

ÇOCUKLARDA PERİNE VE PERİÜRETRADAKİ AEROB BAKTERİ KOLONİZASYONU ÜZERİNE SACCHAROMYCESS BOULARDII'NİN ETKİSİ

Derya ÇİMEN¹, Ahmet ÖZEL², Sevim KARAASLAN¹, Emel TÜRK ARIBAŞ³

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, KONYA

²Özel Karatekin Hastanesi, ÇANKIRI

³Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, KONYA

ÖZET

Amaç: Bu çalışma çocuklarda perine ve periüretral bölgedeki bakteriyel kolonizasyon üzerine *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*)'nin etkisini incelemek ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan çocuklarda koruyucu tedavide yardımcı olup olamayacağını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 54 çocuk alındı. Her birinden elde edilen perine ve periüretral bölge materyalleri ayrı ayrı aerob ortamda kültüre ekildi. Her çocuğa on gün süreyle ağızdan, günde tek doz 250 mg.S. boulardii içeren preparatın verilmesinden sonra kültürler tekrarlandı. **Bulgular:** *S. boulardii* verilmesinden sonra hem perine hem de periüretral bölgede *Escherichia coli* (*E.coli*)'nin ürediği kültür sayısının anlamlı şekilde azaldığı bulundu. Diğer üropatojenlerden *Klebsiella* ssp. ve *Proteus* ssp'de azalma tespit edilmedi. **Sonuç:** Bu çalışma İYE'nin tekrarının önlenmesinde *S. boulardii*'nin faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Saccharomyces Boulardii*, aerob bakteri kolonizasyonu, idrar yolu enfeksiyonu, profilaksi

Selçuk Tıp Derg 2007; 24: 167-172

SUMMARY

THE EFFECT OF SACCHAROMYCESS BOULARDII ON AEROB BACTERIAL COLONIZATION IN PERINE AND PERIURETRA IN CHILDREN

Aim: This study was designed to evaluate whether *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) is effective on the bacterial colonization of perineal and periurethral areas in children and could be useful in protective treatment in children with recurrent urinary tract infections. **Material and method:** Fifty four children were included the study. Perineal and periurethral area cultures provided from each of these children were inoculated into the aerobic cultures seperately. Having been orally given only a single dose of 250 mg *S. Boulardii* per day for ten days, cultures were repeated. **Results:** Having been administered *S. Boulardii*, the number of the cultures which yielded *Escherichia coli* in both perineal and periurethral areas were found to be decreased significantly. No other uropathogens such as *Klebsiella* and *Proteus* were detected to be decreased.

Haberleşme Adresi : Dr. Derya ÇİMEN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyoloji Bölümü

e-posta: cimendr@hotmail.com

Geliş Tarihi: 16.02.2007

Yayına Kabul Tarihi: 18.07.2007

Conclusion: This study showed that *S. Boulardii* administration could be useful in the prevention of urinary tract infection recurrences.

Key Words: *Saccharomyces boulardii*, aerob bakteri colonization, urinary tract infection, prophylaxis

İnsan vücudunun dış ortamla temasta olan bölümleri mikroorganizma toplulukları ile kaplanmıştır. Sağlıklı kişilerde, olağan durumlarda bu canlılar hastalık oluşturmazlar. Normal flora üyeleri bazı durumlarda patojen özellik kazanarak enfeksiyonlara neden olabilirler. Erkeklerde, anüsden skrotuma kadar, kızlarda anüsden dış labiyumlara kadar olan ve perine olarak adlandırılan anatomik bölgede, daha çok deri florası olan stafilokoklar hakimdir. (1).

Sağlıklı çocuklarda periüretal bölge, aerob bakteriler ile yoğun kolonizedir. Tekrarlayıcı idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan çocuklarda periüretal bölgede gram negatif bakteri kolonizasyonu enfeksiyon olmayan çocuklara göre daha sıktır (2).

