# مروری بر اهمیت و نقش پروبیوتیک ها در ارتقاء سلامت جامعه

**الهه ابراهیمی[۱]، فاتح رحیمی[۲*]**

۱- دانشجوی دکتری تخصصی میکروبیولوژی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان
۲- دکتری تخصصی باکتری شناسی، دانشیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان
*نشانی برای مکاتبه: f.rahimi@sci.ui.ac.ir

## چکیده

*استفاده از مکملهای غذایی سالم و طبیعی در رژیم غذایی می تواند بر بهبود کیفیت مواد غذایی تأثیر گذار باشد. همچنین، جایگزین شدن ترکیبات شیمیایی با ترکیبات مفید می تواند به بهبود عملکرد دستگاههای مختلف بدن اعم از سیستم گوارشی، ایمنی و عصبی کمک کند. پروبیوتیک ها غذاها و/یا مکملهایی هستند که حاوی میکروبهای غیربیماریزا مانند باکتریها و مخمرها هستند که در روده کلنیزه می شوند و به طور بالقوه می توانند مزایای سلامتی مختلفی داشته باشند. توانایی پروبیوتیک ها برای اصلاح پاسخ ایمنی میزبان و تداخل یا رقابت با میکروارگانیسمهای بیماریزا برای جایگاههای اتصالی، از عملکرد پروبیوتیک ها در برابر میکروارگانیسم ها محسوب می شود. مطالعات مختلف امکان شناسایی پروبیوتیک های مناسب برای یک کاربرد خاص مانند مواد غذایی (پنیر، شیر و ماست) یا مکملها (آدامسها، قرصها) را ممکن می‌سازد. از آنجا که این باکتریها دارای مزیت سازگاری کامل با اکولوژی دهان انسان هستند، وجود پروبیوتیک ها در میکرو فلور بومی انسان باید مورد مطالعه قرار گیرد. مطالعات قبلی در مورد فواید پروبیوتیک ها بر میکروبیوم روده انسان مؤید وجود یافته های امیدوارکننده ای برای درمان اختلالات مربوط به روده می باشند. با در نظر گرفتن این فواید سلامتی، پروبیوتیک ها اکنون در مواد غذایی مختلف که به عنوان غذای کاربردی شناخته می شوند، استفاده شده است. در این مطالعه به بررسی اثرات مفید پروبیوتیک ها بر سلامت انسان پرداخته می شود.*

***کلیدواژه: پروبیوتیک، ارتقاء سلامت، نرمال بیوتا، اختلالات روده، غذای کاربردی***

### مقدمه

افزایش جمعیت در کنار گسترش و توسعه روند صنعتی شدن جوامع، علیرغم فراهم آوردن امکانات فراوان به ویژه در زندگی شهری می تواند تأثیر منفی در کاهش سطح سلامت جامعه داشته باشد. سرعت بالای انجام فرایندهای تولیدی در کاهش کنترل کیفی محصولات غذایی نیز مؤثر خواهد بود؛ همچنین کاهش تحرک، رژیم غذایی نامناسب، استفاده از غذاهای نیمه آماده، و استفاده نادرست و خودسرانه از آنتی بیوتیکها با برهم زدن نظم میکروبیوتای بدن زمینه ساز بروز بسیاری از بیماریها می باشد. امروزه نقش و اهمیت میکروبیوتا، به عنوان یک ارگان مهم در بدن برای حفظ سلامت فرد به اثبات رسیده است (۱, ۲). اصلاح سبک زندگی بهترین و مهمترین راه افزایش طول عمر و بهبود سطح کیفی زندگی در افراد می باشد. رژیم غذایی درست، بخش مهمی از سبک زندگی سالم را تشکیل می دهد (۲). بر این اساس مطالعات برای دستیابی به یک دستورالعمل غذایی مناسب همیشه مورد توجه بوده است. به دلیل تفاوتهای فردی، فرهنگی، اقتصادی و جغرافیایی مناطق مختلف جهان امکان اجرایی شدن یک دستور العمل مشترک برای تمام افراد امکانپذیر نبوده است (۱, ۳).

با افزایش دانش و تکنولوژی، روشهای جدیدی جهت تولید غذاهای فراسودمند که علاوه بر تأمین انرژی بر سطح سلامت افراد نیز مؤثر هستند مورد استفاده قرار گرفته اند. به همین دلیل، امروزه استفاده از انواع مکملهای غذایی مؤثر در حفظ و پایداری میکروبیوتای افراد به منظور کمک به حفظ و گسترش سلامت، توسعه و تنوع زیادی پیدا کرده است (۳). مکملها به دلیل پایداری و سهولت انتقال و دسترسی و همچنین نحوه مصرف ساده و قابل انجام در نقاط مختلف و اغلب گروههای سنی می توانند عوامل مهمی در بهبود سطح سلامت افراد جامعه باشند. پروبیوتیک ها به دلیل طبیعی بودن و سازگاری

بیشتر با سوخت و ساز بدن از مهمترین مکملهای شناخته شده هستند که می توانند به صورت ترکیبات دارویی و یا افزودنی در سایر محصولات خوراکی مورد استفاده قرار گیرند (۴). بیش از یک قرن پیش تیسیر و همکاران نشان داد که میکروبیوتای روده نوزادان سالم تغذیه شده با شیر مادر تحت سلطه باکتریهای میله ای شکل (که امروزه به عنوان *بیفیدوباکتریوم* شناخته می شوند) قرار دارند، در حالیکه در میکروبیوتای نوزادان مبتلا به اسهال که با شیر خشک تغذیه می شدند این باکتریها شناسایی نشدند؛ بنابراین اعتقاد بر این بود که این باکتریها در حفظ سلامتی نقش دارند (۲). در ادامه فولر و همکاران پروبیوتیک ها را به عنوان مکملهای خوراکی از میکروبهای زنده معرفی کرد که با بهبود تعادل میکروبی، روده میزبان را به طور مفیدی تحت تأثیر قرار می دهند (۴). امروزه پروبیوتیک ها به عنوان میکروارگانیسمهای زنده ای شناخته می شوند که اگر به مقدار کافی تجویز شوند برای سلامتی میزبان مفید هستند (۵).

