



## درمان دیسبایوز باکتریایی با استفاده از پروبیوتیک ساکارومایسس سرویزیه در خرگوش

رضا آزرگون<sup>1\*</sup>، محمود محمودی<sup>2</sup>، سپهر صفایی<sup>3</sup>

<sup>1</sup> استادیار گروه بیماری‌های درونی و کلینیکال پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه

<sup>2</sup> کارشناس ارشد گروه بیماری‌های درونی و کلینیکال پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه

<sup>3</sup> دانش آموخته دکتری عمومی دامپزشکی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه

ایمیل نویسنده مسئول: [R.azargoun@urmia.ac.ir](mailto:R.azargoun@urmia.ac.ir)

### چکیده

خرگوش‌ها گیاه خوارانی هستند که به تخمیر بخش انتهایی روده وابسته بوده و میکروفلور سکوم رابطه نزدیکی با سلامت میزبان دارد. عدم تعادل در میکروفلور می‌تواند منجر به تغییر pH، دیسبایوز و تکثیر پاتوژن‌ها شود که اثرات مخربی بر سلامتی حیوان دارد. یک خرگوش پنج ماهه با علائم بی‌حالی، بی‌اشتهایی و اسهال آبکی به بیمارستان تخصصی دامپزشکی دانشگاه ارومیه ارجاع داده شد. مصرف شربت کوآموکسی‌کلاو از نکاتی بود که صاحب حیوان در ارائه شرح حال بیمار بیان نمود. طی معاینات بالینی و آزمایشات پاراکلینیکی علائم شوک جبران‌پذیر، درد و اتساع محوطه شکمی و ترازد باسیل‌های گرم مثبت مشخص گردید که موید انتروتوکسمی ناشی از دیسبایوز باکتریایی بودند. پس از تثبیت وضعیت بیمار با اقدامات حمایتی و مایع درمانی، از طریق نصب یک لوله بینی - معدی محلول پروبیوتیک ساکارومایسس سرویزیه (3 گرم بر کیلوگرم) روزانه به حیوان خوراند شد. بهبود قوام مدفوع، کاهش قابل توجه باسیل‌های گرم مثبت و افزایش مخمرهای روده‌ای از نشانه‌های تأثیر مثبت درمان انجام شده بوده است. این کارآزمایی بالینی برای نخستین بار به بررسی تأثیر پروبیوتیک ساکارومایسس سرویزیه بر دیسبایوز باکتریایی خرگوش پرداخت. موفقیت درمانی را می‌توان به اثرات این مخمر بر تقویت سامانه ایمنی، کاهش عوامل پاتوژن و بهبود وضعیت بافت شناسی روده نسبت داد.

**واژه‌های کلیدی:** خرگوش، دیسبایوز باکتریایی، ساکارومایسس سرویزیه

### مقدمه

خرگوش‌ها دارای سیستم گوارشی منحصر به فردی می‌باشند. آنها حیواناتی تک معده‌ای و گیاه‌خوار با خصوصیات خاص فیزیولوژیک هستند. میکروفلور خرگوش‌ها از انواع باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی تشکیل شده و در واقع به علت وجود این فلور پویا است که خرگوش‌ها را قادر نموده تا با رژیم غذایی گیاه‌خواری سازگار شوند. متأسفانه، این میکروفلور به چندین گروه از آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی از جمله پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و لینکوزامیدها بسیار حساس است. آنتی‌بیوتیک‌های مذکور می‌توانند منجر به تغییراتی در میکروفلور و در نتیجه نوسانات pH روده، افزایش اسیدهای چرب فرار، تکثیر کلاستریدیوم اسپیریفرم و دیسبایوز شوند. انتروتوکسمی ایجاد شده توسط این ارگانسیم مسئول مرگ خرگوش‌ها می‌باشد (Shehu et al., 2015).