Probiyotikler barsaktaki mikroorganizma dengesini iyileştirerek konağın sağlığı üzerinde yararlı etkiler gösteren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (3). İnsan barsak mikroflorasının önemini anlaşılması probiyotikleri ilginç hale getirmiştir. Probiyotik ürünlerin etkileri arasında kolon mikroflorasının dengelenmesi önemli bir yer tutar. Probiyotik suşlardan; laktobasiller, bifidobakter ve enterokoklar en iyi bilinenleridir. *S. boulardii* bir maya mantarıdır ve antibiyotik sonrası gelişen gastroenterit tedavisindeki klinik kullanımı yaygındır(4). *S. boulardii*'nin çocuklarda tekrarlayan İYE'nda yararlı olabileceğine dair bir çalışmaya literatürlerde rastlanmadı. Bu çalışmada üropatojenlerin üriner sisteme ulaşmasında köprü görevi gören perine ve periüretal bölgedeki aerob bakteri kolonizasyonu incelendi ve buradaki kolonizasyona *S. boulardii*'nin etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 10 Eylül 2002 ve 15 Kasım 2002 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fa-

kültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çocuk polikliniklerine başvuran hastalarda yapıldı. Çalışmaya mevcut hastalığından veya yeni aldığı tanıdan dolayı antibiyotik kullanması gerekmeyen ve son 6 hafta içinde antibiyotik kullanmamış hastalar, ailelerine çalışma izah edilerek ve yazılı onayları alınarak dahil edildi. Hastalara herhangi bir genital bölge temizliği yapılmadan perine ve periüretal bölgeden sürüntü örnekleri alındı. Kültür için steril pamuklu çubuk (eküvyon) kullanıldı.

Alınan örnekler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalı servis laboratuvarında, ayrı ayrı hem %5 insan kanlı agar besi yerlerine, hem de Eosin Metilen Blue (EMB) agar besi yerlerine ekildi. Plaklar 37°C'de aerob şartlarda 24 saat bekletildikten sonra, oluşan koloniler değerlendirildi. Değerlendirme aynı anabilimdalı öğretim üyelerince yapıldı. Kültür alınan bölgeler, her hasta için belirli bir hacim oluşturmadığı için, oluşan koloniler kantitatif olarak değerlendirilemedi.

İlk kültürleri alındıktan sonra, hastalara günde tek doz 250 mg. liyofilize *S. boulardii* ağızdan on gün süreyle kullanılmak üzere başlandı. Onuncu günden sonra hastaların perine ve periüretal bölgeden alınan sürüntü örneklerinden kültür yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiki karşılaştırmaları için McNemar Ki- Kare testi, Yates' in düzeltmeli Ki- Kare testi ve Fisher' in Kesin Ki- Kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 54 çocuğun hiçbirinde İYE ve geçirilmiş İYE hikayesi mevcut de-

ğildi.

Çocukların yaşları 0,25 yıl (3 ay) ile 14 yıl (yaş ortalaması $6,02 \pm 4,99$ yıl) arasında değişiyordu. Ellidört çocuğun 42'si erkek (% 77,8), 12'si kız (% 22,2) idi.

Perineal kültürlerde üreyen bakteriler ve bunların *S. bouldarii* verilmesinden öncesi ve sonrası üredikleri kültür sayısı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Perineal bölgenin flora bakterileri olarak kabul edilen *S. aureus*, *S. epidermidis* ve enterokok üremesi yönünden *S. bouldarii* verilmesinden önce ve sonrasındaki kültürlerde fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

S. bouldarii verildikten sonra alınan kültür örneklerinde *E. coli*'nin anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p < 0,05$).

Diğer üropatojen bakterilerden olan *Klebsiella spp.* ve *Proteus mirabilis* için ise anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Enterobakter spp. için de fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Periüretal bölge kültürlerinde üreyen bakteriler ve bunların *S. bouldarii* verilmesinden önce ve sonra üredikleri kültür sayısı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Periüretal flora bakterilerinden *S. aureus*, *S. epidermidis*, Enterokok spp. için *S. bouldarii* öncesi ve sonrası üreme durumu açısından fark yoktu ($p > 0,05$). *E. coli*'nin ise anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p < 0,05$).

Klebsiella spp. ve *Proteus mirabilis* ve Enterobacter spp. Üremesi yönünden de anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Alınan periüretal kültürlerden birinde *Pseudomonas ssp.* saptandı. Bir tanesinde de üreme olmadı.

