Archive of SID

مطالعه اثرات حفاظتی ساکارومایسز بولاردی بر آسیبهای کبدی ناشی از سالمونلا تیفی موریوم در رت

مجید مروتی‌شریف‌آباد[1*]، الهام صالحی[1]

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۰/۱ تاریخ پذیرش: ۸۹/۹/۲۹

چکیده

سالمونلوز یکی از بیماریهای عفونی در تمام گونه‌های حیوانات است که تظاهر بالینی آن به صورت سپتی‌سمی یا اسهال می‌باشد. بسیاری از تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که برخی پروبیوتیکها مانند ساکارومایسز بولاردی می‌توانند از رشد باکتریهای انتروپاتوژنیک مانند سالمونلا در شرایط آزمایشگاه جلوگیری نمایند. همچنین با کمک این مخمرها می توان از بروز ضایعات پاتولوژیک این باکتری در شرایط زنده و داخل بدن موجودات زنده نیز جلوگیری کرد. به این منظور ۳۰ سر موش نر خریداری شده به سه گروه A و B و C تقسیم شدند. موشهای گروه B و C هر کدام به ترتیب ۱ میلی‌لیتر محلول حاوی 10^7 و 10^8 مخمر ساکارومایسز، به مدت ۵ روزبه صورت دهانی دریافت نمودند. در حالیکه حیوانات گروه A فقط ۱ میلی‌لیتر سالین نرمال به عنوان گروه کنترل دریافت نمودند. به همه موشها در روز پنجم یک میلی لیتر سوسپانسیون میکروبی حاوی 10^7 باکتری سالمونلا تیفی موریوم خورانده شد. در روز دهم بعد از تجویز باکتری، تمامی موشها یوتانایز شدند . نمونه های بافتی مناسب از کبد آنها تهیه و بررسی گردید. نتایج حاصل از بررسی هیستوپاتولوژیک کبد با استفاده از آزمون دقیق فیشر به طور توصیفی مورد بررسی قرار گرفت. نکروز کانونی در کبد ۶ موش در گروه کنترل مشاهده گردید.این در حالی بود که در گروه آزمایش هیچ ضایعه پاتولوژیک مشخصی در کبد رویت نگردید. نتایج مطالعه حاضر بیان می کند که *ساکارومایسز بولاردی* دارای اثرات حفاظتی ناشی از ضایعات *سالمونلا تیفی موریوم* در بدن موش ها می‌باشد.

واژگان کلیدی:کبد،هیستوپاتولوژی،ساکارومایسز بولاردی،سالمونلا تیفی موریوم

مقدمه

از میان باکتری های روده ای دو جنس شیگلا و سالمونلا به طور ثابت بیماری زا می باشند. سالمونلاها باسیلهای گرم منفی و متحرک‌اند که ۰/۵ تا ۰/۸۲ میکرون قطر و۱ تا۳/۵ میکرون طول آنها است.در صورت ورود به دستگاه گوارش غالباً برای انسان و حیوانات بیماری‌زا هستند. سالمونلا ها در برخی گونه‌ها در بدو ورود، وارد فولیکول‌های لنفاوی در لوزه‌ها می‌شوند. اما در سایر گونه‌ها روده‌ها محل استقرار اصلی باکتری می باشدو در حقیقت ماکروفاژهای مخاطی را مورد تهاجم قرار می دهد. این باکتری در روده باریک، کولون، ندولهای لنفاوی و کیسه صفرا

۱-گروه علوم پایه دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شوشتر، شوشتر- ایران
*- پست الکترونیکی نویسنده مسئول: m.morovati@iau-shoushtar.ir