پروبیوتیک‌ها از باکتری‌هایی تشکیل شده‌اند که مشابه میکروفلور طبیعی بوده و به صورت مکمل همراه با غذا یا آب قابل استفاده می‌باشند. تصور می‌شود که این میکروب‌ها برای کلونیزه شدن در روده با عوامل پاتوژن رقابت می‌کنند، شرایط محیطی مثل pH را تغییر می‌دهند و آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی خود را برای از بین بردن باکتری‌های پاتوژن تولید می‌نمایند (Rotolo et al., 2014). ارزش واقعی این محصولات همچنان بحث برانگیز بوده، اما به طور گسترده‌ای در پزشکی و دامپزشکی برای درمان و کاهش علائم بسیاری از بیماری‌های گوارشی و به عنوان یک روش پیشگیرانه برای حفظ فلور طبیعی روده استفاده می‌شوند (Helal et al., 2021). اگرچه مطالعات اخیر قویا نشان دهنده مزایای فراوان پروبیوتیک‌ها نظیر تقویت سامانه ایمنی، بهبود تولید مثل و کمک به افزایش وزن خرگوش‌ها می‌باشد، اما مستندات کمی پیرامون کاربرد پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های گوارشی خرگوش‌ها وجود دارد. لذا هدف از این کارآزمایی بالینی بررسی نتایج حاصل از استفاده پروبیوتیک ساکارومایسس سرویزیه در خرگوش‌های مبتلا به دیسبایوز باکتریایی می‌باشد.

### شرح درمانگاهی

یک خرگوش پنج ماهه از نژاد لوپ با علائم بی‌حالی، بی‌اشتهایی و اسهال آبکی قهوه‌ای رنگ به بیمارستان تخصصی دامپزشکی دانشگاه ارومیه ارجاع داده شد. طی معاینات بالینی کم‌آبی بدن، هیپوترمی (37/9 درجه سانتی‌گراد)، کم‌رنگ شدن مخاطات، درد و اتساع محوطه شکمی مشهود گشت. در بررسی شرح حال بیمار، صاحب حیوانات اذعان کرد که روز گذشته به دلیل وجود ترشح از یک چشم، 0/3 سی سی از شربت کوآموکسی‌کلاو 156 میلی‌گرمی به خرگوش خوراندند است. شمارش کامل سلول‌های خونی جز تغلیظ خون و درجات خفیفی از کم‌خونی، یافته غیرطبیعی دیگری به همراه



نداشت (جدول 1). سیتولوژی نمونه مدفوع بیمار نشان دهنده جمعیت بی‌شماری از باسیل‌های گرم مثبت بوده که با توجه به تاریخچه اخذ شده، موید انتروتوکسمی ناشی از دیسبایوز باکتریایی بوده است.

جدول 1- پارامترهای خون‌شناسی بیمار

پارامتر	مقدار	محدوده طبیعی
گلبول قرمز ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	*4/5	4/9 – 7/8
هماتوکریت (%)	*56	31 – 50
هموگلوبین (g/dl)	*9/7	10 – 17/4
گلبول سفید ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	12/3	5/2 – 12/5
هتروفیل (%)	57	20 – 75
لنفوسیت (%)	36	30 – 85
مونوسیت (%)	5	2 – 10
ائوزینوفیل (%)	2	0 – 5
بازوفیل (%)	0	0 – 8
پلاکت ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	339	250 – 650

\*خارج از محدوده طبیعی

پس از منع تداوم مصرف شربت کوآموکسی کلاو، اقدامات فوری حمایتی و مایع درمانی با محلول رینگر لاکتات (20 میلی لیتر بر کیلوگرم در ساعت) آغاز شد و جهت خوراندن پروبیوتیک از لوله بینی - معدی استفاده گردید. بدین منظور ابتدا مدخل بینی با قطره تتراکائین بی‌حس شد، سپس یک لوله تغذیه‌ای اطفال آغشته به ژل روان کننده استریل از سمت شکمی - میانی بینی وارد و تا آخرین فضای بین دنده‌ای امتداد یافت و روی سر حیوان ثابت گردید. پودر پروبیوتیک ساکارومایسس سرویزیه (RumYeast®) با دوز 3 گرم بر کیلوگرم (Onifade et al., 1999) به صورت محلول در 10 میلی لیتر آب به مدت سه روز از طریق لوله بینی - معدی به حیوان خوراند شد. از انتهای روز دوم به تدریج اشتهای حیوان بازگشت و با مصرف یونجه خرد شده قوام مدفوع سفت گردید. شایان ذکر است که در سیتولوژی مجدد نمونه مدفوع، کاهش قابل توجه باسیل‌های گرم مثبت و افزایش مخمرهای روده‌ای مشاهده گشت.