Tablo 3'de çocukların cinsiyeti ile *S. Bouldarii* verilmesinden önce her iki bölgeden elde edilen üropatojenler arasındaki ilişki incelenmiş olup, perine ve periüretal kültürlerde üropatojenlerin üreme oranlarının kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak farklılık göstermediği bulunmuştur ($p > 0,05$).

Çalışmamıza katılan hastaların hiç birinde yan etkiye rastlanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada İYE olmayan çocuklarda perine ve periüretal flora incelenmiştir. İYE meydana gelmeden önce, üropatojenlerin perine ve periüretada kolonize oldukları ve bu kolonizasyonun ileride gelişebilecek İYE'nin habercisi olduğu araştırmalarla desteklenmiştir. Hamamcı ve ark (5) perinenin ve periüretanın medulla spinalis yaralanması olan hastalarda İYE'ye neden olan bakteriler için kaynak olduğunu göstermişlerdir. Bir çalışmada, idrar kateteri bulunan kadınlarda üriner sistem mikroorganizmalarının sıklıkla üretral kateter yolu ile ulaştıkları ve üretral kolonizasyonun aynı mikroorganizma ile oluşan İYE'nin habercisi olduğu bulunmuştur (6).

S. bouldarii verilmesinden önce elde edilen 54 adet perine kültürünün 16'sında (% 29,6) ve 54 adet periüretal kültürünün 16'sında (% 29,6) olmak üzere toplam 32 kültürde üropatojen olarak bilinen *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus mirabilis*' den birinin ve-

Tablo 1. *S. bouldarii* verilmesinden önce ve sonra alınan perineal kültürlerdeki bakterilerin dağılımı (n= 54)

Bakteri adı	<i>S. bouldarii</i> uygulaması öncesi	<i>S. bouldarii</i> uygulaması sonrası	X ²	P
<i>S. aureus</i>	34	37	0,69	0,41
<i>S. epidermidis</i>	18	20	0,17	0,68
Enterokok spp	5	2	1,80	0,18
Enterobacter spp	1	1	0,00	1,00
<i>E. coli</i>	14	6	6,40	0,011
<i>Klebsiella spp.</i>	4	3	0,20	0,65
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3	2,00	0,16

Tablo 2. S. bouldarii verilmesinden önce ve sonra periüretal kültürlerdeki bakterilerin dağılımı (n=54).

Bakteri adı	S. bouldarii uygulaması öncesi	S. bouldarii uygulaması sonrası	X ²	P
S. aureus	31	35	1,14	0,29
S. epidermidis	12	13	0,08	0,78
Enterokok spp	5	6	0,20	0,65
Enterobakter spp	-	1	0,00	0,01
E. coli	13	4	9,00	0,003
Klebsiella ssp.	2	4	2,00	0,16
Proteus mirabilis	2	2	0,00	1,00

ya birkaçının ürettiği tespit edildi. Çalışmaya alınan çocukların perine ve periüretal kültürlerinde, yapılan çalışmalarla uyumlu olarak en çok S. aureus ve S. epidermidis ürediler(2). Çalışmamızda anaerob bakteri izolasyonu için kültür yapılmadı. Laktobasillerin diğer flora elemanlarınca baskılanması sonucu üremediğini düşündük. Kültürlerde üreyen difteroidler değerlendirmeye alınmadı.

Probiyotiklerin GIS enfeksiyonlarında kullanılmasının başarılı sonuçları ile ilgili pek çok çalışma vardır (7-16). Araştırmalar daha çok probiyotik özelliği en iyi kanıtlanmış laktobasil türleri ile yapılmıştır. Probiyotiklerin özellikle kadınlarda tekrarlayıcı İYE ve vajinitlerdeki etkisi üzerinde sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Laktobasillerin ağızdan alımından sonra vajene dağıldıkları gösterilmiştir. Bir çalışmada tekrarlayıcı mantar vajiniti, bakteriyel vajinit ve İYE hikayesi olan 10 kadına L. rhomnusus GR-1 ve L. fermentum RC-14 ile desteklenmiş süt ürünü, günde iki kez, 14 gün boyunca verilmiş ve altı hastada bakteriyel vajinitin 1 haftalık tedavi ile iyileştiği görülmüştür (17). Persistan primer vesikoüretal reflüsü olan 100 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada bir gruba profilaksi olarak oral antibiyotik verilirken bir gruba da oral probiyotik verilmiş ve idrar yolu enfeksiyonu tekrarlama sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunamamış (18). Osset ve ark (19), çalışmalarında üropatojenlerin vajinal epitel hücrelerine adezyonlarının, laktobasiller tarafından önlenmesini incelemiş ve Psödomonas ve Klebsiella'nın duyarlı olduğunu; S. aureus ve Proteus mirabilis'in dirençli olduğunu göstermiş-

