود (۱۷).

□ تقویت سیستم ایمنی بدن

پروبیوتیک‌ها از جمله لاکتوباسیلوس‌ها، باعث مهار رشد بسیاری از انواع سلول‌های پاتولوژیک می‌گردند. این گروه از باکتری‌ها باعث افزایش پاسخ ایمنی میزبان شده و همچنین اثرات پیشگیری کننده در ابتلا به سرطان و نیز مهارکنندگی در رشد تومور سرطانی را دارند (۱۸). مطالعات نشان می‌دهند که اجزای سلولی لاکتوباسیلوس‌ها شامل سلول کامل، سلول‌های کشته شده توسط حرارت، دیواره سلولی، پپتیدوگلیکان و عصاره سیتوپلاسمی دارای عملکردهای متفاوتی به هنگام مجاور شدن با سلول‌های سرطانی هستند (۱۹). همچنین مطالعات نشان می‌دهند، لاکتوباسیلوس روتری باعث القاء ترشح عواملی می‌شود که سبب آپوپتوزیس در سلول‌های لوسمی میلوئیدی می‌گردد (۲۰). در مطالعه انجام شده توسط ریگی و همکاران در سال ۱۳۹۵ نشان می‌دهد که عصاره سیتوپلاسمی و دیواره سلولی حاصل از لاکتوباسیلوس کازی و پاراکازی باعث کاهش معنی دار سطح پروتئین حاصل از ژن جهش یافته P53 می‌شوند (۲۱). پروبیوتیک‌ها در سطوح متعددی بر روی سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند که از جمله می‌توان افزایش سطح سیتوکاین‌ها و ایمونوگلوبولین‌ها، افزایش تکثیر سلول‌های مونونوکلئاز، فعال کردن ماکروفاژها، افزایش فعالیت سلول‌های Natural Killer، تعدیل خود ایمنی و تحریک ایمنی در برابر باکتری‌های بیماری‌زا و پروتوزوآها را نام برد (۲۲-۲۳). پروبیوتیک‌ها سرکوب تکثیر لنفوسیت‌ها و تولید سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های T را تحت تأثیر قرار می‌دهند

کبدی کمک و از ابتلا به بیماری‌های کبدی نیز پیشگیری می‌کند (۳۳).

□ اسهال همراه با آنتی بیوتیک (AAD)

اسهال یک عارضه جانبی معمول در درمان آنتی بیوتیک سیستمیک است. اسهال همراه با آنتی بیوتیک (AAD) در ۵ تا ۳۹ درصد از بیماران، از ابتدا و تا دو ماه پس از پایان درمان رخ می‌دهد (۳۴). هر نوع آنتی بیوتیک می‌تواند AAD را ایجاد کند. به طور خاص، آمینوپنیسیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و کلیندامایسین که بر روی انسانی عمل می‌کنند با خطر بالای AAD همراه هستند (۳۵). علائم این بیماری عبارتند از اسهال خفیف و خود محور و اسهال شدید، به ویژه در عفونت‌های کلوستریدیوم دچار بیماری. در مطالعه Blaabjerg و همکاران در سال ۲۰۱۷ با عنوان پروبیوتیک‌ها برای جلوگیری از اسهال آنتی بیوتیکی در بیماران سرپایی که نتایج نشان می‌دهد استفاده از پروبیوتیک در پیشگیری از AAD در بیماران سرپایی سودمند است. علاوه بر این استفاده از پروبیوتیک به نظر می‌رسد امن است (۳۶).

□ نتیجه گیری

مطالعات مختلف اثرات مفید پروبیوتیک‌ها را در انسان نشان می‌دهد. استفاده از زیست‌شناسی مصنوعی برای مهندسی پروبیوتیک‌های قابل برنامه‌ریزی که به طور خاص هدف سرطان، عوامل عفونی و یا سایر بیماری‌های متابولیکی از دهه گذشته به دست آمده است. پروبیوتیک‌ها با توجه به مزایا و اثرات مفیدی که دارند و گستره تحقیقات انجام شده می‌توان از آن‌ها به عنوان یک درمان و روش درمانی در برخی بیماری‌ها، جایگزین مصرف داروها و پیشگیری استفاده کرد و استفاده وسیع‌تر و کاربرد بیشتر در آینده قابل پیش بینی است که این اثر بخشی به سویه و ترکیب آن‌ها بستگی دارد. در استفاده از پروبیوتیک‌ها با توجه به ایمن بودن کلی آن‌ها باید احتیاط لازم را به کاربرد. مطالعات آینده باید به بسیاری از سؤالات باقیمانده مربوط به دانش پایه پروبیوتیک، از جمله ترکیب فلور روده انسان، زنده ماندن، اثرات فیزیولوژیکی و شناخت ایمنی پروبیوتیک‌ها اشاره کرد و به علاوه مقدار و میزان دوز مطلوب، طول مدت درمان و مقایسه سویه‌های مختلف و ترکیب آن‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد.