## نتایج و بحث

انتروتوکسمی توسط گونه‌های کلستریدیوم که باکتری‌های گرم مثبت بی‌هوازی و قادر به تولید توکسین قدرتمند می‌باشند، ایجاد می‌گردد. این ارگانیزم‌ها می‌توانند بدون ایجاد بیماری در روده بقاء داشته اما تحت تأثیر عوامل خاص نظیر مصرف برخی آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی به سرعت تکثیر نموده و منجر به بروز انتریت شدید می‌شوند. کلستریدیوم اسپیریفرم پاتوژن اصلی در بروز انتروتوکسمی خرگوش‌ها است، اگرچه ممکن است کلستریدیوم دیفیسیل و کلستریدیوم پرفرینژنس نیز دخالت داشته باشند (Galip et al., 2019). انتروتوکسمی و اسهال در خرگوش‌ها اغلب به دلیل اختلال در میکروفلور بوده که معمولاً به عنوان دیسبایوز شناخته می‌شود. درمان انتروتوکسمی معمولاً موفقیت آمیز نمی‌باشد. تزریق مایعات داخل وریدی جهت بهبود پرفیوژن و مراقبت‌های حمایتی ضروری بوده و از مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند آموکسی‌سیلین، آمپی‌سیلین، کلیندامایسین، لینکومایسین، پنی‌سیلین یا اریترومایسین که از عوامل بروز انتروتوکسمی شناخته می‌شوند، باید خودداری گردد. پروبیوتیک‌ها نیز اگرچه دارای اثرات اثبات شده بر تقویت میکروفلور گوارشی بسیاری از گونه‌های جانوری بوده، اما تأثیر آنها در خرگوش‌های دچار دیسبایوز نامشخص است (Elanthamil et al., 2018). پروبیوتیک‌ها کشت میکروبی زنده از باکتری‌های غیربیماری‌زا یا گونه‌های مخمری هستند که به تعادل میکروفلور روده کمک نموده و با هدف بهبود پارامترهای سلامتی یا تولیدی به حیوانات تجویز می‌شوند. پروبیوتیک‌ها ثابت کرده‌اند که با حفظ تعادل میکروبی در دستگاه گوارش و کاهش باکتری‌های بیماری‌زا و سموم ترشح شده از آنها در کاهش مرگ و میر حیوانات خانگی مؤثر هستند. ساکارومایسس سرویزیه یک پروبیوتیک شناخته شده است که دارای اثرات مثبت در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها است. این مخمر در خرگوش‌ها قابلیت هضم پروتئین را ارتقاء بخشیده و همچنین هضم فیبر را احتمالاً از طریق تحریک باکتری‌های هضم کننده سلولز بهبود می‌دهد (Helal et al., 2021).

تغییر کیفیت مدفوع از علائم مهم بالینی بیماری دستگاه گوارش در خرگوش‌ها است. به طوری که مطالعه Benato و همکاران در سال 2014 نشان داد مصرف پروبیوتیک ساکارومایسس سرویزیه منجر به بروز تغییر در قطر و وزن مدفوع خرگوش‌های سالم نمی‌گردد، بنابراین نتیجه گرفتند که این پروبیوتیک تأثیر مخربی بر سلامت دستگاه گوارش خرگوش‌ها نخواهد داشت. نتایج بررسی حاضر نیز نشان داد که مصرف ساکارومایسس سرویزیه بر قوام مدفوع خرگوش‌های دچار دیسبایوز تأثیر مطلوبی داشته است. اگرچه مطالعات زیادی نشان داده‌اند که ترکیب میکروفلور در طول عمر خرگوش‌ها ثابت نمی‌ماند، اما به طور کلی انتظار می‌رود که استفاده از پروبیوتیک‌ها منجر به ایجاد یک جمعیت میکروبی مفید در دستگاه گوارش شود زیرا



پروبیوتیک‌ها با سرکوب برخی از عوامل بیماری‌زای درون‌زاد و برون‌زاد و به دلیل افزایش پاسخ ایمنی، خطر بیماری‌های رودهای را کاهش می‌دهند. نتایج حاصل از این کارآزمایی بالینی نیز نشان دهنده بهبود جمعیت میکروفلور گوارشی متعاقب تجویز ساکارومایسس سرویزیه در خرگوش‌های دچار دیسبیوز باکتریایی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک خوراکی است. این نتایج در تأیید مطالعه Helal و همکاران (2021) است که نشان دادند تعداد باکتری E. Coli در روده کوچک و سکوم خرگوش‌هایی که پروبیوتیک دریافت کرده بودند، 25٪ کاهش یافته است. همچنین در انسان اثبات شده است که برخی از انواع پروبیوتیک‌ها قادرند تا بروز بیماری‌های کلستریدیایی را کاهش دهند. شایان ذکر است که بخشی از موفقیت این کارآزمایی بالینی را می‌توان به تأثیرات ساکارومایسس سرویزیه بر بافت روده نظیر تقویت لایه مخاطی، افزایش ارتفاع پرزها و عمق غدد دوازدهه نسبت داد که با بهبود مورفولوژی روده، جذب مواد مغذی نیز بهتر صورت می‌گیرد (Galip et al., 2019). با این حال پیشنهاد می‌شود که اثرات بالینی استفاده از پروبیوتیک ساکارومایسس سرویزیه در تعداد بیشتری از خرگوش‌های دچار دیسبیوز همراه با گروه کنترل مورد بررسی قرار بگیرد.