lerdir. Reid ve ark (20-23) kadınlarda, yaptıkları araştırmalarda probiyotiklerin gelecekte ürogenital sistem enfeksiyonlarında alternatif tedavide ümit verici olduklarını vurgulamışlardır. İdrar yolu enfeksiyonundan korunmada probiyotiklerin etkinliği bir başka çalışmada gösterilmiştir (24). Barbes ve ark (25) ürogenital enfeksiyonlarda normal flora yeniden oluşana kadar biyolojik ajanlarla tedavinin patojenlerin aşırı çoğalmasını önleyebileceğini savunmuştur.

Japonyada yapılan hayvan modeli üzerindeki bir çalışmada da üretra içine verilen L. casei shirota, farede İYE oluşturmak için mesane içine yerleştirilmiş E. coli suşunun büyümesini belirgin bir şekilde azaltmıştır (26). Beş gün ağızdan Saccharomyces bouldarii verilmesinden sonra kolon floradaki E. Coli'nin azaldığı 24 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada gösterilmiştir (27). İdrar yolu enfeksiyonundan korunmada etkili olmasının yanın da güvenli olduğu da ispatlanmıştır (28).

Çalışmamızda, kültür sonuçlarından S. aureus, S. epidermidis, Enterokok spp., Enterobakter spp. E. coli, Proteus mirabilis ve Klebsiella ssp. değerlendirilmiştir. Perineal bölge-

Tablo 3. S bouldarii verilmesinden önce üropatojen tesbit edilen kültürlerin cinsiyete göre dağılımı.

Üropatojen kültürler	Sayı (n)	Kız	Erkek
Perineal	16	6	10
Periüretal	16	6	10
Toplam	32	12	20

nin flora bakterilerinden olan *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *Enterokok spp*'nin *S. boulardii* verilmesinden etkilenmediği bulunmuştur. Bu bakterilerin üropatojen özelliği olmadığı gibi *Enterokok spp.*'nin probiyotik özelliği de bulunmaktadır (9). *Enterobakter spp.*'de de değişme olmazken, İYE'den en çok sorumlu olan *E. coli*'nin *S. boulardii* verilmesinden sonra perineal bölgedeki kolonizasyonunun azaldığı saptanmıştır. Diğer üropatojenlerden *Klebsiella* ve *Proteus mirabilis* için ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Periüretral bölge kolonizasyonu incelendiğinde ise aynı şekilde *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *Enterokok spp.* gibi normal flora bakterilerinde *S. boulardii* verilmesinden sonra değişiklik tespit edilmezken, *Enterobakter spp.*'de de fark yoktu. Üropatojenlerden *E. coli*'nin *S. boulardii* verilmesinden sonra periüretra kültürlerinde üremesinin azaldığı, diğer üropatojenlerin ise azalmadığı tespit edilmiştir.

Enfeksiyonlardan korunmada mevcut floranın devamlılığı önemlidir. Herhangi bir nedenle flora dengesinin patojenler lehine değişmesi hastalıkla sonuçlanmaktadır. Perineal ve periüretral floranın korunması İYE'nin gelişmesinin ve ilerde tekrarlamasının önlenme-

sinde çok önemlidir. Çocuklarımıza iyi bir tuvalet temizliği alışkanlığının kazandırılması bu sebepten dolayı Halk Sağlığı'nın önemli konularındandır. Araştırmalar enfeksiyon oluşmadan önce ve enfeksiyon döneminde normal floranın probiyotikler ile sağlanmasının tedavide başarılı olacağını işaret etmektedir. Ancak bu konuda geniş çapta yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çocuklarda İYE'nin tekrarlarının azaltılması için düşük dozda, günlük tek doz antibiyotik tedavisi profilaktik olarak kullanılmaktadır. Ancak düşük dozda da olsa, uzun süreli antibiyotik kullanılması tedirginliklere yol açabilmektedir. Ayrıca bir metaanaliz çalışmasında uzun süreli profilaktik antibiyotik tedavisinin kesin olarak faydalı veya faydasız olduğunun da söylenemeyeceği sonucuna ulaşılmıştır (29).