امروزه باکتریهای پروبیوتیک را علاوه بر محصولات تخمیری، می توان از بزاق، واژن و روده انسان، برخی از طیور، تعدادی از نشخوارکنندگان و آبزیان جداسازی کرد. اگرچه لاکتوباسیلوسها شناخته شده ترین و رایجترین نوع پروبیوتیک ها می باشند اما امروزه تعدادی از باسیلوسها، مخمرها و قارچها نیز به عنوان، پروبیوتیک شناخته می شوند (جدول ۱) (۴, ۵). این سویه ها به صورت تک و یا چند سویه برای تولید یک محصول نهایی و یا به عنوان ترکیبات افزودنی به سایر محصولات قابل استفاده هستند. محصولات پروبیوتیک که در حال حاضر در بازارهای داخلی و خارجی وجود دارند شامل مکملهای افزودنی و استارتر به مواد خوراکی (از جمله محصولات لبنی، کیک و بیسکویت، شکلات، آدامس و نوشیدنیها)، مکملهای دارویی (مناسب برای کودکان، بزرگسالان، محصولات اختصاصی خانمها، مبتلایان به بیماریهای گوارشی)، مکملهای افزودنی به محصولات آرایشی و بهداشتی مانند انواع کرمها، ژلها، لوازم آرایشی مثل کرم پودر)، مکملهای دام، طیور و آبزیان، مکملهای مناسب برای اسب و حیوانات خانگی مثل پرندگان زینتی، گربه و سگ)، مکملهای ورزشی و غیرورزشی می باشند. این مکملها در حال حاضر به شکل گسترده ای به صورت کپسول، قطره و پودر در دسترس هستند (۲, ۶). تاکنون نتایج مطالعات مختلف نشان داده اند که دستکاری میکروبیوتای بدن از طریق استفاده از پروبیوتیک ها در حفظ سلامت و بهبود کیفیت زندگی افراد مؤثر است (۷).

جدول ۱- میکروارگانیسمهایی که به عنوان پروبیوتیک شناخته می شوند.

| میکروارگانیسمها | | | | |
|---|---|---|---|---|
| گونه های *لاکتوباسیلوس* | گونه های *بیفیدوباکتریوم* | گونه های *باسیلوس* | قارچها و مخمرها | سایر جنسها و گونه ها |
| *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس*<br>*لاکتوباسیلوس فرمنتوم*<br>*لاکتوباسیلوس گاسری*<br>*لاکتوباسیلوس جانسونی*<br>*لاکتوباسیلوس لاکتیس*<br>*لاکتوباسیلوس پاراکازئی*<br>*لاکتوباسیلوس پلانتاروم*<br>*لاکتوباسیلوس روتری*<br>*لاکتوباسیلوس رامنوزوز*<br>*لاکتوباسیلوس سالیواریوس*<br>*لاکتوباسیلوس کریسپاتوس*<br>*لاکتوباسیلوس گالیناروم* | *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم*<br>*بیفیدوباکتریوم لاکتیس*<br>*بیفیدوباکتریوم لانگوم*<br>*بیفیدوباکتریوم ادولسنتیس* | *باسیلوس سرئوس*<br>*باسیلوس کواگولانس*<br>*باسیلوس سابتیلیس*<br>*باسیلوس لیکنی فورمیس* | *ساکارومایسس سرویزیه*<br>*ساکارومایسس بولاردی*<br>*آسپرژیلوس* | *اشرشیا کلی* (سویه نیسل)<br>*انتروکوکوس فکالیس*<br>*انتروکوکوس فیسیوم*<br>*پدیوکوکوس اسیدی لاکتیکی*<br>*لاکتوکوکوس لاکتیس*<br>*استرپتوکوکوس ترموفیلوس*<br>*پروپیونی باکتریوم فرودنریچی* |

**ویژگیهای یک میکروارگانیسم پروبیوتیک**

برای اینکه یک سویه پروبیوتیک بتواند اثرات مفید خود را اعمال کند، باید بتواند ویژگیهای مطلوب و خاصی را از خود نشان دهد اصلیترین ویژگیهای یک میکروارگانیسم پروبیوتیک عبارتند از ۱) سازگاری با بدن میزبان، بیماریزا نبودن و پایدار بودن، ۲) تحمل اسید و صفرا که در مصرف خوراکی این ترکیبات مؤثر است، ۳) چسبندگی به سطوح مخاطی و اپیتلیال، که یک ویژگی مهم برای اثربخشی و تنظیم موفقیت آمیز سیستم ایمنی، حذف رقابتی عوامل بیماریزا، و همچنین جلوگیری از چسبندگی و کلونیزاسیون باکتریهای بیماریزا است و ۴) تولید ترکیبات ضد میکروبی در برابر باکتریهای بیماریزا (۷, ۸, ۹). به طور کلی پذیرفته شده است که محصولات پروبیوتیک باید حداقل غلظت $10^6$ CFU/mL (gr) داشته باشند و در مجموع حدود $10^9$-$10^8$ میکروارگانیسم پروبیوتیک باید به صورت روزانه برای اثرگذاری مفید پروبیوتیک مصرف شوند. علاوه بر این، سویه ها باید در شرایط تولید و تجاری قادر به رشد بوده و در شرایط ذخیره سازی معمول باید زنده ماندنی و ویژگیهای مفید خود را را حفظ کنند (۷).