www.SID.ir

Archive of SID

جایگزین می شود(٤) و از طریق تولید انتروتوکسین، سیتوتوکسین و اندوتوکسین تولید بیماری می‌نماید. سالمونلاهای مهاجم اثر کشنده بر روی سلولهای اپیتلیال دارند و باعث از هم گسیختگی این سلولها می‌شوند و یک پاسخ سلولی را در لامیناپروپریا القاء می‌نمایند و بعد از آن یک غشاء کاذب دیفتریک در سطح مخاط شکل می‌گیرد. ماکروفاژهای مخاطی باکتری را در سیتوپلاسم خود نگه می دارند. در مخاط و زیر مخاط واسکولیت و پری‌واسکولیت و ترومبوز مشاهده می شود(۱۸و۱). به علاوه این باکتری از طریق جریان خون باب به کبد منتقل می شود و در کیسه صفرا جایگزین می‌شود. همچنین با تولید سپتیسمی خصوصاً در حیوانات جوان تر به بافتهای مختلف منجمله کبد راه می یابد و ضایعاتی را نیز در آنجا تولید می نماید. گر چه این ضایعات پاتوگونومونیک نیستند ولی به هرحال درعفونت سالمونلا یی درکبد دیده می‌شوندکه عبارتند از نکروزهای کانونی کوچک که در حقیقت همان ندولهای پاراتیفوئیدی‌اند. به دنبال آن تجمع سلولهای التهابی دیده می شودکه شامل هیستوسیتها و ماکروفاژها می‌باشد که در ارتباط با نکروز کبدی و یا مستقل از نکروز کبدی رخ می‌دهند . سلولهای کوپفر کبدی کاملاً برجسته و مشخص شده و سینوزئیدهای کبدی تعداد زیادی لوکوسیت را در بر می‌گیرند (۱۷). به علاوه هپاتیت حاد و التهاب کیسه صفرا از عوارض دیگر باکتری هستند. از جمله راههایی که برای کنترل بیماری مطرح است استفاده از پروبیوتیکها نظیر ساکارومایسز بولاردی است که در دو دهه اخیر توجه زیادی را به خود جلب نموده است. این مخمر به راحتی درمحیطهای کشت مخمر نظیر ساباروددکستروزآگار رشدمی‌کندو به صورت پودر لیوفیلیزه توسط لابراتوار بایکودکس تهیه شده و در کشورهای خارجی موجود است (٦). اطلاعات فارماکوکینیتکی نشان میدهد که ساکارومایسز بولاردی بعد از مصرف به یک حالت پایدار رسیده و بعد از قطع دارو نیز از طریق مدفوع دفع شده و هیچ گونه باقیمانده دارویی در بدن ندارد(۱۵). این مخمر دارای اثر آنتاگونیستی علیه ارگانیسمهای بیماری‌زا نظیرE.coli انتروپاتوژنیک (EPE) بوده و تا ۵۰ درصد باکتریهای داخل سلولی را نیز می‌کاهد (۸). علاوه براین مطالعات نشان می‌دهد مخمر اثرحفاظتی روی سلولهای اپیتلیوم داشته و سطح ایمنوگلوبولینهای مخاطی را افزایش می‌دهد. با توجه به این که در کشور ما سالمونلوز یکی از مشکلات دامداران می‌باشد، لذا در این مطالعه در نظر است اثرات پیشگیری کننده ساکارومایسزبولاردی از ضایعات احتمالی ایجاد شده توسط سالمونلا تیفی موریوم مورد بررسی قرار گیرد تا خواص ساکارومایسز در پیشگیری از ضایعات کبدی ناشی از سالمونلا تیفی موریم مشخص گردد. امید است در صورت موفقیت آمیز بودن این طرح راهی برای جلوگیری از ضایعات وارده پیشنهاد شود و نیزگامی در جهت آشنایی بیشتر با پروبیوتیکها برداشته شود.

مواد و روش کار

جهت انجام آزمایش پس از تهیه موش، مخمرو باکتری، موشها به سه گروه A,B,C تقسیم شدند. گروه A به عنوان گروه کنترل وگروههای B وC دریافت کننده ساکارو مایسز بولاردی بودند. برای تهیه باکتری سویه مورد نظر از مجموعه باکتری‌های آزمایشگاه میکروب شناسی دانشگاه شوشتربرداشت شد. برای اطمینان بیشتر از سویه باکتری، ابتدا رنگ آمیزی گرم بر روی باکتری انجام شدو باکتری باسیلی شکل گرم منفی مشاهده شد و بعد از آن، آزمایشهای بیوشیمیایی شامل کشت در محیطهای مک کانکی، اوره، TSI و محیطهای قندی گلوکز، گالاکتوز، مالتوز، لاکتوز وژلاتین انجام شد. نتایج به دست آمده با خواص سالمونلا تیفی موریوم همخوانی داشت.مخمر ساکارومایسز بولاردی هم در ساشه‌های ۲۵۰ میلی گرمی به صورت تجاری در بازارهای دارویی اروپا ارائه گردیده است. یک ساشه از