و پروبیوتیک این اثرات مثبت را بدون ایجاد پاسخ التهابی مضر اعمال می‌کنند (۲۵-۲۴). استفاده از چند پروبیوتیک باعث تأثیر بیشتر و اثر سینرژیک در پاسخ ایمنی دارد مانند زمانی که تلفیقی از لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکترها مصرف شود (۲۶)

□ نقش پروبیوتیک‌ها در سلامت دهان و دندان

پیشگیری از عفونت‌های کاندیدایی، کاهش پوسیدگی‌های دندانی، درمان بیماری‌های پرودنتال، بهبود خشکی دهان منتشر شده است (۲۸-۲۷). در مطالعه‌ای اثرات ضدپوسیدگی پروبیوتیک‌ها را به اثر بازدارندگی ارگانسیم‌های پروبیوتیک از تشکیل بیوفیلم، کاهش تولید گلوکان توسط استرپتوکوک موتانس، کاهش رشد باکتری‌های کاریوژنیک نسبت داده‌اند (۲۹). هالیوتوزیس یا بوی بد دهان مشکل شایعی است که جمعیت بزرگی از افراد بزرگسال به آن مبتلا هستند. در مطالعه بهفرنیا و همکارش در سال ۱۳۹۴ با استفاده از مصرف ماسک پروبیوتیک در مدت زمان مشخص و نتایج حاصل شده به این نتیجه دست پیدا کردند که مصرف فرآورده‌های پروبیوتیک می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر برای بهبود هالیوتوزیس با منشاء دهانی در نظر گرفته شود (۳۰).

□ تأثیر پروبیوتیک بر دیابت

اثری که پروبیوتیک‌ها بر سوخت و ساز گلوکز می‌گذارند به احتمال زیاد ناشی از ویژگی‌های تعدیل ایمنی توسط آن‌ها می‌باشد (۳۱). بنابراین به نظر می‌رسد پروبیوتیک‌ها علاوه بر افزایش سطح سلامت می‌توانند باعث کاهش قند خون در افراد دیابتی شوند و می‌توانند به عنوان درمان کمکی عمل کنند و جایگزین تزریق انسولین و داروهای دیابتی شوند تا بتوانند مشکلات تزریق انسولین، هزینه‌های بالای درمان و اثرات جانبی داروها را از بین ببرند (۳۲).

تأثیر پروبیوتیک بر کبد و بیماری‌های کبدی: پروبیوتیک‌ها با کاهش فعالیت اوره آز باکتریایی باعث کاهش آمونیاک در سیستم پرتال می‌شوند همچنین با کاهش PH و کاهش نفوذپذیری روده از جذب آمونیاک می‌کاهند. پروبیوتیک‌ها از جذب سموم جلوگیری کرده و با کاهش جذب آمونیاک و سموم سبب کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو شده، در نتیجه به درمان بیماری‌های



References

- 1- Anal, A.K., Singh, H., (2007). Recent advances in microencapsulation of probioticated using different strain of Lactobacilli against Salmonella Typhimurium. *Iranian J PublHealth*. 36 (4):70-73.
- 2- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, and et al. Current concepts in the management of helicobacter pylori infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
- 3- Homayouni A, Amini A, Keshtiban AK, Mortazavian AM, Esazadeh K, Pourmoradian S. Resistant starch in food industry: A changing outlook for consumer and producer. *Starch- Stärke*. 2014; 66(1-2):102-14.
- 4- Homayouni Rad A. Therapeutical effects of functional probiotic, prebiotic and symbiotic foods. *Tabriz: Tabriz University of Medical Sciences*. 2008.
- 5- Kasra-Kermanshahi, Maleki S. *Microbiology for everyone*. First ed. Tehran: Dibagaran; 2009.
- 6- Ennahar, S. & Deachamrs, N. (2000). Listeria effect of enterocin A produced by cheese-isolated Enterococcus faecium EFMOI relative to other bacteriocins. *The Pharmaceutical Journal*, 88 (3), 449-457.
- 7- Schiraldi C, Valli V, Molinaro A, Carteni M, De Rosa M. Exopolysaccharides production in Lactobacillus bulgaricus and Lactobacillus sei exploiting microfiltration. *Journal of caindustrial microbiology & biotechnology* 2006;33(5):384-90.
- 8- Chabot S, Yu H-L, De Léséleuc L, Cloutier D, Van Calsteren M-R, Lessard M, et al Exopolysaccharides from Lactobacillus rhamnosus RW-9595M stimulate TNF, IL-6 and IL-12 in human and mouse cultured mmunocompetent cells, and IFN-in mouse isplenocytes. *Le Lait*. 2001;81(6):683-97.
- 9- Nagaoka M, Hashimoto S, Watanabe T, Yokokura T, Mori Y. Anti-ulcer effects of lactic acid bacteria and their cell wall olysaccharides. *Biological & pharmaceutical pbulletin*. 1994;17(8):1012-7.
- 10- Nakajima H, Suzuki Y, HIROTA T. Cholesterol lowering activity of ropy fermented milk. *Journal of food science*. 2006;57(6):1327-9.
- 11- Lam EK, Tai EK, Koo MW, Wong HP, Wu WK, Yu L, et al. Enhancement of gastric mucosal integrity by Lactobacillus rhamnosus GG. *Life sciences*. 2007;80(23):2128-36.
- 12- Mojgan Mirghafourvand1, Aziz Homayouni Rad2, Sakineh Mohammad Alizadeh Charandabil, Kolsoum Shokri3. Review on Effect- of Probiotic Yoghurt Use as a New Solution in Prevention and Treatment of Constipation. *Arak Medical University Journal (AMUI) Original Article*2015; 18(101): 63-71.
- 13- Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, Crastes N, Perrin C, Reitsma JB, et al Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 in childhood constipation: a randomized, double-blind, controlled trial *Pediatrics*. 2011; 127(6):e1392-e9.
- 14- Cimperman L, Best K, Oster M, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, doubleblind, 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.
- 15- Caplan MS. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Perinatol J* 2009; 29(2):2-6.
- 16- 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.
- 17- 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.
- 18- Tsai YT, Cheng PC, Fun CK, Pan TM. Time-dependent persistence of enhanced immune response by a potential probiotic strain Lactobacillus paracasei subsp Paracasei. *NTU*. 2008; 101.
- 19- Lee JW, Shin JG, Kim EH, Kang HE, Yim IB, Kim JY, et al. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by