**سازوکار اتصال و کلونیزاسیون پروبیوتیک ها**

اتصال وکلونیزاسیون موفقیت آمیز در دستگاه گوارش یک عامل کلیدی در پایداری و اثربخشی پروبیوتیک ها است تا بتوانند یک تعامل مناسب با میزبان برای ایجاد ویژگیها و مزایای سودمند اعمال کنند. سازوکارهای چسبندگی پروبیوتیک ها به مخاط روده با روشهای مختلفی میسر می باشد: چسبندگی باکتری به سطوح روده ابتدا با اتصال فیزیکی غیراختصاصی و از طریق پیوندهای آبگریز و سپس در مرحله دوم توسط اجزای خاص دیواره سلولی ایجاد می شود (۱۰). وجود برخی از پروتئینهای سطحی مانند پروتئینازهای متصل به دیواره سلولی، آبگریزی و چسبندگی را در برخی از باکتریهای اسید لاکتیک افزایش می دهد. وجود اسلایم[۱] و گلیکوکالیکس[۲] در ساختار باکتری نیز نقش مهمی در چسبندگی باکتریها به روده دارد. پروتئینهای اتصالی موکوس (پروتئینهای چسبنده سطحی واجد دامنه های MucBP) که قادر به اتصال موسین هستند و توسط یک موتیف در ناحیه C ترمینال -Leu-Pro-any-Thr-Gly به پپتیدوگلیکان دیواره سلولی متصل می شوند نیز در چسبندگی نقش دارند (۱۱). فیمبریه یا پیلی نیز می تواند باعث افزایش چسبندگی شود. در سالهای اخیر مشخص شده است که باکتریهای گرم مثبت مانند *بیفیدوباکتریوم* نیز می توانند واجد پیلی باشند. علاوه بر این، برخی از گونه های *لاکتوباسیلوس* نیز می توانند پیلی SpaCBA را بیان کنند. این ساختارها مزیتی برای باکتریها جهت کلونیزاسیون بر سطوح مخاطی ایجاد می کنند (۱۱). علاوه بر پروتئینهای متصل به موکوس و پیلی، سایر پروتئینهای سطحی مانند پروتئینهای اتصال به فیبرونکتین[۳] و پروتئینهای لایه سطحی[۴] می توانند به چسبیدن باکتریها به مخاط روده کمک کنند. فیبرونکتین یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی است که به شکل نامحلول در روده یافت می شود. وجود پروتئینهای اتصال به فیبرونکتین در هر دو دسته باکتریهای گرم منفی و گرم مثبت مشخص شده است. این پروتئینها به دلیل پتانسیل حمله به سلولهای اپیتلیال میزبان با حدت برخی از باکتریهای بیماریزا مرتبط می باشند. با این وجود، حضور پروتئینهای اتصال به فیبرونکتین به دلیل توانایی چسبندگی آنها به سلولهای میزبان می تواند برای اتصال بیشتر باکتریهای پروبیوتیک حائز اهمیت باشد و به حذف باکتریهای بیماریزا کمک کند (۱۱, ۱۲).

از سوی دیگر، پروتئینهای لایه سطحی پروتئینهای پاراکریستالی خارج سلولی هستند که سطح سلولی باکتریها را می پوشانند و دارای نقشهای مختلفی مانند مشارکت در حدت باکتریهای بیماریزا، ایجاد پوشش ضد رسوب و یا محرکهای چسبندگی می باشند. توزیع و نوع پروتئینهای لایه سطحی در بین سویه ها متفاوت است، اما کاهش چسبندگی به دنبال حذف پروتئینهای لایه سطحی با استفاده از ترکیبات شمیایی، نشان دهنده ضرورت و اهمیت این پروتئینها برای چسبندگی باکتریهای پروبیوتیک به سلولهای روده می باشد (۱۱). علاوه بر این، پروتئینهای لایه سطحی از طریق تعامل با گیرنده های روده میزبان (که به عنوان عامل تعدیل کننده ایمنی شناخته می شوند) می توانند باعث ایجاد پاسخهای ایمنی شوند. پروبیوتیک ها می توانند با گیرنده های تشخیص الگو[۵] مانند گیرنده های شبه Toll سلولهای دندریتیک و ماکروفاژها از طریق الگوهای مولکولی مرتبط با میکروب[۶] مانند ساختارهای پیلی که در سطح سلول باکتری وجود دارند یا برخی ترکیباتی

---

[۱] Slime
[۲] Glycocalyx
[۳] Fibronectin-binding proteins (FnBPs)
[۴] Surface layer proteins (SLPs)
[۵] Pattern Recognition Receptors (PRRs)
[۶] Microbe-associated molecular patterns (MAMPs)

که توسط باکتریها در محیط ترشح شوند، تعامل داشته باشند. این تماس نزدیک اجزای متصل به سطح و سایر مولکولهای ترشح شده توسط پروبیوتیک با سلولهای ایمنی میزبان می تواند منجر به راه اندازی یک آبشار سیگنالینگ و در نهایت کمک به تعدیل ایمنی شود (۱۱, ۱۲).

## عملکرد کلی پروبیوتیک ها

سازوکارهای اصلی اثر پروبیوتیک شامل تقویت سد اپیتلیال، افزایش چسبندگی به مخاط روده و مهار همزمان چسبندگی عامل بیماریزا، حذف رقابتی میکروارگانیسمهای بیماریزا، تولید مواد ضد میکروبی و تعدیل سیستم ایمنی است.

## تقویت سد اپیتلیال

اپیتلیوم روده در تماس دائمی با محتویات مجرا و میکروبیوتای متغیر و پویای روده است. سد روده یک سازوکار دفاعی اصلی است که برای حفظ یکپارچگی اپیتلیال و محافظت از ارگانیسم در برابر محیط استفاده می شود. مشخص شده است حضور پروبیوتیک ها می تواند به عملکرد سد روده کمک کند. با این حال، سازوکارهایی که از طریق آن پروبیوتیک ها عملکرد سد روده را افزایش می دهند، به طور کامل شناخته نشده است (۱۰). نتایج چندین مطالعه نشان داده اند که افزایش بیان ژنهای دخیل در علامت دهی جهت اتصال محکم، یک سازوکار ممکن برای تقویت یکپارچگی سد روده است به عنوان مثال، لاکتوباسیلوسها با تنظیم چندین ژن رمزکننده پروتئینهای اتصال چسبندگی مانند E-cadherin و β-catenin سد سلولی را تعدیل می‌کنند .علاوه بر این، انکوباسیون سلولهای روده با لاکتوباسیلوسها تأثیر متفاوتی بر فسفوریلاسیون پروتئینهای اتصال چسبندگی و فراوانی ایزوفرمهای پروتئین کیناز C مانند PKCδ داشته و در نتیجه عملکرد سد اپیتلیال را به طور مثبت تعدیل می کند (۱۰, ۱۲). اخیرا مشخص شده است که پروبیوتیک ها ممکن است پس از آسیب شروع به ترمیم عملکرد سد کنند. به عنوان مثال، سویه *اشرشیا کلی* نیسل ۱۹۱۷[۷] نه تنها از ایجاد اختلال در سد مخاطی توسط *اشرشیا کلی* انتروپاتوژن جلوگیری می کند، بلکه حتی باعث بازیابی یکپارچگی مخاط در رده های سلولی T84 و Caco-2 می شود. این اثر از طریق افزایش بیان و توزیع مجدد پروتئینهای اتصال محکم (ZO-2) و پروتئین کیناز C خواهد بود که منجر به بازسازی ساختار اتصال محکم می گردد (۱۲).