www.SID.ir

Archive of SID

مخمر در ۲۰ میلی لیتر سرم فیزیولوژی استریل حل گردید و سپس در محیط سابارو دکستروز آگار به صورت انبوه کشت داده شد. برای رشد کامل به مدت ٤٨ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. برای تهیه سوسپانسیون به میزان ۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی استریل به پلیت ها اضافه گردید و پس از حل کردن کامل، شیرابه حاصل داخل یک ارلن جمع آوری شد. به کمک لام نئوبار تعداد مخمر در هر میلی‌لیتر از این شیرابه غلیظ شمارش شد.تعداد مخمر در هر میلی‌لیتر معادل 10^8 عدد بود وچون در این تحقیق نیاز به دوزهای 10^7و 10^8 مخمر داشتیم با رقیق سازی قسمتی از سوسپانسیون تعداد 10^7 مخمر نیز تهیه گردید.بنابراین هر میلی لیتر از سوسپانسیون مذکور حاوی این مقدار مخمر بود. به هر موش در گروه آزمایشBوC ۱ میلی لیتر از سوسپانسیون مذکور خورانده شد که برای گروهB حاوی 10^7 و برای گروهC حاوی 10^8 مخمر بود. به موش های گروه شاهد A هم یک میلی لیتر سرم فیزیولوژی خورانده شد.برای دادن سوسپانسیون به موشها میزان ۱ میلی لیتر سوسپانسیون با توجه به دوز مربوط به گروه، در پیپت کشیده و به صورت دهانی با پیپت به موش ها خورانده می شدوبا این عمل اطمینان حاصل می شد که میزان دوز دارو دقیقا توسط حیوان دریافت شده است. با این روش عمل تلقیح مخمر به مدت ۵ روز انجام شد. در روز پنجم موشهای تمام گروه ها علاوه بر مخمر با یک دوز حاوی 10^7 عدد باکتری سالمونلاتیفی موریم مواجه شدند. در روز دهم بعد ازمواجه باکتری، تمام موشها یوتانایز شدند. سپس مورد کالبد گشایی قرار گرفتند. در هر موش تمام کبد برداشت شد وداخل فرمالین بافر۱۰درصد قرار گرفت و برای تهیه مقاطع بافتی و بررسی ضایعات پاتولوژیک به آزمایشگاه هیستوپاتولوژی انتقال داده شد.

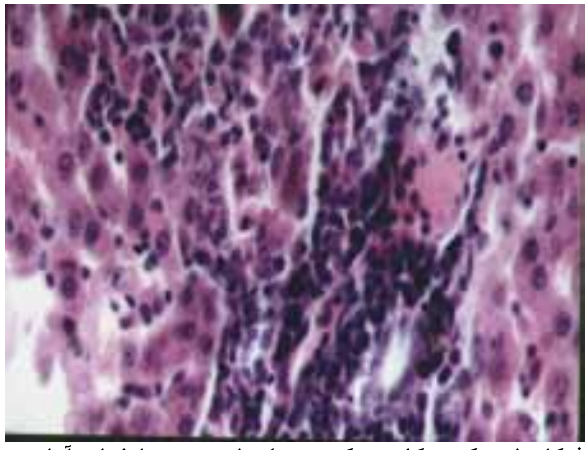
نتایج

نتایج مربوط به علایم بالینی به قرار زیر بود:

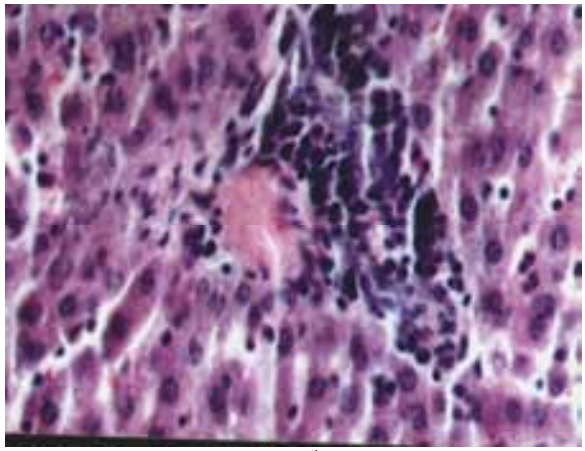
از لحاظ میزان تلفات در گروههای B و C تلفاتی بعد از مواجه با مخمر دیده نشد. اما در گروه Aدو عدد از موش‌ها بعد از مواجه با باکتری (یکی یک روز بعد و دیگری در روز دوم بعد از مواجه) تلف گردیدند. همچنین در موش‌هایی که سالمونلا دریافت کرده بودند تقریبا در روز دوم اسهال مشاهده شد. اما در موشهایی که مخمر دریافت کرده بودند اسهال مشاهده نشد.نتایج حاصل از مشاهده بافتی نشان میدهد میزان ضایعات وارده به کبد در گروهA بسیار بیشتر از گروههایBوC است. همچنان که قبلا اشاره شد ایجاد ندولهای تیفوئیدی در کبد از جمله مهمترین ضایعات سالمونلا در این عضو می باشد که در اکثر مقاطع بافتی تهیه شده درگروه A این ندولها قابل مشاهده است. (شکل‌های ۱ و۲). بر اساس این تصاویر در مناطق نکروز کانونی، سلولهای کبدی از بین رفته اند و تجمع سلولهای آماسی در ناحیه نکروزه قابل مشاهده است. از جمله ضایعات دیگر مشاهده شده در کبد، پرخونی کبد می‌باشد. (شکل ۳). بر اساس جدول شماره ۱ تجمع سلولهای آماسی در فضای پورتال در گروه A ۹ مورد، در گروه ٤B مورد و درگروه C ۳موردگزارش گردید. همچنین نکروز کانونی کبد در گروه ٦A مورد،در گروه B و C صفر مورد گزارش گردید.سپس این داده ها بر اساس روش آماری fisher exact test به صورت توصیفی مورد ارزیابی آماری قرار گرفت،که نتایج آن در جدول شماره ۲ آمده است.بر اساس جدول فوق، نکروز کانونی کبد بین گروه A وB وهمچنین بین گروه AوC معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/05$). تجمع سلولهای آماسی در فضای پورتال کبد بین گروه A وB معنی‌دار و همچنین بین گروه A وC معنی‌دار می‌باشد. ($P < 0/05$) ولی تجمع سلولهای آماسی در فضای پورتال کبد و نکروز کانونی کبد بین گروههای C و B غیر معنی‌دار می‌باشد. ($P > 0/05$).

www.SID.ir

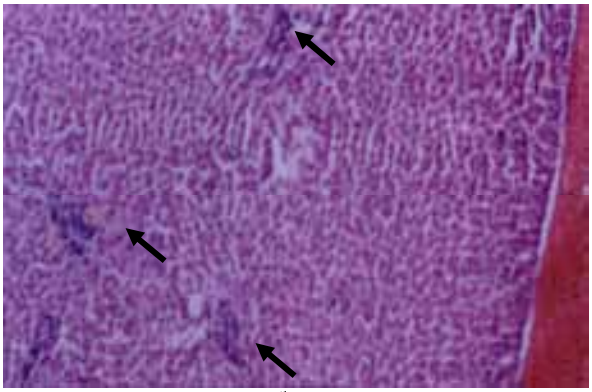
Archive of SID



شکل ۱ – نکروز کانونی کبد همراه با تجمع سلولهای آماسی در فضای پورتال وناحیه نکروزه (رنگ آمیزی H&E، 480X)



شکل ۲– تجمع سلولهای آماسی تک هسته ای در فضای پورتال همراه با افزایش این سلولها در سینوزوئیدهای کبدی (رنگ آمیزی H&E، 480X)



شکل ۳ – تجمع سلولهای آماسی در فضای پورتال کبد(پیکان) همراه با پر خونی کبد (رنگ آمیزیH&E، 120X)

جدول ۱ –مقایسه تعداد موارد مشاهده شده ضایعات کبدی در گروههای کنترل و آزمایش

نام ضایعه	گروه	تعداد موارد مشاهده
نکروز کانونی کبد	A	۶
	B	۰
	C	۰
تجمع سلولهای آماسی در فضای پورتال کبد	A	۹
	B	۴
	C	۳