the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J Vet Sci.* 2004 5(1): 41-48.

20- Bartosch S, Woodmansey EJ, Paterson JC, McMurdo ME, Macfarlane GT.

Microbiological effects of consuming a symbiotic containing Bifidobacterium

bifidum, Bifidobacterium lactis and oligofructose in elderly persons, determined

by real-time polymerase chain reaction and counting of viable bacteria. Clin In Dis 2005; 40(1): 28-37.

21- Riki M, Tukmechi A, Farokhi F. Anticancer effect of probiotics on mutant p53 protein expression in K562 cell line. *Yafteh.* 2017 Jan 1;18(4):87-97.

22- De Simone C, Ciardi A, Grassi A, et al. Effect *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus* on gut mucosa peripheral blood B lymphocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992; 14: 331-40.

23- Solis Pereyra B, Lemmonier D. Induction of human cytokines to bacterial used in dairy foods. *Nutr Res* 1993; 13: 1127-40.

24- Sütas H, Soppi E, Korhonen H, et al. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with *Lactobacillus casei* GG-derived enzymes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 216-24.

25- Sütas Y, Hurme M, Isolauri E. Down regulation of antiCD3 antibody-induced IL-4 production by bovine hydrolyzed with *lactobacillus casei* GG-derived enzymes. *Scand J Immunol* 1996 43: 687-9.

26- De Simone C, Ciardi A, Grassi A, et al. Effect *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus* on gut mucosa peripheral blood B lymphocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992; 14: 331-40.

27- Pradeep K, Kuttappa MA, Prasana KR. Probiotics and oral health: an update. *SADJ* 2014;69(1):20-4.

28- Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, et al. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly—a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2007; 86(2): 125-30.

29- Lee SH, Kim YJ. A comparative study of the effect of probiotics on cariogenic biofilm model for preventing dental caries. *Arch Microbiol* 2014;196(8):601-9.

30- Behfarnia P, Bashti S. Assessment of Probiotic Yogurt on Oral Malodor by Organoleptic method. *J Res Dent Sci.* 2016; 12 (4):157-163.

31- Al-Salami, H., G. Butt, J. P. Fawcett, I. G. Tucker, S. Golocorbin-Kon and M. Mikov (2008). "Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 33(2): 101-106.

32- Fernández, L., S. Langa, V. Martín, A. Maldonado, E. Jiménez, R. Martín and J. M. Rodríguez (2013). "The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease *Pharmacological Research* 69(1): 1-10."

۳۳- مرسلی؛ پریسا. نقش پروبیوتیک ها در سلامت. مجله دانشکده پیراپزشکی علوم پزشکی ارتش - تابستان ۸۷، ۱۲، ۲۰، ۳۳

34- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig. Dis. (Basel Switz.)* 1998;16:292-307. doi: 10.1159/000016879. [PubMed] [Cross Ref].

35- Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granstrom G., Lagergren L., Englund G., Nord C.E., Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: A prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001;47:43-50. doi: 10.1093/jac/47.1.43. [PubMed] [Cross Ref].

36- BLAABJERG, Sara; ARTZI, Daniel Maribo; AABENHUS, Rune. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*, 2017, 6.4: 21.