## افزایش چسبندگی

چسبندگی به مخاط روده به عنوان یک پیش نیاز برای کلونیزاسیون در نظر گرفته می شود و از اهمیت بالایی برای تعامل بین سویه های پروبیوتیک و میزبان برخوردار است. چسبندگی پروبیوتیک ها به مخاط روده برای تعدیل سیستم ایمنی و تضاد با باکتریهای بیماریزا بسیار حائز اهمیت می باشد(۱۲).این برهمکنش خاص ارتباط احتمالی بین پروتئینهای سطحی باکتریهای پروبیوتیک و حذف رقابتی عوامل بیماریزا از مخاط را نشان می دهد. سلولهای اپیتلیال روده موسین ترشح می کنند که یک مخلوط گلیکوپروتئین پیچیده است که جزء اصلی مخاط است و در نتیجه از چسبندگی باکتریهای بیماریزا جلوگیری می کند(۱۲, ۱۴). چسبندگیهای سطحی باکتریها به واسطه اتصال به لایه مخاطی انجام می شود. چندین پروتئین در لاکتوباسیلوسها شناسایی شده اند که چسبندگی مخاطی را تقویت می کنند. فرآیند اتصال عمدتاً توسط پروتئینها انجام می شود، هرچندکه بخشهای ساکاریدی و اسیدهای لیپوتیکوئیک نیز می توانند در اتصال دخیل باشند. پروتئینهایی که در چسبندگی مخاطی لاکتوباسیلوسها نقش دارند، عمدتاً پروتئینهای ترشح شده و مرتبط با سطح هستند که یا از طریق یک قسمت لیپیدی به غشاء متصل می شوند یا در دیواره سلولی قرار دارند. دخالت پروتئینهای سطحی در تعامل با پلاسمینوژن یا انتروسیتهای انسانی در *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* و *بیفیدوباکتریوم لاکتیس* گزارش شده است. مشاهدات نشان می دهند که افزایش لایه های مخاطی و گلیکوکالیکس پوشاننده اپیتلیوم روده و همچنین اشغال مکانهای اتصال میکروبی توسط گونه های *لاکتوباسیلوس* باعث محافظت در برابر تهاجم عوامل بیماریزا می شود (۱۴).

پروبیوتیک ها همچنین می توانند باعث آزاد شدن دیفنسینها از سلولهای اپیتلیال شوند. این پپتیدها/پروتئینهای کوچک در برابر باکتریها، قارچها و ویروسها فعال هستند. علاوه بر این، این پپتیدها/پروتئینهای کوچک، عملکرد سد روده را تثبیت می کنند. فرآیند چسبندگی لاکتوباسیلوسها همچنین شامل نیروهای غیرفعال، برهمکنشهای الکترواستاتیک، برهمکنشهای

[۷] *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN1917)

آبگریز، نیروهای فضایی، اسیدهای لیپوتیکوئیک و ساختارهای خاص، مانند زائده های خارجی پوشیده شده توسط لکتینها می باشد (۱۰, ۱۱). موسینها به عنوان ساختارهای گلیکوپروتئینی از اجزای اصلی ماکرومولکولی مخاط اپیتلیال هستند که در سلامت و بیماری نقش دارند. پروبیوتیک ها ممکن است ترشح مخاطی را به عنوان یک سازوکار برای بهبود عملکرد سد و حذف عوامل بیماریزا تشدید کنند. پروبیوتیک ها همچنین باعث ایجاد تغییرات کیفی در موسینهای روده می شوند که از اتصال عوامل بیماریزا جلوگیری می کنند. مشاهده شده است که چندین گونه *لاکتوباسیلوس* بیان موسین را در رده های سلولی روده انسان افزایش می دهند (۱۲, ۱۳, ۱۴).

**تولید مواد ضد میکروبی**

یکی دیگر از سازوکارهای مؤثر در ایجاد مزایای سلامتی بخشی پروبیوتیک ها تولید ترکیبات با وزن مولکولی پایین مانند اسیدهای آلی و تولید مواد ضد باکتریایی از قبیل باکتریوسینها است. اسیدهای آلی، به ویژه اسید استیک و اسید لاکتیک، اثر بازدارنده قوی در برابر باکتریهای گرم منفی دارند که از آنها به عنوان اصلی ترین ترکیبات ضد میکروبی مسئول فعالیت مهاری پروبیوتیک ها در برابر باکتریهای بیماریزا نام برده می شود (۱۰). سازوکار اثربخشی این ترکیبات به این صورت است که شکل تجزیه نشده اسید آلی وارد سلول باکتری شده و در داخل سیتوپلاسم آن تجزیه می شود. کاهش نهایی pH درون سلولی یا تجمع درون سلولی شکل یونیزه شده اسید آلی می تواند منجر به مرگ عامل بیماریزا شود (۱۴). بسیاری از لاکتوباسیلوسها پپتیدهای ضد باکتریایی از جمله باکتریوسینها و پپتیدهای ضد میکروبی را تولید می کنند. باکتریوسینهای تولید شده توسط لاکتوباسیلوسها از جمله لاکتاسین B از *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس*، پلانتاریسین از *لاکتوباسیلوس پلانتاروم* و نایسین از *لاکتوباسیلوس لاکتیس* دارای طیف فعالیت محدودی هستند و تنها در برابر جنسها و گونه های باکتریایی نزدیک به هم عمل می‌کنند. تأثیر پروبیوتیک ها بر سیستم ایمنی بدن نیز در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. این باکتریها توانایی تعامل با سلولهای اپیتلیال، سلولهای دندریتیک، مونوسیتها/ماکروفاژها و لنفوسیتها را دارند و می توانند عملکردهای سیستم ایمنی را تنظیم کنند (۱۴, ۱۵).