Bu açıdan bir probiyotik olan *S. Boulardii* kullanımı ile perine ve periüretral florada *E. coli* sıklığının azalması önemli bir bulgudur. Daha çok sayıda vaka ile yapılacak kontrollü çalışmalar, İYE tekrarlarının azaltılmasında probiyotiklerin yerinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Murray PR. Microbial Flora in Health and Disease. In: Kobayashi GS, Pjoller MA, Rosenthal KS. Eds. Medical Microbiology. Mosby London 1994; 78-83.
2. Bollgren I, Winberg I. The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls. Acta Paediatr Scand, 1976; 65: 74-80.
3. Broussard EK, Surawicz CM. Probiotics and prebiotics in clinical practise. Nutr Clin Care, 2004; 7: 104-13.
4. Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrhoeas. J Infect, 1996; 32: 1-10.
5. Hamamcı N, Dursun E, Akbaş E, Aktepe OC, Cakır A. A quantitative study of genital skin flora and urinary colonization in spinal cord injured patients. Spinal Cord, 1998; 36 : 617-20.
6. Daifuku R, Stamm WE. Association of rectal and urethral colonization with urinary tract infection in patient with indwelling catheters. JAMA, 1984; 252: 2028-30.
7. Elmer GW. Probiotics: "Living drugs." Am J Health-Syst Pharm, 2001; 58 : 1101-09.
8. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. JAMA, 1996; 275 : 870-6.
9. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. J Am Diet Assoc, 2001; 101 : 229-38.
10. Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. Am J Clin Nutr, 2001; 73 : 1147-51.

11. Klein SM, Elmer GW, McFarland LV, Surawicz CM, Levy RH. Recovery and elimination of the biotherapeutic agent, *Saccharomyces boulardii*, in healthy human volunteers. *Pharm Res* 1993; 10 : 1615-9.
12. Jahn HU, Ullrich R, Schneider T, Liehr RM, Schieferdecker HL, Holst H, Zeitz M. Immunological and trophical effects of *Saccharomyces boulardii* on the small intestine in healthy human volunteers. *Digestion*; 1996; 57 : 95-104.
13. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr*, 2005 Jan;94:44-7
14. Cascio S, Colhoun E, Puri P. Bacterial colonization of the prepuce in boys with vesicoureteral reflux who receive antibiotic prophylaxis. *J Pediatr*, 2001; 139 : 160-2.
15. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Matto J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol*, 2000; 84 : 197-215.
16. F Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomized trial. *BMJ*, 2001; 322 : 1318-9.
17. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect*, 2002; 4 : 319-24.
18. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2007 Sep; 22 :1315-20
19. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*, 2001; 183 : 485-91.
20. Reid G, Bruce AW, McGrearty SA, Cheng KJ, Consterton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev*, 1990; 3 :335-44.
21. Reid G, Bruce AW. Selection of *Lactobacillus* strains for urogenital probiotic applications. *J infect Dis*, 2001; 1: 77-80.
22. Reid G, Bruce AW. Could probiotics be an option for treating and preventing urogenital infections? *Medscape Womens Health*, 2001; 6 :9.
23. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care*, 2002; 5 : 3-8.
24. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol*, 2006; 24:28-32
25. Barbes C, Boris S. potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care STDS*, 1999; 13 : 747-51.
26. Asahara T, Nomoto K, Watanuki M, Yokokura T. Antimicrobial activity of intraurethrally administered probiotic *Lactobacillus casei* in a murine model of *Escherichia coli* urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45 : 1751-60.
27. Akil I, Yılmaz O, Kurutepe S, Değerli K. Influence of oral intake of *Saccharomyces boulardii* on *Escherichia coli* in enteric flora. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:807-10
28. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2003 Jun; 17:457-71.
29. Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother*, 2000; 12 : 115-123.