جدول ۲– مقایسه ضایعات کبد در گروههای مختلف براساس تست دقیق فیشر

نام ضایعه	گروه	P
نکروز کانونی کبد	A-B	۰،۰۱۱
	A-C	۰،۰۱۱
	B-C	۰،۳
تجمع سلولهای آماسی در فضای پورتال کبد	A-B	۰،۰۲۰
	A-C	۰،۰۴۷
	B-C	۱

بحث

در مطالعه حاضر تجویز خوراکی مخمر ساکارومایسز بولاردی به عنوان یک پروبیوتیک به تعداد 10^{7} و 10^{8} عدد توانست از استقرارباکتری سالمونلا پس از عفونت تجربی به مقدار زیادی جلوگیری نماید. همچنین از بروز عفونت کلینیکی و مرگ کاست. در مورد مکانیسم عمل مخمرساکارومایسز بولاردی در جلوگیری از عفونت سالمونلایی نظریات مختلفی بیان شده است. از جمله برخی محققین معتقدندکه این مخمر به گیرنده های مانوز می چسبد. با توجه به اینکه باکتری سالمونلا تیفی موریوم برای ایجاد بیماری وتکثیر در روده به گیرنده‌های مانوز نیاز دارد پس مخمر بر سر گیرنده‌های مانوز به رقابت با باکتری پرداخته و از اتصال باکتری به این گیرنده‌ها و در نتیجه کلونیزه شدن باکتری می‌کاهد(۲). رودریگوس و ناردی (۱۹۹۶) نشان دادند که ساکارومایسز بولاردی در برابر

www.SID.ir

Archive of SID

آلودگی تجربی موش با سالمونلا تیفی موریوم به طریقه خوراکی نقش محافظتی ایفا می نماید. وی معتقدبود که این حفاظت به دلیل کاهش جمعیت باکتریایی روده نبوده، بلکه مخمر در حقیقت از اتصال باکتری به جایگاههای هدف خود جلوگیری به عمل می‌آورد(۱۶). مک کولاف (۱۹۹۸) نقش حفاظتی مخمر را چنین توجیه کرد که در حقیقت این مخمر، به عنوان آنتاگونیستی در برابر ترکیبات تولیدی حاصل از باکتری عمل می نماید و در نتیجه در مهار یا مرگ باکتری ایفای نقش می‌کند(۱۳). کیرولو (۲۰۰۲) بیان کرد که این مخمر باعث تقویت ایمنی میزبان می گردد(۱۰).

براندو (۱۹۹۸) نشان داد که در حقیقت این مخمر باعث مهار فعالیت توکسین‌های ناشی از باکتری می‌گردد(۵). در مورد علائم بالینی، همچنان که در بخش نتایج ذکر شد در گروه کنترل علاوه بر اینکه دو عدد از موشها بعد از دریافت باکتری تلف شدند، تمامی آنها دو روز بعد از دریافت باکتری دچار اسهال شدند.اما در گروه آزمایش چنین یافته ای مشاهده نشد. که این خود مویداثرات محافظتی مخمردرجلوگیری از عفونت سالمونلایی می باشد. چنانکه کریستین (۱۹۹۸) نشان داد ساکارومایسزبولاردی در پیشگیری و درمان سندرمهای اسهال وابسته به مصرف آنتی‌بیوتیک می‌تواند بسیار مفید باشد(۷).