**نقش پروبیوتیک ها در پیشگیری و درمان بیماریها**

در ابتدا اعتقاد بر این بود که پروبیوتیک ها تنها می توانند با بهبود تعادل میکروبیوتای روده و جلوگیری از رشد و تکثیر باکتریهای بیماریزا برای بدن میزبان سودمند باشند. اما امروزه با پیشرفت بررسیها مشخص شده است که پروبیوتیک ها می توانند به عنوان عوامل پیشگیری و درمان در بسیاری از بیماریها مانند آلرژیها، عدم تحمل لاکتوز، فشار و کلسترول خون، اختلالات عملکردی سیستم ایمنی، بیماریهای اعصاب و روان، آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده[۸] و درماتیت آتوپیک نقش دارند (۱۶, ۱۷, ۱۸, ۱۹). از دیگر اثرات درمانی شناسایی شده در اثر مصرف پروبیوتیک ها می توان به درمان واژینوز باکتریایی، پتانسیل پیشگیری از سرطانها به ویژه سرطان پستان (۲۰, ۲۱, ۲۲, ۲۳)، درمان اگزما در کودکان، کاهش کولیت اولسراتیو فعال، اثر ضد چاقی، کاهش میزان آسیب ریوی مرتبط با ویروس و انتروکولیت نکروزان در نوزادان، کمک به بهداشت و سلامت دهان و دندان (۲۴, ۲۵, ۲۶, ۲۷) و همچنین نقش تنظیمی در چندین اختلال روانی مانند افسردگی و اضطراب، اوتیسم، آلزایمر و پارکینسون اشاره کرد (۲۷, ۲۸, ۲۹).

پروبیوتیک ها سازوکارهای اثر متفاوتی دارند، هر چند که نحوه دقیق اعمال آنها هنوز به طور کامل مشخص نشده است. همانطور که پیشتر به طور کلی به عملکردهای پروبیوتیک ها اشاره شد، این میکروارگانیسمها عملکرد خود را از طریق تولید باکتریوسین و اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، کاهش pH روده و رقابت برای جذب مواد مغذی تا تحریک عملکرد سد مخاطی و تعدیل ایمنی نشان می دهند. (۱). پروبیوتیک ها علاوه بر سنتز مواد مغذی، ممکن است قابلیت هضم برخی از مواد غذایی مانند پروتئین و چربی را نیز بهبود بخشند. پروبیوتیک ها را می توان با آنزیمهایی ترکیب کرد که به تجزیه مواد غذایی به اشکال ساده تر برای بهبود هضم مواد مغذی کمک می کند. (۱, ۲). اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه مانند اسید لاکتیک، اسید پروپیونیک و اسید بوتیریک تولید شده توسط باکتریهای اسید لاکتیک ممکن است به حفظ pH مناسب و محافظت در برابر تغییرات پاتولوژیک در مخاط کولون کمک کنند (۱, ۲).

شواهد متعددی نشان می دهند که پروبیوتیک ها با القای فاگوسیتوز و ترشح IgA، اصلاح پاسخهای سلولهای T (افزایش پاسخهای Th1 و تضعیف پاسخهای Th2) بر چندین جنبه از پاسخهای ایمنی اکتسابی و ذاتی تأثیر می گذارند. این باکتریها توانایی تعامل با سلولهای اپیتلیال و دندریتیک و با مونوسیتها/ماکروفاژها و لنفوسیتها را دارند (۱, ۲). علاوه بر این، پروبیوتیک ها می توانند با سلولهای دندریتیک مواجه شوند که

[۸] Inflammatory bowel disease (IBD)

نقش مهمی در ایمنی ذاتی و تطبیقی دارند. هر دو دسته سلولهای اپیتلیال و دندریتیک می توانند با میکروارگانیسمهای روده از طریق گیرنده های شناسایی الگو[۹] خود تعامل داشته باشند و به آنها پاسخ دهند. آنها همچنین به عملکرد بهتر سیستم ایمنی کمک می کنند تا بتواند سلولهایی را که ممکن است به فرم سرطانی تبدیل شوند، شناسایی کرده و از بین ببرد (۱۲). همچنین، پروبیوتیک ها می توانند با کاهش سطح کلسترول سرم و کنترل فشار خون (از طریق تداخل با جذب کلسترول از روده، جذب مستقیم کلسترول و تولید محصولات تخمیر نهایی بر سطح لیپیدهای خون) در پیشگیری از بیماریهای عروق کرونر قلب نقش داشته باشند (۱۷). نتایج اولیه برخی مطالعات نشان می دهند که استفاده از باکتریهای پروبیوتیک احتمالاً می تواند در کنترل فشار خون مؤثر باشد. این اثر با مطالعات بر روی موشهای مبتلا به فشار خون ثبت شده است و مشخص گردید که دو تری پپتید، والین-پرولین-پرولین و ایزولوسین-پرولین-پرولین، جدا شده از یک شیر تخمیری که حاوی *ساکارومایسس سرویزیه*[۱۰] و *لاکتوباسیلوس هلوتیکوس*[۱۱] بوده است به عنوان مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I عمل می کنند و باعث کاهش فشار خون می شوند (۱۸).

پروبیوتیک ها با واسطه اثرات خود در پیشگیری از بیماریهای مزمن بسیار مفید هستند. این میکروارگانیسمها ایمنی ذاتی پوست را افزایش می دهند و به بازسازی پوست سالم پس از وجود مشکلاتی مانند سوختگی، اسکار، عفونت و زخم کمک می کنند. میکروبیوتای پوست به عنوان یک سد دفاعی عمل می کند و با کاهش و افزایش تولید سایتوکین می تواند پاسخ التهابی پوست را به یک آسیب جزئی اپیدرمی تقلیل دهد و از این طریق در جهت حفظ سلامتی پوست فعالیت کند. مشخص شده است که پانسمان زخم با *ساکارومایسس سرویزیه* به طور قابل توجهی روند بهبود سوختگی پوست را تسریع می کند (۱). عدم تحمل لاکتوز که ناشی از ناکارآمدی آنزیم بتا-گالاکتوزیداز است، منجر به عدم توانایی هیدرولیز لاکتوز به مونوساکاریدهای گلوکز و گالاکتوز می‌شود. لاکتوز هضم نشده با رسیدن به روده بزرگ توسط آنزیمهای باکتریایی تجزیه می شود که منجر به اسهال اسمزی می گردد. بهبود سازوکار لاکتوز یک مزیت درمانی است که به پروبیوتیک ها نسبت داده می شود (۱۸).