## منابع

- Benato, L., Hastie, P., O'Shaughnessy, P., Murray, J. and Meredith, A. 2014. Effects of probiotic *Enterococcus faecium* and *Saccharomyces cerevisiae* on the faecal microflora of pet rabbits. *Journal of Small Animal Practice*. 55(9):442-446.
- Elanthamil, R., Bandeswaran, C., Tensingh Gnanaraj, P. and Vijayarani, K. 2018. Isolation and Characterization of Rabbit Gut Transmitted *Saccharomyces cerevisiae* as a Synbiotic. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 7(3): 871-882.
- Galip, N., Seyidoglu, N., Serdar, Z. and Savas, N. 2019. The Effect of *Saccharomyces Cerevisiae* and *Spirulina Platensis* on Glutathione and Leucocytes Count in Rabbits. *Journal of research in veterinary medicine*. 38(1): 71-76.
- Helal, F., El-Badawi, A., El-Naggar, S., Shourrap, M., Aboelazab, O. and Abu Hafsa, S. 2021. Probiotics role of *Saccharomyces cerevisiae* and *Bacillus subtilis* in improving the health status of rabbits' gastrointestinal tract. *Bulletin of the National Research Centre*. 45:66-70.
- Onifade, A.A., Obiyan, R., Onipede, E., Adejumo, D.O., Abu, O.A. and Babatunde, G.M. 1999. Assessment of the effects of supplementing rabbit diets with a culture of *Saccharomyces cerevisiae* using growth performance, blood composition and clinical enzyme activities. *Animal Feed Science and Technology*. 77: 25-32.
- Rotolo, L., Gai, F., Peiretti, P.G., Ortoffi, M., Zoccarato, I. and Gasco, L. 2014. Live yeast (*Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*) supplementation in fattening rabbit diet: Effect on productive performance and meat quality. *Livestock Science*. 162: 178-184.
- Shehu, B.M., Ayanwale, B.A., Ayo, J.O., Amodu, J.T. and Ijaiya, A.T. 2015. Effect of *Saccharomyces cerevisiae* Supplementation on Some Serum Electrolytes of Weaned Rabbits. *Journal of Agricultural Science*. 7(3): 206-209.

## Treatment of bacterial dysbiosis using *Saccharomyces cerevisiae* probiotic in rabbit

Reza Azargoun\*, Mahmoud Mahmoudi, Sepehr Safaei

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

\* Corresponding Author's Email: [R.azargoun@urmia.ac.ir](mailto:R.azargoun@urmia.ac.ir)

### Abstract

Rabbits are herbivores that depend on the fermentation of the hindgut and the cecum microflora is closely related to the health of the host. Imbalances in the microflora can lead to changes in pH, dysbiosis and proliferation of pathogens that have detrimental effects on animal health. A five-month-old rabbit with symptoms of lethargy, anorexia and watery diarrhea was referred to the specialized veterinary hospital of Urmia University. Consumption of Co-amoxiclav syrup was one of the points made by the owner of the animal in presentation the patient's history. During clinical examinations and paraclinical tests, the signs of reversible shock, abdominal pain and distention, and the proliferation of gram-positive bacillus were found to indicate enterotoxaemia due to bacterial dysbiosis. After stabilization of the patient with supportive cares and fluid therapy, the animal was fed daily probiotic solution of *Saccharomyces cerevisiae* (3 g/kg) by placement a nasogastric tube. Improvement of fecal consistency, significant reduction of gram-positive bacillus and increase of intestinal yeast have been signs of positive effect of treatment. This clinical trial investigated for the first time the effect of the probiotic *Saccharomyces cerevisiae* on bacterial dysbiosis in rabbits. Success therapy can be attributed to the effects of this yeast on boosting the immune system, reducing pathogens and improving the histological status of the intestine.



**Keywords:** Bacterial dysbiosis, Rabbit, *Saccharomyces cerevisiae*