همچنین تجربه حاضر نشان داد که مخمر در جلوگیری از ضایعات کبدی می تواند مفید واقع شود، به نحوی که نکروزکانونی کبد وتجمع سلولهای آماسی درفضای پورتال کبد در گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر از گروههای آزمایش بود.با توجه به تحقیقات محققین مختلف در مورد مکانیزم های گوناگون دفاعی مخمرکه در بالا به آن اشاره شد چنین یافته هایی دور از انتظار نمی باشد. چنانکه آلدمیر(Aldemir) در سال ۲۰۰۲ گروهی رت را به صورت تجربی به باکتری گوارشی آلوده کردو گروهی را به عنوان شاهد اتخاذ کردو به هر دو گروه ساکارو مایسز خوراندو دریافت که در گروه آزمایش به طور معناداری میزان باکتری‌های گوارشی انتقال یافته به روده باریک،کبد و طحال کاهش یافته است(٤). پرت فیلو در تعدادی رت با داروی سیکلوفسفامید تضعیف ایمنی ایجاد کرد و متعاقبا به گروهی از آنها قارچ ساکارومایسز خوراند. سپس به تمامی آنها باکتری سالمونلا تجویز کرد. میزان ضایعات تولیدی در کبد گروهی که از قارچ تغذیه کرده بودند به مراتب نسبت به گروهی که از قارچ تغذیه نکرده بودند کمتر بوده است(١٤). اما در مورد توجیه حضور سلولهای آماسی در فضای پورتال کبد در یکی دو مورد از موشهای گروه آزمایش که در بخش نتایج به آن اشاره شد می‌توان گفت در حقیقت این حضور می‌تواند ناشی از وجود مخمر باشد. چرا که کائتانو و همکاران (١٩٨٦) در طی تحقیقی به انسان‌هایی که داوطلبانه برای انجام آزمایش انتخاب شده بودند به مدت ۷ روز (هر روز) ۱ گرم ساکارومایسز بولاردی از طریق خوراکی دادند. بررسی سلولهای خونی، افزایش قابل توجهی را در تعداد میانگین اریتروسیتها، هموگلوبین، لوکوسیتها، نوتروفیلها. سلولهای چند هسته ای و فاگوسیتهای تک هسته‌ای در ٦٠ نفر مشخص کرد، که نشانه یک فرایند التهابی بود(۱۲). همچنین گدک (۱۹۹۹) دریافت که در محیط آزمایشگاه ساکارومایسز بولاردی به طور مستقیم سیستم کمپلمان را فعال کرده و C3b را تثبیت می کند و فاگوسیتوز ساکارومایسز بولاردی توسط سلولهای تک هسته ای وابسته به کمپلمان است(۹). از سوی دیگر برخی محققین معتقدند که این مخمر قادر به راه یافتن به خون می‌باشد(۱۱). به عبارت جامعتر با توجه به اینکه درکبد این موش‌ها هیچگونه ضایعه پاتولوژیک دیگری مشاهده نگردید، می‌توان گفت احتمالا حضور سلولهای آماسی به دلیل نقش مخمر در تحریک سیستم ایمنی و ایجاد فرایندهای التهابی بوده است. از سوی دیگر احتمال وجود عفونتهای دیگر به غیر از باکتری سالمونلادر کبدکه به طور همزمان روی داده نیز بعید نمی‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

در مورد مقایسه نتایج هیستوپاتولوژیک گروههای آزمایشB وC با استفاده از تست دقیق فیشر مشخص شد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد واین یافته حاکی از این است که احتمالا 10^8 مخمر با 10^7 مخمر در جلوگیری از ضایعات پاتولوژیک اختلاف چندانی ندارند. به عبارت جامع‌تر 10^7 مخمر نیز قادر به محافظت از سلولهای کبدی بوده است و اما اینکه حداقل مقدار محافظت کننده مخمر چه میزان می‌باشد نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق وتحقیقات دیگر، تاثیر مخمر در جلوگیری از ضایعات کبدی محرز است. که احتمالا دلیل اصلی این اثر حفاظتی، مربوط به نقش مخمر در تحریک سیستم ایمنی است. چنانکه روی فولر معتقد است ساکارومایسز بولاردی با عامل بیماری زا همراه شده و سیستم ایمنی را با قدرت بیشتری تحریک می کند و در حقیقت به عنوان یک ادجوانت عمل می نماید که در این رابطه می توان به گلوکان اشاره نمود، که نوعی پلی گلیکان در دیواره سلولی ساکارومایسز بولاردی است و فعالیت وتزاید ماکروفاژها را افزایش می دهد. و البته نظریاتی هم در مورد افزایش نوتروفیلها در اثر گلوکان وجود دارد(۲).