مورد دیگر عدم تعادل در میکروبیوتای بدن است که می تواند زمینه ساز ابتلا به برخی از بیماریها مانند التهاب روده، سرطان کولون، سندرم متابولیک، واکنشهای آلرژیک گوارشی، چاقی و اسهال باشد. بهبود تعادل میکروبیوتای روده با اصلاح سبک تغذیه که حاوی میکروارگانیسمهای مفید هستند منجر به بهبود قابل توجهی درسطح سلامتی و کاهش خطر بیماریها یا تغییر روش درمان می شود (۱۹). چاقی مرتبط با در دسترس بودن میزان بالای انرژی و دمای محیط است. عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی یکی از دلایل مهم چاقی است (۲۳). میکروبیوتای روده با برهم زدن تعادل انرژی، بر سوخت و ساز کل بدن تأثیر می گذارند. آنها باعث التهاب و عملکرد سد در روده می شوند و سیگنالهای تنظیمی دریافت غذای مرکزی و محیطی را جذب می کنند و در نتیجه باعث افزایش وزن بدن می شوند (۱۷, ۱۸, ۱۹, ۲۰). افزایش برخی از میکروارگانیسمهای روده ای مانند *اشریشیا کلی*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و قارچها، باکتریایی روده ازجمله *بیفیدوباکتریوم* بر چاقی تأثیر می گذارد. در مقابل فرمیکوتها مستقیماً به عنوان کمک کننده های شفابخش استفاده می شوند و به عنوان پروبیوتیک ها، پری بیوتیکها یا معمولاً غذاهای کاربردی به فروش می رسند. پروبیوتیک ها از طریق تعدیل جامعه باکتریایی روده به سلامت میکروبیوتای روده کمک می کنند و با اصلاح مسیرهای گوارشی مؤثر، بر اشتها عملکردهای متابولیک و وزن بدن تأثیر می گذارند (۱۱, ۱۸, ۱۹). اکولوژی روده می تواند توسط آنتی بیوتیکهای مختلف به علاوه برخی از ترکیبات رژیم غذایی مختل شود. پروبیوتیک ها در جلوگیری از گسترش باکتریها و حفظ محیط روده برای بازگرداندن میکروبیوتای طبیعی آن نقش دارند (۱, ۲, ۱۲). همچنین، شواهد اخیر نشان می دهند که قرار گرفتن در معرض باکتریها در اوایل زندگی احتمالا نقش محافظتی در برابر آلرژی دارد و در این زمینه پروبیوتیک ها ممکن است تحریک میکروبی ایمن مورد نیاز برای سیستم ایمنی در حال رشد در نوزادان را فراهم کنند. در عین حال، آنها عملکرد سد مخاطی را بهبود می بخشند که در تعدیل پاسخ آلرژیک نقش دارد. اهمیت نقش میکروبیوتای روده در آلرژی توسط مشاهدات کمی و کیفی در میان کودکان و نوزادان سالم و مبتلا به آلرژی مورد تأیید قرار گرفته است (۱۸, ۱۹, ۲۰, ۲۱).

پوکی استخوان بیماری است که سیستم اسکلتی را تحت تأثیر قرار می دهد و به صورت تراکم کم توده استخوانی، زوال سیستم اسکلتی و شکنندگی بیشتر استخوان و حساسیت به ترک و شکستگی ظاهر می شود. از دست دادن استخوان ناشی

---

[۹] Pattern recognition receptors (PRRs)
[۱۰] *Saccharomyces cerevisiae*
[۱۱] *Lactobacillus helveticus*

از سطح پایین هورمون استروژن است، زیرا استروژن نقش مهمی در رشد و حفظ استخوانها دارد. پوکی استخوان می تواند در هر دوره از زندگی در مردان و زنان رخ دهد، هرچند که بیشتر در زنان مسن رخ می دهد (۲۲). پروبیوتیک ها به عنوان یک عامل درمانی فعالیت می کنند که به درمان بسیاری از بیماریهای استخوانی مانند پوکی استخوان و آرتریت روماتوئید کمک می کنند. پروبیوتیک ها دیواره اپیتلیال روده را تقویت می کنند، از جذب کلسیم روده حمایت می کنند، تنوع میکروبی روده را برای جلوگیری از تحلیل استخوان بازیابی می کنند و با کمک به تولید ماده شبه استروژن از بروز و گسترش پوکی استخوان جلوگیری می کنند. گزارشات مختلفی در مورد تأثیر پروبیوتیک ها بر استخوان وجود دارد؛ و اعتقاد بر این است که این تأثیر احتمالا مرتبط با ادغام ویتامینها است. در سوخت و ساز کلسیم، ویتامینهای C، D ،K و فولات نیز حاضر هستند و برای رشد استخوان ضروری می باشند (۲۲, ۲۳, ۲۴). نتایج درمانی قابل توجهی از استفاده از سویه های پروبیوتیک در زنان مبتلا به واژینوز باکتریایی مشاهده شده است که نشان می دهند این میکروارگانیسمها با حمایت از میکروبیوتای *لاکتوباسیلوس* طبیعی واژن اثر درمانی خود را در مبتلایان اعمال می کنند. نکته قابل توجه در بررسی ویژگیهای مفید درمانی شناخته شده توسط پروبیوتیک ها این است که اگرچه یک سویه ممکن است سازوکارهای مفید متعددی را نشان دهد، اما انتظار نمی رود که هر کدام از سویه ها تمامی اثرات شناخته شده از پروبیوتیک ها را داشته باشند. تأثیر مصرف این مکملها ناشی از ترکیب تعدادی از سویه های پروبیوتیک می باشد (۲۵, ۲۶, ۲۷).

**فواید مصرف پروبیوتیک در حیوانات**

استفاده از پروبیوتیک ها تنها محدود به انسانها نیست. تأمین سلامت دام و طیور و آبزیان علاوه بر تأثیر در افزایش کیفیت، بازدهی و کاهش هزینه های تولید در این صنعت، به دلیل نقش در حفظ سلامت انسانها به عنوان اصلی ترین مصرف کنندگان محصولات این حوزه، بسیار حائز اهمیت می باشد. بر این اساس، حفظ سلامت و افزایش کیفیت محصولات این صنعت با استفاده از ترکیبات مغذی مانند مکملهای پروبیوتیک که به عنوان افزودنی در غذای حیوانات قابل استفاده هستند، از اهمیت بالایی برخوردار است (۲۸, ۲۹). باکتریهای بیماریزای حیوانی خطرناک مانند *کمپیلوباکتر* و *سالمونلا* می توانند بر سلامت حیوانات و همچنین تواناییهای رشد و تولیدمثل آنها تأثیر منفی داشته باشند. این باکتریهای مضر می توانند از طریق زنجیره غذایی به اندامهای گوارشی انسان منتقل شوند و منجر به بیماریهای جدی در انسان شوند (۲۹). پروبیوتیک ها از طریق رقابت برای مواد مغذی و فضا، تغییر سوخت و ساز میکروبی یا با تحریک ایمنی میزبان، به طور فعال از کلونیزاسیون عوامل بیماریزای بالقوه در دستگاه گوارش جلوگیری می کنند. همچنین، به دلیل تقویت رشد و بهبود عملکرد سیستم ایمنی در میزبان می تواند عامل کاهش مصرف آنتی بیوتیکها و هورمونها شوند (۳۰). علاوه بر این، پروبیوتیک ها پاسخهای سیستم ایمنی را نیز تنظیم می کنند. آنها به طیور گوشتی کمک می کنند که با موقعیتهای استرس زا، از جمله تنش حرارتی و بیماریهای ایجاد شده به دنبال آن مقابله کنند. پروبیوتیک ها با تولید ویتامینها، سم زدایی از ترکیبات در رژیم غذایی و با تجزیه ترکیبات غیرقابل هضم به ترکیبات ساده تر، اشتها را تحریک کرده و باعث بهبود تغذیه می شوند (۲۹, ۳۰). نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهند که پروبیوتیک ها در مهار طیف وسیعی از عوامل بیماریزای ماهی مؤثر هستند، اما سازوکار این ممانعت تاکنون مشخص نشده است (۳۰). علاوه بر این، پروبیوتیک ها به ویژه در مراحل اولیه رشد جوجه ها مفید بوده اند؛ زیرا روده جوجه تازه جوجه ریزی شده عاری از میکروارگانیسمها است و تجویز پروبیوتیک ها از طریق آب در این مرحله به کلونیزاسیون سریعتر باکتریهای مفید در روده کمک می کند (۳۰, ۳۱). تعادل بین فیتوپلانکتون، زئوپلانکتون و باکتریهای مفید در طول فرآیند کشت نقش مهمی در حفظ سلامت استخرهای پرورش آبزیان دارد (۳۲). علاوه بر این، پروبیوتیک ها به عنوان پاک کننده حوضچه های پرورش آبزیان به میزان زیادی مورد استفاده قرار گرفته اند. پروبیوتیک های حوضچه همچنین دارای ترکیب خاصی از باکتریهای نیترات زدا هستند که نیتروژن را به عنوان منبع اصلی غذای جلبکها از آب حوضچه حذف می‌کنند. کاهش شدید غلظت نیتروژن، رشد و تکثیر جلبکها را مختل می کند (۳۳). باکتریهای پروبیوتیک به طور مستقیم مواد آلی یا مواد سمی را جذب یا تجزیه می کنند و کیفیت آب را بهبود می بخشند. این جوامع میکروبی انواعی از آنزیمها مانند آمیلاز، پروتئاز، لیپاز، زایلاناز و سلولاز را در غلظتهای بالایی تولید می کنند که به تجزیه مواد زائد کمک می کند. این باکتریها قادر به تحمل شرایط خاص حوضچه های آب از قبیل شوری، دمای پایین و pH قلیایی هستند. استفاده از آنتی بیوتیکها در پرورش آبزیان به دلیل عوارض جانبی احتمالی آنتی بیوتیکها بر مواد غذایی دریایی ممنوع است؛ از این رو استفاده از پروبیوتیک ها برای جلوگیری و مقابله با اثر

عفونتهای ویروسی و باکتریایی در پرورش آبزیان تجاری مؤثر و حائز اهمیت است (۳۴, ۳۵).

**محدودیت مصرف محصولات پروبیوتیک**

علیرغم اینکه عوارض جانبی جدی از پروبیوتیک ها گزارش نشده است، اما برخی عوارض زودگذر و خود محدود شونده مانند نفخ و اسهال در برخی از افراد مشاهده شده است. بر این اساس، موارد منع مصرف فراورده های پروبیوتیکی در انسان به طور جدی تعریف نشده است (۳۶) اما توصیه می شود که بهتر است این ترکیبات در کودکان زیر ۲ سال، مادران باردار و افراد مبتلا به نقص ایمنی مورد استفاده قرار نگیرد و یا در صورت لزوم با نظارت و تجویز پزشک استفاده شوند (۳۶, ۳۷).

**نتیجه گیری**

همزمان با افزایش آگاهی مصرف کنندگان، محبوبیت فراورده های پروبیوتیکی نیز به طور فزاینده ای افزایش پیدا کرده است. با توسعه طیف محصولات جدید و افزایش جذابیت حسی ناشی از کیفیت و طعم فراورده، گرایش مصرف کنندگان به این قبیل فراورده ها نیز افزایش یافته و سرمایه گذاری صنایع غذایی با توسعه فرآیندها و محصولات جدید در این حوزه رو به رشد نیز دائما در حال گسترش می باشد. با این وجود، توسعه پروبیوتیک ها برای مصرف انسان هنوز در مراحل اولیه است. تحقیقات بیشتر در قالب مطالعات کنترل شده انسانی به منظور تعیین بهترین اثربخشی سویه های باکتریایی و دوز مورد استفاده برای بیماران مختلف، همچنین تأیید ایمنی و محدودیتهای آنها همچنان مورد نیاز است. علاوه بر این، نظارت بر پروبیوتیک ها به عنوان ترکیبات غذایی باید در سطح بین المللی با تأکید بر اثربخشی، ایمنی و اعتبارسنجی سلامت آنها انجام گیرد. با وجود اینکه در آزمایشهای بالینی صورت گرفته بر پروبیوتیک ها تاکنون نگرانیهای ایمنی عمده‌ای حاصل نشده است، اما ارزیابی ایمنی دقیق فرآورده ها پیش از استفاده از در گروههای آسیب‌پذیر مانند بیماران مبتلا به مخاط آسیب دیده روده یا اختلالات ایمنی مانند بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده، همچنان مورد نیاز می باشد. نظارت دقیقتر بر فرآیندهای تولید محصولات پروبیوتیک دارویی و غیردارویی می تواند در افزایش اعتماد مصرف کنندگان فعلی و گسترش جامعه آماری مصرف کنندگان جدید نیز بسیار مؤثر باشد. با توجه به بازار رو به رشد محصولات پروبیوتیک، تأمین زیرساخت های لازم برای تولید محصولات متنوع و با کیفیت بالا می تواند به عنوان یک سرمایه گذاری تضمین شده و پرسود برای کشورهای فعال در این زمینه مطرح باشد.