باتزوکیسر (۱۹۹٤) پی بردند که بعد از خوراندن ساکارومایسز بولاردی به گروهی رت افزایشی در میزان ترشحIgA و همچنین گیرنده های ایمونوگلوبولین‌های پلی مریک در مایع روده و ناحیه مخاطی روده قابل مشاهده است(٦). مرجانیان نیز در سال ۱۳۸۲ با خوراندن ساکارومایسز بولاردی به گروهی رت که قبلا در مجاورت سالمونلا تیفی موریوم قرار گرفته بودند نشان داد میزان دفع باکتری از طریق مدفوع در این گروه به طور معناداری کاهش یافته است.وی دلیل این امر را چنین توجیه کرد که احتمالا این مخمر می‌تواند باعث تحریک سیستم ایمنی هومورال گردد و سطح آنتی بادی‌ها را افزایش دهد(۳). در پایان با توجه به اثرات مفید مخمر در پیشگیری از ضایعات ناشی از سالمونلا تیفی موریوم پیشنهاد می گردد اثرات درمانی آن در مورد عوامل عفونی دیگر نیز در تحقیقات بعدی مورد ارزیابی قرار گیرد تا در صورت موفقیت آمیز بودن راهی برای جلوگیری از خسارات وارده پیشنهاد گردد، شاید گامی در جهت آشنایی بیشتر با پروبیوتیکها برداشته شود.

منابع

۱- زهرایی صالحی،ت.(۱۳۷۸): پاتوژنز سالمونلاها، چاپ اول، انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، صفحه٤٠-۳۰

۲- فولر، ر. (۱۳۸۰): پروبیوتیکها وکاربرد آنها در تغذیه دام وطیور،چاپ اول، انتشارات نور بخش، صفحه۵۰-٤۷

۳- مرجانیان، ر. (۱۳۸۲): بررسی تاثیر ساکارومایسز بولاردی در پیشگیری از عفونت تجربی ناشی از سالمونلا تیفی موریوم در رت به عنوان مدل تجربی، پایان نامه جهت دریافت دکتری عمومی دامپزشکی، شماره ۲۳، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهرکرد،صفحه۱۰۰-۹۵.

4- Aldemir, M. (2002): Effect of octreotide acetate and *Saccharomayces buolardii* on bacterial translocation in an intestinal loop obstraction model of rats. Tohoku J Exp Med. 198:1-9.

5- Brandao, R .Lcastro, I. M, (1998): Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomayces boulardii* and *Saccharomayces* cerevisiae,Applied and environmental microbiology.64:564-568.

6- Buts, J. P, Dekeyser. N, (1999): *Saccharomayces boulardii* upgrade cellular adaptation after proximal enterectomy in rats. International Journal of immunopharmacology. 45,1:89-96.

www.SID.ir

Archive of SID

7- Chiristine, M.S, (1998): Prevention of antibiotic associated diarrhea by *Saccharomayces boulardii*. Gastrology. 96:981-988.

8- Ciaran, P., Kelly, M. (1993): *Saccharomyces boulardii* inhibits closteredium dificile toxin a binding and entertoxicity. Gastroentrology. 104:1108-1115.

9- GedekB, R, (1999): Adherence of Escherichia coli serogroup O 157 and *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 O to the surface of *Saccharomayces* boulardii,Mycoses .42:261-264.

10- Kirollov, D. A, Peronova. N. B, (2002): Modifying action of *Saccharomayces boulardii* on the biological properties of enterobacteria,Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol.4:57-59.

11- Macfarland, L. v, Bernasconis, P. (1993): *Saccharomyces boulardii* a review of an innovative biotherapeutic agent,Microbial ecology in health and disease.6 :157-171.

12- .Machado, Caetano. J. A, Parames. M. T. (1986): immnopharmacological effect of *Saccharomayces boulardii* in healthy volunteers. International Journal of immunopharmacology. 8: 245-249.

13- McCullough, M.J. (1998): Species identification and virolence attributes of *Saccharomayces boulardii*,Journal of clinical microbiology.36 :2613-2617 .

14- Peret, F. M. (1998): Dose effect of oral *Saccharomayces boulardii* treatment on morbidity and mortality in immunosuppressed mice, J med microbial. 47:111-116.

15- Rigothier, M. C, Maccario. J. (1989): Effects of *Saccharomayces boulardii* yeast on trophozoites of entamoeba histolytica invitro and cecal amibiasis in the young rat, Hum.comp. 65: 51-60.

16- Rodrigues, A. C., Nardi. R. M. (1996): Effect of S.boulardii against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and shigella flexneri in conventional and gnotobiotic mice, J APPL Bacterial. 81:251-256.

17- Thomas, c.,Ronald.D. (1997): Veterinary pathology, first.ed, Williams and Wilkings. :227-240.

18- William, C. (1995):Thomson' special Veterinary Pathology, 2nd edition, Mosby company, :257-268.

www.SID.ir