**تضاد منافع**

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تضاد منافعی در رابطه با نویسندگی و یا انتشار این مقاله ندارند.

**تقدیر و تشکر**

این مطالعه مروری بخشی از واحد سمینار مقطع دکتری خانم الهه ابراهیمی است که بدون حمایت مالی جداگانه به انجام رسیده است.

# REFERENCE

1- Ranjha MMAN, Shafique B, Batool M, Kowalczewski PŁ, Shehzad Q, Usman M, et al. Nutritional and health potential of probiotics: a review. Applied Sciences. 2021;11(23):11204.

2- Kerry RG, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin H-S, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. Journal of Food and Drug Analysis. 2018;26(3):927-39.

3- Kaur H, Kaur G, Ali SA. Dairy-based probiotic-fermented functional foods: An update on their health-promoting properties. Fermentation. 2022;8(9):425.

4- Fuller R, Fuller R. History and development of probiotics. Probiotics: The Scientific Basis. 1992:1-8.

5- Mishra S, Acharya S. A brief overview on probiotics: the health friendly microbes. Biomedical and Pharmacology Journal. 2021;14(4):1869-80.

6- Neffe-Skocińska K, Rzepkowska A, Szydłowska A, Kołożyn-Krajewska D. Trends and possibilities of the use of probiotics in food production. Alternative and Replacement Foods: Elsevier; 2018. p. 65-94.

7- Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, et al. Health benefits of probiotics: a review. International Scholarly Research Notices. 2013;2013.

8- Aponte M, Murru N, Shoukat M. Therapeutic, prophylactic, and functional use of probiotics: a current perspective. Frontiers in Microbiology. 2020;11:562048.

9- Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, Williams S, Stanley D, Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? European Journal of Clinical Nutrition. 2019;73(1):24-37.

10- Markowiak P, Śliżewska K. The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. Gut Pathogens. 2018;10(1):1-20.

11- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda F, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. Advances in Nutrition 10: S49–S66. 2019.

12- Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. Applied Microbiology and Biotechnology. 2019;103:6463-72.

13- O'Toole PW, Cooney JC. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2008;2008.

14- Das TK, Pradhan S, Chakrabarti S, Mondal KC, Ghosh K. Current status of probiotic and related health benefits. Applied Food Research. 2022:100185.

15- Meybodi N, Mortazavian A. Probiotic supplements and food products: a comparative approach. Biochemical Pharmacology. 2017;6(2):2167-0501.1000227.

16- Javanshir N, Hosseini GNG, Sadeghi M, Esmaeili R, Satarikia F, Ahmadian G, et al. Evaluation of the Function of Probiotics, Emphasizing the Role of their Binding to the Intestinal Epithelium in the Stability and their Effects on the Immune System. Biological Procedures Online. 2021;23:1-17.

17- Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. Annals of Nutrition and Metabolism. 2012;61(2):160-74.

18- Wang J, Wu S, Zhang Y, Yang J, Hu Z. Gut microbiota and calcium balance. Frontiers in Microbiology. 2022;13:1033933.

19- Tegegne BA, Kebede B. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. Heliyon. 2022.

20- Gulzar N, Saleem IM, Rafiq S, Nadeem M. Therapeutic potential of probiotics and prebiotics. Oral Health by Using Probiotic Products: IntechOpen; 2019.

21- Iqbal Z, Ahmed S, Tabassum N, Bhattacharya R, Bose D. Role of probiotics in prevention and treatment of enteric infections: A comprehensive review. 3 Biotech. 2021;11(5):242.

22- Liu Y, Tran DQ, Rhoads JM. Probiotics in disease prevention and treatment. Journal of Clinical Pharmacology. 2018;58:S164-S79.

23- Milner E, Stevens B, An M, Lam V, Ainsworth M, Dihle P, et al. Utilizing probiotics for the prevention and treatment of gastrointestinal diseases. Frontiers in Microbiology. 2021;12:689958.

24- Kiousi DE, Kouroutzidou AZ, Neanidis K, Matthaios D, Pappa A, Galanis A. Evaluating the Role of Probiotics in the Prevention and Management of Age-Related Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(7):3628.

25- Farahmandi K, Sulaimany S. Probiotic Effects on Disease Prevention and Treatment. 2023.

26- Amara A, Shibl A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. Saudi Pharmaceutical Journal. 2015;23(2):107-14.

27- Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(8):e043054.

28- Singh K, Kallali B, Kumar A, Thaker V. Probiotics: A review. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2011;1(2):S287-S90.

29- Mizock BA. Probiotics. Disease-A-Month: DM. 2015;61(7):259-90.

30- Al-Shawi SG, Dang DS, Yousif AY, Al-Younis ZK, Najm TA, Matarneh SK. The potential use of probiotics to improve animal health, efficiency, and meat quality: A Review. Agriculture. 2020;10(10):452.

31- Leistikow KR, Beattie RE, Hristova KR. Probiotics beyond the farm: Benefits, costs, and considerations of using antibiotic alternatives in livestock. Frontiers in Antibiotics. 2022:11.

32- Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Shafi ME, Qattan SY, Batiha GE, Khafaga AF, et al. Probiotics in poultry feed: A comprehensive review. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 2020;104(6):1835-50.

33- Yirga H. The use of probiotics in animal nutrition. Journal of Probiotics & Health. 2015;3(2):1-10.

34- El-Saadony MT, Alagawany M, Patra AK, Kar I, Tiwari R, Dawood MA, et al. The functionality of probiotics in aquaculture: An overview. Fish & Shellfish Immunology. 2021;117:36-52.

35- Martínez Cruz P, Ibáñez AL, Monroy Hermosillo OA, Ramírez Saad HC. Use of probiotics in aquaculture. International Scholarly Research Notices. 2012;2012.

36- Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach JT, Hörmannsperger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. Gut Microbes. 2010;1(3):164-85.

37- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. Journal of the American Pharmacists Association. 2016;56(6):680-6.